

iv) R. Kuhn și G. Wendt (1938) au identificat piridoxina sau vitamina B₆, iar în 1939 S. Harris și F. M. Felkers i-au determinat structura și au realizat sinteza chimică; v) s-a demonstrat că substanțele care puteau vindeca câinii de așa numita boală „limba neagră”, care avea simptome asemănătoare cu ale pelagrei, sunt acidul nicotinic și amida sa. Aceste substanțe au fost izolate din ficat și au fost reunite sub denumirea de vitamină PP. S-a menționat că acești compuși se găseau și în fracția „vitamină”, impură, izolată de către K. Funk în 1911 și caracterizată anterior. În 1938, I. D. Sies și col. au folosit vitaminele PP în tratamentul pelagrei la oameni.

În prezent se cunosc proprietățile fizico-chimice ale vitaminelor, caracteristicile carențelor, acțiunea și rolul lor. Preocupările majore ale vitaminologiei se axează pe posibilitățile de obținere, testare și condiționare a vitaminelor, în scopul valorificării în terapie și în elaborarea unor măsuri generale de profilaxie pe plan mondial. De asemenea există preocupări continue de elucidare a mecanismelor de acțiune biochimică, mai ales la nivel celular și molecular.

Pentru primele vitamine descoperite (A, D, B₁, C, PP), distanța dintre descrierea bolilor și descoperirea vitaminelor s-a extins pe perioade de sute și mii de ani; în timp ce pentru celelalte vitamine descoperite (B₁₂, acid folic), etapele sunt mai scurte și chiar inversate.

Nomenclatură

Cercetările biochimice, fiziologice și terapeutice realizate în primele decenii ale secolului XX, au condus la stabilirea denumirii „**vitaminelor**” după mai multe criterii:

Denumirea alfabetică - în lucrările publicate în perioada 1913-1916, Mac Collum, a introdus pentru prima oară denumirea vitaminelor cu literele majuscule ale alfabetului latin, în ordinea descoperirii cronologice a acestora; A, B, C, D, E, F, etc. Uneori literele se referă, convențional, la unele proprietăți ale vitaminelor. De exemplu vitamina K de la „Koagulation”, vitamina H de la „Haut” (piele), vitamina PP de la „Pelagre preventing”.

Pe măsură ce studiile au fost aprofundate, iar tehnicile de laborator au avansat, s-au descoperit noi factori esențiali pentru majoritatea vitaminelor descoperite. De aceea, în cadrul aceleiași grupe, la litera care denumește vitamina, s-au adăugat indici numerici pentru fiecare din derivații descoperiți. Astfel au apărut denumiri ca: vitamina A₁, A₂,

A₃, D₂ - D₆, B₁ - B₁₅, etc. La unele vitamine, în cadrul aceluiași indice numeric, s-au format subgrupe care au fost notate cu litere mici; de exemplu: B_{12a}, B_{12b}, B_{12c}.

Tabelul 1. Cronologia principalelor descoperiri ale vitaminelor și ale funcțiilor acestora

Anul	Descoperirea
1753	un medic scoțian propune prevenirea scorbutului prin utilizarea sucului de lămâie;
1795	marina britanică oficializează recomandările sale;
1831	izolare β carotenului din morcov;
1875	anumite afecțiuni oculare pot fi corectate prin administrarea de ulei extras din ficat de morun;
1881	laptele conține unul sau mai mulți factori de creștere, diferiți de glucide, lipide, sau proteine și care sunt necesari dezvoltării mamiferelor tinere;
1897-1906	„Beri-beri” este o maladie alimentară carențială care poate fi vindecată prin administrarea unei substanțe hidrosolubile prezentă în tărâțele de orez;
1911	apariția denumirii de vitamină;
1913	existența a două clase de vitamine: hidrosolubile și liposolubile;
1920	fitosterolii iradiați cu ajutorul luminii solare vindecă rahitismul;
1926	izolarea vitaminei B ₁ ; vindecarea anemiei pernicioase prin ingerarea unor extracte hepatice;
1928	izolarea vitaminei C;
1929	existența unui factor specific antihemoragic; β carotenul este o provitamină A;
1931	structura chimică a vitaminei A;
1933	prima sinteză chimică a acidului ascorbic; izolarea acidului pantotenic;
1935	structura și sinteza riboflavinei; demonstrarea rolului de coenzimă respiratoare; izolarea biotinei; 7-dehidrocolecosterolul reprezintă provitamina D naturală;
1936	structura și sinteza tiaminei; tiamin pirofosfatul este coenzima piruvat carboxilazei; structurile vitaminelor D ₂ și D ₃ ; izolarea vitaminei E;
1937	structura vitaminei PP și identificarea nicotinamidei drept constituent al coenzimelor NAD și NADP;
1938	izolarea vitaminei B ₆ ;
1939	izolarea vitaminelor K ₁ și K ₂ și determinarea structurilor acestora;
1941	structura biotinei;
1946	prima sinteză industrială a vitaminei A;
1948	izolarea vitaminei B ₁₂ ; structura acidului folic; rolul acidului pantotenic în structura coenzimei A;
1953	izolarea și structura chimică a acidului lipoic;
1956	structura vitaminei B ₁₂ ;
1950-1960	elucidarea mecanismelor de acțiune ale tiamin pirofosfatului, piridoxal fosfatului și tetrahidrofolatului;
1958	rolul 11 cis retinalului în biochimia vederii;
1970-1980	vitamina D ₃ acționează prin transformarea sa în compusul activ 1,25dihidroxicolecalciferol;
1970	modul de acțiune al vitaminei B ₁₂ ;
1973-1979	sinteza chimică totală a vitaminei B ₁₂ ;
1980	acidul retinoic are un rol important în diferențiere celulară și creștere;

Denumirea chimică - Comisiile de nomenclatură biochimică au stabilit reguli raționale pentru denumirea vitaminelor pe baza structurii lor chimice. De exemplu: ergocalciferolul pentru vitamina D₂, colecalciferolul pentru vitamina D₃, piridoxina pentru vitamina B₆, tocoferoli pentru vitaminele E, acid pantotenic pentru vitamina B₃, etc.

Denumirea terapeutică- Desemnează efectul farmacodinamic al vitaminei: vitamina antiscorbutică (vitamina C), antisterilică (vitamina E), antipelagrosă (vitamina PP), vitamina coagulării (vitamina K), etc.

În practica medicală, farmaceutică și biochimică pentru denumirea vitaminelor se utilizează diferite variante. Deoarece cele mai multe dintre acestea au o conotație istorică ele vor fi discutate la fiecare vitamină în parte.

Noțiunea de **provitamine** a fost atribuită precursorilor vitaminici inactivi (exogeni) care, în organism, se transformă în vitamine active. Astfel de provitamine sunt: 7-dehidrocolesterolul și ergosterolul care prin iradiere la nivelul pielii se transformă în vitaminele D₃ și D₂, carotenii care în hrană sunt inactivi, se transformă în vitamina A sub efectul carotenazelor din intestin, etc. Prin studiile realizate s-a observat că rolul acestor provitamine este specio-specific, deoarece unele animale pot realiza activarea lor în timp ce altele nu au această capacitate.

Se mai cunosc și alți factori esențiali care posedă un comportament similar vitaminelor dar care intră în structura celulelor, sau servesc ca sursă de energie. Din această categorie de substanțe numite „**vitagene**” fac parte acizii grași esențiali (AGE), reuniți sub denumirea de vitamina F și aminoacizii esențiali (AAE). Din punct de vedere fiziologic, stările carențiale determinate de acești factori se aseamănă cu carența vitaminică, cu deosebirea că există diferențe substanțiale privind cantitățile necesare funcționării normale a organismului. Astfel, dacă în cazul vitaminelor necesarul este de ordinul microgramelor sau cel mult al miligramelor, în cazul vitagenelor necesarul este de ordinul gramelor.

Vitamerele sunt substanțe naturale sau sintetice, înrudite cu vitaminele și care pot avea o acțiune similară cu acestea. Este cazul acidului pimelic care poate înlocui biotina ca factor de creștere pentru *Corynebacterium difteriae*.

Conform cercetărilor efectuate de Burk (1944), în grupul vitamerelor pot fi incluse și formele active ale vitaminelor (forme diferite ale aceleași vitamine, sau metaboliți ai acestora). Noțiunea de „vitamere” este destul de imprecisă, iar cercetările recente demonstrează că în această categorie nu pot fi incluse provitaminele, formele active și cele de metabolizare a vitaminelor.

Ca o concluzie a celor discutate în paragrafele anterioare, dacă termenul de „vitagene” își poate găsi o justificare, cel de „vitamere” este inutil și generator de confuzii.

Antivitaminele sunt substanțe cu acțiune antagonistă vitaminelor care produc simptome carențiale specifice vitaminei respective. Ele pot acționa prin: **i) analogie structurală**- acești compuși intră în competiție cu o vitamină cu structură asemănătoare (cazul cunoscut al antagonismului PAB-sulfamide); **ii) alterarea structurii vitaminei**- de exemplu tiaminaza (rupe molecula vitaminei B₁), ascorbaza care are ca substrat vitamina C, lipooxidazele care inactivează provitaminele A; **iii) reacție chimică cu vitaminele**- inhibă astfel biosinteza acestora; de exemplu 1,2-dibrom-4,5-diaminobenzolii acționează ca inhibitori ai sintezei de vitamină B₁₂.

Mecanismul de acțiune al antivitaminelor este util medicilor în terapie (chimioterapie, medicația cu anticoagulante) și servește în cercetările experimentale pentru provocarea avitaminozelor.

Vitaminele în medicină

Meritul lui Funk este de a fi descoperit prima vitamină (în realitate un amestec) și de a fi ajuns la concluzia că „bolile de tipul” *beri-beri* și *scorbut* nu își au originea în infecții sau intoxicații, ci în lipsa unor substanțe necunoscute din alimentație și care, în cantități foarte mici, sunt neapărat necesare, *sănătății și vieții*”.

În cazul în care necesitățile vitaminice nu sunt asigurate se instalează o carență gradată, progresivă, care evoluează de la forme ușoare, precarență, până la forme grave, chiar mortale. Deși discutabilă, noțiunea de precarență este de mare interes deoarece este mai apropiată de starea normală decât de cea patologică. Între aceste forme aproape neobservabile și formele grave denumite avitaminoze, există o zonă largă de stări de hipovitaminoză. Aceste forme sunt mai ușoare, în mare măsură reversibile și se caracterizează prin manifestări clinice și biochimice caracteristice.

După cauzele care le produc *hipo-* și *avitaminozele* se împart în două categorii (**Figura 1.**):

1. primare - includ carențele determinate de: **i)** lipsa reală a vitaminelor din alimente (alimentație deficitară, subnutriție), sau ca urmare a distrugerii lor din alimente; **ii)** tulburări de absorbție; **iii)** alterarea florei microbiene intestinale, aceasta fiind o sursă de vitamine care asigură o cotă importantă din necesitățile organismului; **iv)** imposibilitatea transformării provitaminelor în vitamine; etc.

2. secundare - includ carențe determinate de: **i)** existența, în anumite stări fiziologice speciale sau patologice, a unor necesități crescute de vitamine. În aceste cazuri, un aport, care pentru persoane sănătoase este considerat normal, nu asigură necesarul organismului pentru vitamina respectivă; **ii)** prezența în alimente a unor avitamine naturale; **iii)** administrarea unor medicamente care antagonizează cu vitaminele; **iv)** afectarea unor organe implicate în metabolizarea vitaminelor; etc.

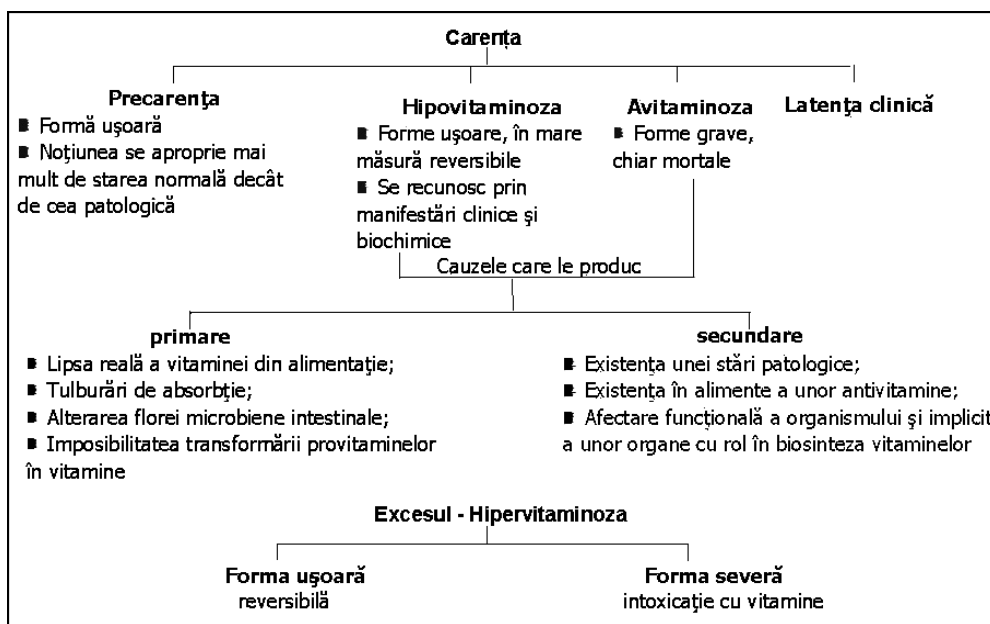


Figura 1. Definirea stărilor patologice asociate cu carența sau excesul de vitamine

Spre deosebire de modelele experimentale în care starea carențială indusă la animale este tipică pentru vitamina respectivă, în clinică, în dezechilibre alimentare, în infecții, în cursul administrării unor medicamente, etc., apar carențe complexe numite - policarențe. Foarte des se întâlnesc și stări de latență clinică, în care semnele carenței apar în momentul în care organismul este slăbit din alte motive. În acest caz stările precarențiale sunt diferite, depind de antecedentele individului și de „individualitatea biochimică” a persoanei în cauză.

Adesea, este posibil ca manifestarea unei hipovitaminoze, sau avitaminoze să mascheze alte stări carențiale. Din punct de vedere clinic, precizarea este importantă deoarece hipo- și/sau avitaminoze sunt cel mai adesea manifestări policarențiale. Acest aspect le diferențiază de carențele provocate experimental.

Hipervitaminozele apar datorită unui exces de vitamine sau imposibilității organismului de a utiliza resursele disponibile. Cel mai adesea apar ca urmare a

excesului alimentar, dar și a consumării unor alimente sau preparate bogate în vitamine sau provitamine, sau datorită unei terapii intensive și abuzive, cu vitamine. Deseori, excesul unei singure vitamine are efecte și asupra metabolizării altor vitamine.

În funcție de gravitatea manifestărilor produse, hipervitaminezele pot fi clasificate în: ușoare caz în care manifestările sunt reversibile și severe, atunci când se realizează intoxicații grave cu vitamină.

Vitaminele ca „factori esențiali”

Vitaminele sunt „factori esențiali” deoarece sunt absolut necesari tuturor speciilor animale, vegetale, și microorganismelor (Schopfer, Lwoff, 1934). Acestea sunt „factori exogeni” deoarece organismul nu le poate sintetiza în totalitate, sau concentrația în care sunt necesare. Proveniența exogenă reprezintă un criteriu de diferențiere față de hormoni. Posibilitățile de sintetiză ale vitaminelor sunt specio-dependente motiv pentru care, biosinteza vitaminelor trebuie analizată în mod concret pentru fiecare specie și vitamină în parte. Astfel este cazul vitaminei PP care are ca precursor triptofanul și poate fi parțial sintetizată de către om și alte mamifere. Unele microorganisme pot sintetiza vitaminele din părțile componente. În funcție de posibilitățile de sinteză, aportul exogen de vitamină este variabil. De exemplu, vitamina C este necesară numai pentru om, primate și cobai, în timp ce alte specii sunt capabile să sintetizeze vitamina C, în cantități suficiente pentru asigurarea necesarului zilnic.

O atenție deosebită este acordată procesului de vitaminogeneză de la nivelul florei intestinală, în care microorganismele produc unele dintre vitaminele necesare funcțiilor vitale ale organismului (K, PAB, biotină, acid pantotenic și acid folic). Cantitatea produsă este suficientă pentru a acoperi (cel puțin parțial) necesarul zilnic al omului. În cazul altor vitamine, cum sunt: nicotinamida, tiamina, riboflavina și piridoxamina, cantitatea produsă prin vitaminogeneză nu asigură necesarul zilnic motiv pentru care se recomandă suplimentarea cu vitamine din surse exogene. În tabelul 2 sunt prezentate câteva microorganisme producătoare de vitamine. Datele prezentate au valoare orientativă și trebuie privite cu rezervă deoarece sunt obținute în condițiile producerii vitaminelor în medii de cultură, fără a reflecta caracteristicile de producție ale tractului digestiv și randamentul real din organism.

Tabelul 2. Microorganisme prezente în flora intestinală și vitaminele pe care le pot produce prin procesul de vitaminogeneză

Microorganisme	B₁	B₂	PP	B₆	Pantotenic	Biotina	Folic	Inozitol
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Clostridium butylicum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Aerobacter faecalis</i>	-	+	+	-	+	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	-	-	+	-	-
<i>Bacillus mesentericus</i>	+	++	+	-	-	-	-	-
<i>Bacillus alcaligenes faecalis</i>	+	+	+	-	-	+	-	-

Clasificarea vitaminelor și a elementelor minerale

Dezvoltarea amplă a cercetărilor în domeniul **vitaminelor**, concretizată în special după anii '30, prin izolarea, stabilirea structurii chimice și a proprietăților fizico-chimice a unui număr din ce în ce mai mare de vitamine, a impus o clasificare corespunzătoare a acestora, pe baza criteriilor științifice. Unul dintre criterii este solubilitatea vitaminelor în lipide și solvenți organici și respectiv în apă și solvenți polari. Acesta se corelează și cu alte caracteristici fiziologice, deoarece vitaminele liposolubile se absorb din tractul digestiv prin mecanisme de absorbție asemănătoare lipidelor, în timp ce vitaminele hidrosolubile prin mecanisme complet diferite.

Încă din 1915, Osborne și Mendel au grupat vitaminele în două mari categorii:

a) vitamine hidrosolubile. Sunt vitamine solubile în apă și solvenți polari, care în marea lor majoritate sunt termolabile, stabile în mediu acid și instabile în mediu alcalin. Acestea nu pot fi depozitate de către organismul animal sub formă de rezerve. Din această categorie fac parte vitaminele grupului B, vitaminele C, PP, P, acidul folic, acidul lipoic, etc.

b) vitamine liposolubile. Sunt vitamine solubile în lipide (grăsimi) și solvenți organici, care în cea mai mare parte sunt termostabile, stabile în mediu acid și alcalin. Pot fi depozitate în anumite organe, de unde sunt utilizate atunci când organismul o cere. Din această categorie fac parte vitaminele A, vitaminele D, vitaminele E și vitaminele F și vitaminele K.

În funcție de proporția în care se găsesc în organism și de rolul pe care îl îndeplinesc, **elementele minerale** sunt grupate în 5 categorii: **i) elemente minerale esențiale:** intră în compoziția apei și a tuturor constituenților organici. Acestea sunt: carbonul, hidrogenul, oxigenul, azotul și sulful. Organismul își procură continuu aceste

elemente din apa și hrana ingerată, unde se găsesc în special sub formă de compuși organici (glucide, lipide și proteine); **ii** elemente cu rol fundamental: calciu, fosfor, magneziu, sodiu, potasiu și clor. Aceste elemente sunt procurate zilnic prin dietă, în cantități apreciabile (mai mari de 100 mg/zi); **iii** oligoelemente: cobaltul cromul, cuprul, fierul, iodul, manganul, seleniul și zincul. Aceste elemente se găsesc în organism în concentrații mici, reprezintă mai puțin de 0,05% din greutatea corporală și îndeplinesc un rol structural și funcțional. Aportul alimentar de oligoelemente este și el foarte redus; **iv** elemente adiționale: arseniu, cadmiu, nichel, siliciu, staniu și vanadiu. Unele dintre aceste elemente sunt necesare nutriției organismului, dar nu îndeplinesc funcții esențiale în organism; **v** elemente recunoscute ca fiind toxice pentru organism: mercurul și plumbul.

Majoritatea elementelor minerale din organism, indiferent că sunt de natură exogenă sau endogenă, și de proporția în organism, prezintă unele trăsături comune de metabolism.

Metabolismul general al elementelor minerale

Cu excepția sodiului și potasiului, majoritatea elementelor minerale, importante din punct de vedere nutrițional, se găsesc în hrană că atare, sub formă legată. De aceea absorbția lor este întârziată și redusă. Pentru a putea fi mai ușor absorbite prin mucoasa intestinală., elementele minerale se leagă la proteine specifice de transport.

Vehicularea lor ulterioară prin sânge și depozitarea se realizează tot cu ajutorul unor proteine de transport specifice. În tabelul 3 sunt prezentați principalii compuși cu rol de transport al elementelor minerale în organism:

Tabelul 3. Principalele oligoelemente și proteinele lor de transport prin sânge. (n – necunoscut, (+) – concentrație mică; (-) absent)

oligoelement	transferina	albumina	transcobalamina	globuline
Co	-	-	(+)*	++
Cr	+	-	(+)*	
Cn	-	+	(+)*	-
Fe	++	-	(+)*	-
Mn	+	-	(+)*	-
Mo	n	-	(+)*	-
Se	n	-	(+)*	-
Zn	+	+	(+)*	-

Elementele minerale sunt excretate majoritar prin urină, sub formă de compuși solubili, dar și prin fecale. Oligoelementele prezintă căi diferite de secreție și excreție (**Tabelul 4**).

Tabelul 4. Căile de excreție ale oligoelementelor. (n – necunoscut, (+) – concentrație mică; (-) absent)

oligoelement	bilă	urină	suc pancreatic	transpirație	celulele epiteliale eliminate în urină
Co	-	++	-	-	-
Cr	+	++	-	-	-
Cn	++	-	-	-	-
Fe	-	-	-	-	+
Mn	++	-	-	-	-
Mo	-	+	-	-	-
Se	n	-	-	-	-
Zn	+	+	++	++	+

Necesarul zilnic de elemente minerale esențiale și oligoelemente este asigurat de majoritatea alimentelor aflate în dieta zilnică. Surse deosebit de bogate sunt: boabele cerealelor, fructele și legumele. Produsele lactate, carnea și peștele conțin cantități mai reduse de elemente minerale.

Trebuie subliniat faptul că aportul alimentar de substanțe minerale nu se reflectă întotdeauna în nivelul concentrației lor în sânge și depinde de măsura în care are loc absorbția și excreția elementului respectiv. La rândul lor, aceste procese sunt dependente de alți factori favorizanți sau inhibitori. Cu toate acestea cunoașterea concentrației elementelor minerale în sângele circulant este foarte utilă deoarece ea reflectă echilibrul existent între cantitățile de elemente minerale absorbite, utilizate de către organism, depozitate și excretate.

O altă trăsătură desprinsă din metabolismul general al elementelor minerale se referă la deficitul și excesul acestor elemente în organism. Astfel, un aport alimentar deficitar în elemente minerale conduce la instalarea unor sindroame clinice specifice, bine definite, și despre care se cunoaște că apar ca urmare a unor tulburări de absorbție, sau unor pierderi excesive pe diferite căi metabolice.

Rolul biochimic al vitaminelor

O preocupare principală a etapei actuale de cercetare a vitaminelor este elucidarea rolului și mecanismelor prin care ele acționează în organism. Această preocupare a fost inițiată în 1932 de Warburg și Christian care au descoperit că vitamina B₂ este componenta activă a „fermentului galben respirator”. De-a lungul timpului s-au realizat și alte cercetări care au dus la fundamentarea concepției potrivit căreia multe vitamine funcționează ca părți active (coenzime) ale enzimelor. Sub

această formă, sau sub alte forme, vitaminele participă în realizarea unor procese biochimice importante, cum ar fi:

a) în reacții de oxidoreducere, fundamentale pentru toate celulele. Astfel vitamina B₂ este cofactor enzimatic al flavinenzimelor, vitamina PP al piridindehidrogenazelor (NAD⁺, NADP⁺), vitaminele E și K participă în sistemele chinonice, vitamina C în sistemul endiol-dioxo, etc.;

b) în metabolismul aminoacizilor, ca parte activă a aminoacid-decarboxilazelor, deaminazelor, transaminazelor, etc.;

c) în metabolismul fragmentelor „C₁”: decarboxilazele α- cetoacizilor, în β- carboxilare (biotina) și în transferul fragmentelor „C₁” - transformări, transmetilări (vitaminele folinice), etc.;

d) în transferul fragmentelor „C₂” și a lanțurilor acil (de exemplu acizii grași) sub formă de coenzimă acetilantă „CoA-SH” (cu acid pantotenic), etc.;

e) în cadrul hidrolazelor, ca de exemplu, efectul activator al inozitolului asupra hidrolizei catalizate de amilaze sau a acidului ascorbic asupra esterazelor, etc.

Vitaminele joacă un rol important și în procesele biochimice dinamice, în interacțiunile dintre metaboliți și antimetaboliți. Relația dintre aceștia și medicamente a fost pentru prima dată demonstrată în cazul PAB (acidul p-amino benzoic), substanță cu rol vitaminic, a cărei activitate biologică este inhibată de sulfamide și care funcționează ca antimetabolit. De fapt, relația dintre cei doi compuși este reciprocă și competitivă și depinde, majoritar de concentrația și activitatea specifică a partenerilor. S-a observat că efectul terapeutic al sulfamidelor este anulat de concentrații mari de PAB. Astfel de mecanisme stau la baza dezvoltării chimioterapiei moderne.

În prezent se acordă o importanță deosebită interacțiunilor vitamină - vitamină, dintre vitamine - hormoni și vitamine - medicamente, interacțiuni care se traduc prin efecte de sinergie și potențare, sau de scădere a acțiunii diferiților compuși implicați.

Figura 1.5. Metabolismul β -carotenului

3.2.2. Absorbția vitaminei A

Esterii retinalului (esteri ai acizilor grași cu catenă lungă) aduși în organism odată cu alimentele, sunt hidrolizați în intestin sub acțiunea hidrolazei pancreatice la nivelul bordurii în formă de perie a enterocitelor, în prezența sărurilor biliare (**Figura 1.5**). Retinolul este incorporat în micelii lipidice după care este absorbit printr-un mecanism activ, în partea superioară a intestinului gros. Retinolul internalizat este captat de cRBP II („celular retinol binding protein”), după care este transesterificat în palmitat sub acțiunea lecitin-retinol-aciltransferazei (LRAT), în funcție de natura fosfolipidelor. Esterii astfel formați sunt incorporați în chilomicroni, excretați în limfă și puși în circulația generală. Dacă se absorb cantități mari de vitamină A, excesul de retinol este esterificat, în celulele intestinale, sub acțiunea acil-CoA-retinil-acil-transferazei (ARAT), după care sunt stocați în particulele lipidice intra-citoplasmatiche.

3.3. Formele de circulație și depozitare

În organismul uman se găsesc caroteni, vitamină A absorbită și/sau provenită prin transformarea provitaminelor, esterii ai retinolului.

Transportul în plasmă al carotenilor și al metaboliților lor, formați la nivelul celulei intestinale și a hepatocitelor, se face cu ajutorul LDL („Low density lipoprotein”) care se asociază cu carotenii formând complexe transportoare. Sub forma acestor complexe carotenii sunt transportați în celulele Kupfer din ficat. Transportorul specific al retinolului la om este un complex format din „prealbumine-proteine specifice de legare a retinolului” denumit „retinol binding protein” - RBP.

Carotenoidele se acumulează în cantități mari în organele bogate în receptori pentru LDL (ficat, glande suprarenale, testicule). Concentrația acestora variază de la un țesut la altul.

La om, principala rezervă de carotenoide o reprezintă țesutul adipos care conține aproximativ 80% din cantitatea totală de carotenoide din organism și ficatul care are aproximativ 10%. Testicule, ovarele și glande suprarenale au rezerve foarte mici, în ciuda faptului că vitamina A are o importanță deosebită pentru acestea. Carotenoide se mai găsesc în păr, mucoasele bucale, membranele eritrocitare, leucocite, și în celelalte organe: pancreas, rinichi, inimă, tiroidă, ochi. În cazul ochiului întâlnim zeaxantina la nivelul maculei și luteina la nivelul retinei.

Între 50 și 80% din carotenoidele neabsorbite se regăesc în materiile fecale, sub formă neutră. Nu există o excreție urinară de carotenoide. Carotenii se excretă și prin lapte și lipsesc din transpirație și LCR.

Vitamina A ajunge în sânge după 3-5 ore de la absorbție, fiind transportată sub formă legată de globulinele plasmatică (α_1 -globuline), la sistemul reticulohistiocitar și apoi depozitate. În timp ce carotenii sunt depozitați în țesutul adipos, vitaminele A sunt depozitate în ficat, majoritar (90-95%) sub formă de palmitat. În plasmă, vitamina A se găsește aproape în totalitate în forma sa alcoolică, numai o mică parte fiind esterificată. Cu ajutorul atomilor marcați radioactiv, s-a confirmat faptul că esterii vitaminei A sunt transportați de LDL, în timp ce retinolul este transportat de o γ_2 -globulină. De asemenea o combinație între vitamina A₁ și o proteină se realizează și la nivelul ochiului, unde retinenul se combină cu opsina formând rodopsina.

Embrionul și fătul în viața intrauterină își iau vitamina A din rezervele mamei, sângele fetal fiind cu aproximativ 30% mai sărac în vitamină A decât cel al mamei. Astfel, copilul se naște cu un depozit de vitamină A, în ficat, care nu este suficient necesităților organismului. El își va completa necesarul de vitamină A atât din laptele matern cât și din alte forme de administrarea a acesteia.

Vitamina A se găsește în toate țesuturile. Cu un procent de 95% din întreaga cantitate de retinol din organism, ficatul este organul cel mai bogat în vitamină A (Figura 1.7). Și alte organe și țesuturi conțin cantități apreciabile de vitamină A: epitelul pigmentar al rinichilor, intestinul, pancreasul, plămâni, încheieturile oaselor, părul, organele de reproducere.

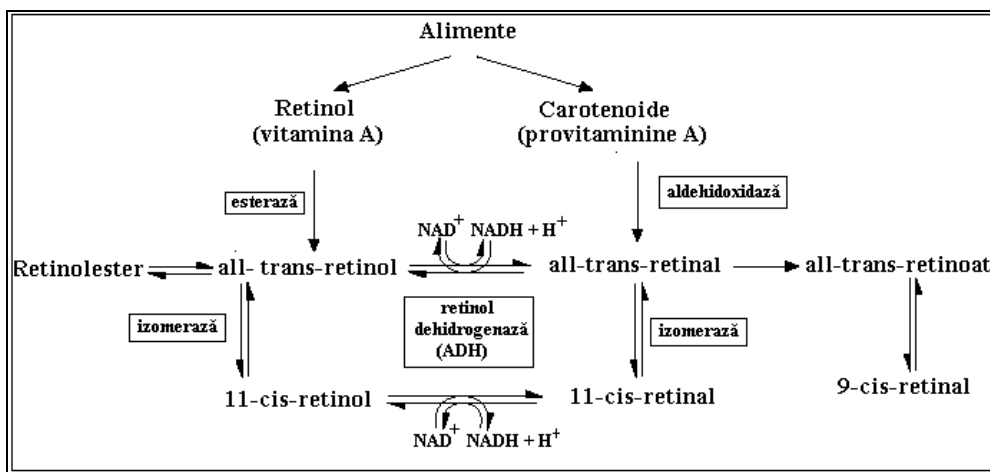


Figura 1.6 Metabolismul vitaminei A

Rezerva hepatică mare este suficientă pentru o perioadă de 6 luni cu dietă lipsită de vitamină A, dacă organismul nu trece prin stări infecțioase, hipertermie și intoxicații. Depozitarea se face în special sub formă de esteri ai retinolului. Sub influența retinil-palmitat hidrolazei, esterii eliberează retinolul care se fixează la cRBP. Sub această formă trec în celulele stelate perisinusoidale (celulele lui Ito / lipocite) unde retinolul este eliberat, și re-esterificat cu acizi grași (în principal palmitat, oleat, stearat) și stocat în picăturile lipidice. Pentru o depozitare eficace a retinolului este necesară prezența vitaminei E, care are proprietăți antioxidante. În funcție de necesitățile organismului, există semnale care activează retinil-ester-hidrolaza și eliberează retinolul din esterii săi. Retinolul eliberat este fixat de cRBP și părăsește celula hepatică intrând în circuit pentru a fi utilizat.

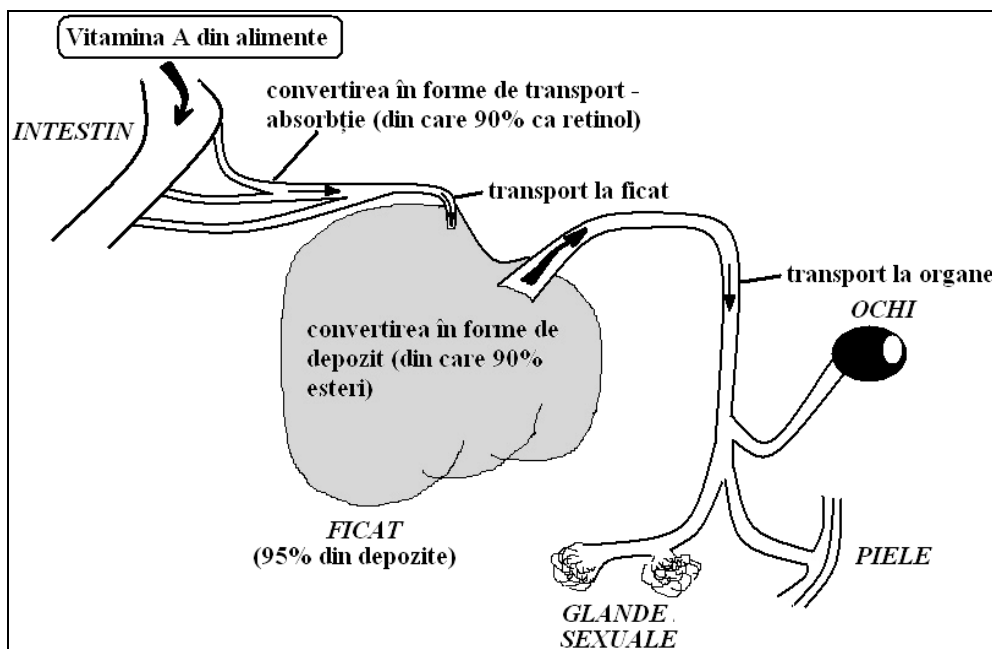


Figura 1. 7. Transportul și depozitarea vitaminei A

Cantitatea de vitamină A din depozitele organismului variază în funcție de doi factori: **i)** valoarea nutritivă a alimentelor; **ii)** starea fiziologică a organismului.

Eliminarea vitaminei A se face prin fecale (la noul născut această cale reprezintă aproximativ 1/3 din aportul alimentar). Vitamină A, ca și carotenoidele, nu se elimină prin urină. Modificări importante în eliminarea urinară pot apărea în boli renale, în infecțiile cronice, cancer, diabet, boli infecțioase (pneumonie). Administrarea unei cantități mari de vitamină A determină o ușoară creștere a diurezei și o eliminare sporită de retinol-gluconat și acid retinoic.



6. Vitamina B₉ în stări patologice

6.1. Hipovitaminoza B₉

- carența în acid folic și derivați ai acestuia apare destul de des dar nu este diagnosticată;

- Cauze:

- i)lipsa din alimentație a acidului folic, folinic și a formelor lor conjugate;

- ii)absorbția defectuoasă a acestora datorită unor tulburări intestinale;

- iii)lipsa sau inactivarea factorilor intestinali necesari eliberării acidului folic din conjugatele sale;

- iv)incapacitatea de transformare a acidului folic în acid folinic;

- v)acțiunea antivitaminelor;

- vi)lipsa din alimentație a unor factori vitaminici indispensabili absorbției sau activității folaților (vitamina B₁₂ și acidul ascorbic).

- este frecventă la alcoolicii cronici, la persoanele subnutrite, la pacienți cu anemii hemolitice, la copii cu viermi intestinali, în artrite reumatoide și în cancer (celulele canceroase sunt mari consumatoare de folați)

Anemia megaloblastică (macrocitară),

- se care se caracterizează prin apariția de celule gigantice și a unor eritrocite imature, în măduva spinării;
- greu de distins de anemia dată de deficiența de vitamină B₁₂
- simptoame clinice: concentrații scăzute de folați în ser, hipersegmentarea neutrofilelor, acumularea în urină a unor metaboliți ai histidinei a căror concentrație crește în absența folaților, concentrații scăzute de folați în eritrocite, apariția macrocitelor la nivelul măduvei, anemie;
- efecte secundare apar ulceratii, infecții, tulburări gastro-intestinale, glosite, neuropatii periferice
- în majoritatea cazurilor, aceste progrese neurologice ale deficienței în vit. B₁₂ au fost observate atunci când s-au administrat doze de 5 mg acid folic sau chiar mai mari;
- pentru prevenirea unor astfel de situații FNB a stabilit limitele maxime de acid folic care pot fi utilizate în diferite tratamente, la 1 mg/zi pentru adulți.

6.2. Hipervitaminaza B₉

Toxicitatea acidului folic și a derivaților acestuia este foarte redusă;
Nu s-au semnalat hipervitaminoze la persoanele cu alimentație variată și echilibrată



Stări patologice

Hipomagnezemia

- Cauze: **i)** malabsorbție, malnutriție și fistule; alcoolism (alcoolismul cronic sau în cazuri de dezalcolizare); **ii)** ciroza; terapia diuretică; afecțiuni ale tubilor renali; **iii)** excesul cronic al hormonilor mineral-corticoizi.
- Sindroame clinice: tetanie, cu un nivel al calciului normal sau crescut; ataxie, tremur, convulsii; slăbire musculară

Hipermagnezemia

- este de obicei o consecință a ingerării unei cantități mari în timpul unor tratamente
- Starea miocardului începe să fie afectată la o concentrație de 2,5-5,0 mmoli/l.
- Concentrații foarte mari (peste 7.5 mmoli/l) pot determina paralizii respiratorii și stop cardiac
- Astfel de hipermagnezemii extreme pot fi observate ocazional în bolile renale cronice