Medical Horizons

VITAMIN D
Beyond Effects on Bone

Aly A. Misha'l*[1]

(J Med J 2010; Vol. 44 (2): 227-232)

Hypovitaminosis D has been reported in many countries, including sunny countries. It has been estimated that one billion people worldwide have vitamin D deficiency or insufficiency.

In the Middle East, including Jordan, several studies over the past two decades revealed widespread vitamin D deficiency (defined as serum 25 (OH)D less than 15ng/ml) and insufficiency (defined as serum 25 (OH) D of 15-20 ng/ml) that reached 60-80% of the total population. These figures become worse in winter.

Deficiency of vitamin D occurs when there is limited exposure to sunlight, deficient vitamin D intake, inadequate absorption of vitamin D from the digestive tract, or impairment in the metabolic activation of vitamin D.

Groups at particular risk of hypovitaminosis D, due to decreased synthesis or increased requirements are: the elderly, pregnant women, children and adolescents.

It has been suggested that vitamin D deficiency during infancy and childhood may imprint increased risk of chronic diseases for the rest of their lives.

The major and most well known function of vitamin D is to maintain calcium and phosphorus homeostasis and to promote bone mineralization. The classical consequences of vitamin D deficiency are rickets in children, osteomalacia in adults and increased propensity for fractures.

1. Chief of Medical Staff, Islamic Hospital, Amman, Jordan.

Correspondence should be addressed to:
Aly A. Misha'l, MD, FACP
Islamic Hospital, Amman, Jordan
E- mail: info@islamic-hospital.org.

Recent evidence, however, suggests that vitamin D and calcium homeostasis may also have effects in a variety of non-skeletal problems including neuromuscular function and falls, psoriasis, multiple sclerosis, cardiovascular diseases and a variety of cancers.

Vitamin D receptors have been discovered in various tissues including the brain, prostate, breast, colon, immune cells and others. 1.25 dihydroxyvitamin D controls more than 200 genes.
These include genes responsible for regulation of cellular proliferation. It decreases cellular proliferation of both normal and cancer cells, and induces their normal differentiation.

Non-Skeletal Effects of Vitamin D

Immunomodulation

1.25 dihydroxyvitamin D has a significant effect on both monocytes and macrophages. When both are exposed to mycobacterium tuberculosis, there is up-grading of the vitamin D receptor gene and the 25-hydroxy D- 1α- hydroxylase gene. This up-grading promotes the synthesis of cathelicidine, a peptide capable of destroying mycobacterium tuberculosis, and other infectious agents, within the macrophages.

When serum levels of 25 hydroxy D fall below 20ng/ml, monocytes and macrophages become incapable of initiating this innate immune response.

© 2010 DAR Publishers/ University of Jordan. All Rights Reserved.

This may explain why Black Americans, who are often more vitamin D deficient, are more prone to contracting TB infections than whites. Moreover, their TB infection is more aggressive.

It has been long noted that children with rickets, suffer or even die from infectious diseases.

Cancer

People living at higher latitudes (where vitamin D deficiency is more prevalent than in lower latitudes) suffer from a variety of cancers, including: Hodgkin's lymphoma, cancer of colon, pancreas, prostate, ovaries, breasts and other tissues.

Both prospective and retrospective epidemiological studies indicate that levels of 25 hydroxy D below 20ng/ml are associated with 30-50% increased risk of the above cancers. Moreover, mortality from these cancers has increased.

The Nurses' Health Study (32,826 subjects) showed the risk of colorectal cancer was inversely associated with serum levels of 25-hydroxyvitamin D.

Subjects who, at baseline, had a 25-hydroxyvitamin D serum level of less than 12ng/ml, had a 253% increased risk of colorectal cancer over a follow-up period of 8 years.

In a study on men who worked outdoors showed the development of prostate cancer was delayed 3-5 years, compared to men who worked indoors. Risk of breast cancer in 980 women with the highest vitamin D intake was 50% less than those with the lowest vitamin D intake.

Children and young adults exposed to the most sun-light have a 40% reduced risk of non-Hodgkin's lymphoma, than those with the least exposure to sun-light.

Autoimmune Diseases

Type 1 diabetes mellitus, Multiple Sclerosis (MS) and Crohn's disease were highly prevalent in vitamin D deficient areas, especially countries in high latitudes.

Those living in areas below 35 degrees latitude for the first 10 years of their lives were found to have 50% risk of MS.

For every increase of 25 hydroxy D of 20ng/ml, this risk of MS was lower by 41%.

Another study showed women who ingested 400 IU of vitamin D or more, had 42% reduced risk of MS.

Similar observations were found for Rheumatoid and osteoarthritis.

Several studies suggest vitamin D supplements in children reduce the risk of type 1 diabetes.

Increased vitamin D intake during pregnancy was associated with decreased levels of islet auto-antibodies in the offspring.

In Finland, a country with relative high prevalence of type 1diabetes, a study was conducted on 10,366 children, given 2000 IU of vitamin D daily during their first year of life. The risk of type 1 DM was reduced by approximately 80%.

Among children with vitamin D deficiency, the risk of type 1 DM rose to about 200%.

In another study, vitamin D deficiency was found to increase insulin resistance, decrease insulin production, and increase incidence of the metabolic syndrome.

On the other hand, a study showed that a daily intake of 1200 mg of calcium plus 800 IU of vitamin D lowered the risk of type 2 DM by 33%, as compared with intake of lower doses.

Cardiovascular Diseases

Epidemiological studies showed subjects living at higher latitudes to have increased risk of hypertension and cardiovascular disease.

Vitamin D deficiency was associated with congestive heart failure, and increased inflammatory markers, e.g. CRP and interleukin 10.

In a study on patients with hypertension who were exposed to ultraviolate B radiation 3 times daily for 3 months, their serum vitamin D levels rose by 180%, and their B.P became normal.

Other Disorders

- Psoriasis benefited from therapy with 1.25(OH) 2 D.
- 1.25(OH) 2 D was found to inhibit renin synthesis.
- Lung functions and wheezing illnesses: Subjects with 25-hydroxyvitamin D serum levels above 35 ng/ml had a 176 ml increase in the forced expiratory volume in 1 second.
- Children of women with vitamin D deficiency during pregnancy are at an increased risk of wheezing illnesses.
- Schizophrenia and depression: Both have been linked to vitamin D deficiency.
- Maintaining vitamin D sufficiency in utero and during early life, may be important for brain development and for maintainance of mental function later in life.

Suggested Readings

1. Holick, MF. Vitamin D Deficiency: Review Article. N Engl J Med 2007; 357:3.
2. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Philadelphia: W.B Saunders, 2001: 1009-1028.
3. El-Hajj Fulleihan G. & Deed M. Hypovitaminosis in a sunny country. N Engl J Med 1999; 340: 1840-1841.

آفـــاق طبيـة

فيتامين د: تأثيرات صحية تتجاوز العظام

علي مشعل

رئيس الأطباء، المستشفى الإسلامي، عمان، الأردن.

تواترت التقارير الصحية عن نقص فيتامين د من مختلف بلدان العالم بما فيها البلدان المشمسة في منطقة الشرق الأوسط وغيرها. ويقدّر أن حوالي مليار إنسان حول العالم مصابون بهذا النقص.

وفي منطقتنا العربية، بما فيها الأردن، أجريت عدة دراسات مسحية خلال العقدين الماضيين، أظهرت اتساع مشكلة عوز فيتامين د الشديد (ويعرف بمستوى الفيتامين في الدم أقل من 15 نانوغرام/مل)، إضافة إلى قلة كفاية هذا الفيتامين (بمستواه في الدم بين 15–20 نانوغرام/مل)، ليشمل بين 60–80% من إجمالي السكان، مع زيادة هذه الأرقام في فصل الشتاء.

ويرجع سبب هذه المشكلة إلى محدودية التعرض لأشعة الشمس (حتى في البلدان المشمسة)، أو قلة تناول هذا الفيتامين في الطعام، أو قلة امتصاصه من الجهاز الهضمي او اختلال عمليات الجسم الاستقلابية للتعامل معه.

وتظهر الدراسات أن الفئات الأكثر تعرضاً لهذا العوز هم المتقدمون في السن والنساء الحوامل والرضع والأطفال والبالغون، وذلك في الغالب بسبب محدودية صنع الفيتامين في الجسم أو زيادة الحاجة إليه أو كليهما.

كما تشير الدراسات إلى أن عوز فيتامين د في الطفولة المبكرة والمتأخرة قد يكون له أثر في ازدياد التعرض للعديد من الأمراض المزمنة التي ترافق المصابين طوال حياتهم.

ويعرف الناس التأثيرات الشائعة لفيتامين د في الحفاظ على مستويات صحية من الكالسيوم والفسفور لضمان صحة العظام. كما يعرف الناس عواقب هذا العوز في التسبب بأمراض الكساح العظمي لدى الأطفال ومرض تلين العظام لدى الكبار وزيادة التعرض للكسور.

والجديد أن هناك دلائل علمية متواترة عن تأثيرات صحية تتجاوز الهيكل العظمي يحدثها عوز فيتامين د، تشمل الجهاز العضلي والعصبي وأمراضاً مثل الصدفية والتصلب المتعدد وأمراض القلب والشرايين ومجموعة من الأمراض السرطانية.

وتبين أن هناك مستقبلات خاصة بهذا الفيتامين في كثير من أنسجة الجسم، ومنها الدماغ والبروستات والثدي والقولون والخلايا المناعية وغيرها. كما تبين أن أحد مشتقات فيتامين د (1,25 Dihydroxyvitamin D) يسيطر على أكثر من 200 من الجينات (الصبغيات)، ويشمل ذلك الجينات المسؤولة عن تنظيم نمو الخلايا التي تقلل من تكاثر الخلايا السرطانية والخلايا العادية عملاً على المحافظة على تمايز طبيعي لهذه الخلايا.

تأثيرات غير هيكلية لفيتامين د

الجهاز المناعي

يمتلك أحد مشتقات فيتامين د (1,25 Dihydroxyvitamin D) تأثيراً متميزاً على الخلايا المناعية المسماة الخلايا الوحيدة (monocytes) والخلايا البلعمية (macrophages). ولدى تعرض هذه الخلايا لميكروب السل، على سبيل المثال، يحدث تطور نشط في الجين المتحكم في مستقبلات فيتامين د ومشتقاته مما يؤدي إلى زيادة إنتاج مادة بروتينية حيوية اسمها كايثليسدين ذات القدرة على القضاء على هذا الميكروب، وغيره من الميكروبات، داخل الخلايا المناعية المذكورة.

وأظهرت الدراسات أن مستوى فيتامين د في الدم، إن كان أقل من 20 نانوغرام/مل، فإن الخلايا المناعية المشار إليها تصبح عاجزة عن القيام بدورها المناعي المطلوب.

وقد يفسر ذلك لماذا يعاني المرضى السود في أمريكا من زيادة التعرض للإصابة بمرض السل، عن أقرانهم من البيض، نظراً لأن عوز فيتامين د أكثر شيوعاً لدى الفئة الأولى. وعلاوة على ذلك فإن مرض السل لديهم أكثر شدة واستفحالاً. كما أنه من المعروف قديماً أن الأطفال المصابين بمرض الكساح (rickets) لا يموتون من هذا المرض وإنما يموتون من الأمراض المعدية.

السرطان

من المعروف أن سكان المناطق الواقعة في خطوط العرض المرتفعة، مثل شمال أوروبا، يعانون من عوز فيتامين د أكثر من غيرهم. وقد أظهرت الدراسات أن هؤلاء السكان يعانون من نسب مرتفعة للإصابة بعدد من الأمراض السرطانية، وخصوصاً لمفوم هدجكنز، وسرطان القولون والبنكرياس والبروستات والمبيض والثدي وغيرها.

وتشير الدراسات المسحية المتعددة أن مستوى فيتامين د في الدم، إذا كان أقل من 20ننغم/مل، فإن خطر الإصابة بالأمراض السرطانية المذكورة يزداد بنسبة 30-50%، كما أن الوفيات الناتجة عنها تكون أكثر.

وفي دراسة كبيرة شملت (32826) من الممرضات (الدراسة الصحية للممرضات) تبين أن نسبة الإصابة بسرطان القولون والمستقيم لها علاقة عكسية مع نسبة فيتامين د في الدم، وأن النساء اللواتي تقل لديهن نسبة فيتامين د في الدم عن 12ننغم/مل، في بداية الدراسة المسحية، ازدادت نسبة إصابتهن بسرطان القولون والمستقيم عن 253% خلال سنوات الدراسة الثمان.

وفي دراسة شملت رجالاً يعملون في الهواء الطلق، بالمقارنة مع الذين يعملون داخل المباني، فقد تأخر ظهور سرطان البروستات لمدة 3-5 سنوات في الفئة الأولى عنه في الفئة الثانية.

وفي دراسة أخرى شملت 980 امرأة، تبين أن اللواتي يتناولن أعلى جرعة من فيتامين د تنخفض لديهن نسبة الإصابة بسرطان الثدي بمقدار 50% عن اللواتي يتناولن أقل جرعة من الفيتامين.

وفي دراسة شملت أطفالاً ويافعين يتعرضون لأشعة الشمس لفترات طويلة، انخفضت لديهم نسبة الإصابة بسرطان لمفوم هدجكنز بمقدار 40% بالمقارنة مع الذين يتعرضون للشمس لفترات قصيرة.

أمراض المناعة الذاتية

شملت الدراسات أمراض السكري من النوع الأول، والتصلب المتعدد ومرض كرون، وتبين أن هذه الأمراض تتزايد لدى الأشخاص المصابين بعوز فيتامين د، وخصوصاً في البلدان الواقعة في خطوط العرض العالية، كما تبين أن الأشخاص الذين تبدأ السنواتالعشر الأولى من حياتهم في مناطق واقعة تحت خط عرض 35، يتمتعون بانخفاض إصابتهم بمرض التصلب المتعدد بحوالي 50% وأن كل زيادة في نسبة فيتامين د في الدم بمقدار 20ننغم/مل يقابلها انخفاض نسبة الإصابة بالتصلب المتعدد بمقدار 41%.

وفي دراسة أخرى شملت نساءاً يتناولن جرعة من فيتامين د مقدارها 400 وحدة دولية يومياً أو أكثر، انخفضت إصابتهن بمرض التصلب المتعدد بحوالي 42%.

وهناك ملاحظات مشابهة حول الإصابة بمرض التهاب المفاصل الرثياني وكذلك الاعتلال المفصلي العظمي.

وأما مرض السكري من النوع الأول، فقد أظهرت دراسات عديدة أن إعطاء فيتامين د للأطفال يؤدي إلى خفض احتمال إصابتهم بهذا المرض، وأن تناول الأم الحامل لجرعات كافية من فيتامين د يؤدي إلى انخفاض نسبة المضادات الموجهة إلى الخلايا المنتجة للأنسولين لدى المواليد.

وفي فنلندا، وهو بلد معروف بزيادة نسبة الإصابة بمرض السكري من النوع الأول، أجريت دراسة شملت 10366 طفلاً تم إعطاؤهم جرعة 2000 وحدة دولية من فيتامين د يومياً خلال السنة الأولى من حياتهم، وتبين أن نسبة إصابتهم بالسكري من النوع الأولى قد انخفضت بحوالي 80%.

أما الأطفال الذين يعانون من عوز فيتامين د فإن نسبة الإصابة بالسكري من النوع الأول ارتفعت عندهم إلى أكثر من 200%.

وفي دراسة أخرى تبين أن عوز فيتامين د ينتج عنه زيادة مقاومة الأنسولين، ونقص إنتاج الأنسولين، وزيادة الإصابة بالمتلازمة الاستقلابية.

ومن جهة أخرى ذات دلالة مختلفة أظهرت إحدى الدراسات أن تناول جرعة يومية من الكالسيوم بمقدار 1200 مغم بالإضافة إلى 800 وحدة دولية من فيتامين د، يؤدي إلى انخفاض نسبة الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني بمقدار 33% بالمقارنة مع الذين لا يتناولون مثل هذه الجرعات.

أمراض القلب والدوران

تبين الدراسات المسحية أن الأشخاص الذين يعيشون في مناطق خطوط العرض العليا يعانون من ازدياد الإصابة بفرط ضغط الدم وأمراض القلب. ومن المعروف أن سكان تلك المناطق لديهم نسبة أكبر من عوز فيتامين د.

وتبين أيضاً أن عوز فيتامين د يرافقه احتمال أكبر لهبوط القلب، كما يرافقه ازدياد المؤشرات الالتهابية ذات العلاقة بأمراض القلب.

وفي دراسة شملت مرضى مصابين بفرط ضغط الدم تعرضوا لأشعة الشمس فوق البنفسجية ثلاث مرات يومياً لمدة ثلاثة أشهر، مما أدى إلى ارتفاع نسبة فيتامين د في الدم بمقدار 180%، فانخفض ضغط الدم لدى هؤلاء الأشخاص إلى الحدود الطبيعية.

اختلالات مرضية أخرى:

- مرض الصدفية: تحسن المصابون باستعمال أحد مشتقات فيتامين د (1,25 (OH)2 D)
- تبين أن المشتق المشار إليه أعلاه قد أدى إلى هبوط إنتاج مادة الرينين.
- وظائف الرئة وأمراض الربو القصبي: تبين أن الأشخاص الذين تزيد لديهم نسبة فيتامين د في الدم عن 35 ننغم/مل، تحسن لديهم أحد مؤشرات وظائف الرئة إلى درجة كبيرة.

كما تبين أن الأطفال الذي يولدون من أمهات يعانين من عوز فيتامين د، يتكون لديهم نسب أكبر من أمراض الربو القصبي.

- أمراض الفصام والاكتئاب: تبين أن هنال علاقة بينهما وبين عوز فيتامين د.
- كما أظهرت دراسات أن توفير الاكتفاء بفيتامين د أثناء الحمل وفي الفترات المبكرة من حياة الأطفال يمكن أن يكون له تأثير إيجابي هام على تطور أنشطة الدماغ والتفكير في المستقبل.

المراجع المقترحة: مع النسخة الإنجليزية من هذا العدد.