الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

أدوار فيتامين د العلاجية والوقائية في أمراض عديدة

Therapeutic and Preventive Roles of Vitamin D in Multiple Diseases

مشروع تخرج في الجامعة السورية الخاصة ـ كلية الصيدلة
أعد للحصول على درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبتان

رنيم غسان اليافي

سيدرا بلال النعال

بإشـــراف الأستاذ الدكتور

أنطون اللحام

2024-2023

فهرس المحتوى

الدراسة النظرية

الفصل الأول: مقدمة حول فيتامين د

1. المقدمة 9
2. فيتامين د في الجسم 10
1.2 اصطناع فيتامين د 11
2.2 مصادر فيتامين د 16
3.2 الية التأثير 18
3. عوز فيتامين د 22
1.3 اسباب عوز فيتامين د 23
2.3 الوبائيات 24
3.3 أعراض النقص 25
4.3 آثار نقص فيتامين د على الجسم 26
1.4.3 آثار نقصه على الجهاز الهيكلي 26
2.4.3 التأثيرات الاخرى لنقص فيتامين د 26
5.3 علاج نقص فيتامين د والوقاية منه 27

الفصل الثاني: أدوار فيتامين د في الجسم

4. أدوار فيتامين د الأساسية على العظام 29
5. أدوار فيتامين د في العلاج والوقاية من امراض متعددة 31
1.5 دوره في العقم 33
2.5 دوره في الأمراض القلبية الوعائية 36
3.5 دوره في السكري 38
4.5 دوره في كوفيد-19 42
5.5 دوره في السرطان 43
6.5 دوره في الاكتئاب 46

القسم العملي 48

النتائج 61

التوصيات 62

المراجع

قائمة الأشكال

الشكل	الصفحة
الشكل 1: الأنسجة الهدف لفيتامين د.	10
الشكل 2: بنية فيتامين د.	13
الشكل 3: اصطناع فيتامين د في الجسم.	13
الشكل 4: استقلاب فيتامين د في الجسم.	14
الشكل 5: تمثيل نموذجي لمستقبل فيتامين د.	18
الشكل6: بنية مستقبل فيتامين د.	19
الشكل 7: تأثير فيتامين د على الجسم.	19
الشكل 8: أسباب عوز فيتامين د والأمراض المرافقة.	21
الشكل 9: أعراض عوز فيتامين د.	24
الشكل 10: دور فيتامين د في العظم.	25
الشكل 11: نقص فيتامين د وتأثيره على الرئة، البنكرياس، الاوعية والقلب.	31
الشكل 12: نقص فيتامين د وتطور فشل الاباضة في PCOS.	32
الشكل 13: نقص فيتامين د والأمراض القلبية.	38
الشكل 14: فيتامين د والسكري.	41
الشكل 15: فيتامين د والسكري.	41
الشكل 16: فيتامين د وكوفيد.	43
الشكل 17: مستويات فيتامين د في الدم وعلاقتها بمعدلات سرطان الثدي.	45
الشكل 18: علاقة فيتامين د بالاكتئاب.	46
الشكل 19: دور فيتامين بالوقاية من الاكتئاب.	47
الشكل 20: جنس المشاركين في الاستبيان.	48

الشكل 21: عمر المشاركين في الاستبيان.	49
الشكل 22: المستوى الدراسي للمشاركين في الاستبيان.	50
الشكل 23: نقص فيتامين د عند المشاركين في الاستبيان.	50
الشكل 24: أعراض نقص فيتامين د عند المشاركين في الاستبيان .	51
الشكل 25: وعي المجتمع بأدوار فيتامين د في الجسم.	52
الشكل 26: السؤال حول مصدر فيتامين د في الجسم.	53
الشكل 27: السؤال حول أغنى الأطعمة بفيتامين د	54
الشكل 28: إعتقاد المشاركين بعلاقة فيتامين د مع شدة الأمراض.	54
الشكل 29: إعتقاد المشاركين بعلاقة فيتامين د بالوقاية من السكري.	55
الشكل 30: اجابات المشاركين عن اليات فيتامين د في الوقاية وعلاج السكري	56
الشكل 31: اجابات المشاركين عن دور فيتامين د في الوقاية وعلاج كورونا.	57
الشكل 32: اجابات المشاركين عن علاقة نقص فيتامين د في العقم.	58
الشكل 33: اجابات المشاركين عن علاقة نقص فيتامين د والاكتئاب	59
الشكل 34: رغبة المشاركين بمعرفة دور فيتامين د في الجسم.	60

قائمة الجداول

الجدول	الصفحة
الجدول 1: مصادر فيتامين د الغذائية.	9
الجدول 2: القيم المرجعية التشخيصية لمستويات فيتامين د المصل.	22

قائمة الإختصارات

الإختصار	المصطلح
(1,25(OH)2D)	1,25dihydroxyvitamin D
(DBP)	vitamin D-binding protein
(PTH)	parathyroid hormone
(VDR)	vitamin D receptor
(VDRE)	vitamin D response element
(RXR)	retinoid X receptor
(DBD)	DNA binding domain
(LBD)	ligand binding domain
(AF2)	ligand-dependent activation function
(NLS)	Nuclear localization signals
(LVH)	Left Ventricular Hypertrophy
(RANK)	receptor activator for nuclear factor κ B
(BMD)	bone mass density
(VIDA)	large Vitamin D Assessment
(PCOS)	polycystic ovary syndrome
(AMH)	anti-Müllerian hormone
(FHS)	follicle stimulating hormone
(SHBG)	sex hormone binding globulin
(ART)	assisted reproductive technology
(VDD)	Vitamin D deficiency
(RAAS)	renin–angiotensin–aldosterone system

(SBP)	Systolic blood pressure
(DBP)	diastolic blood pressure
(T2DM)	type 2 diabetic mellitus
(T1DM)	type 1 diabetic mellitus
(TNF)	Tumor necrosis factor
(HbA1c)	glycated hemoglobin
(HOMA-IR)	index of insulin resistance
(GDM)	gestational diabetes mellitus
(ACE)	angiotensin converting enzyme
(ARDS)	acute respiratory distress syndrome
(COX-2)	cyclooxygenase 2
(Th2)	T helper lymphocytes
(Treg)	regulatory T
(GABA)	Gamma-Aminobutyric Acid

كلمة شكر

إلى من مهدوا لنا طريق العلم و المعرفة ..

فمنكم تعلمنا أن للنجاح قيمة و معنى، و منكم تعلمنا كيف يكون التفاني و الإخلاص في العمل ..

كما وجب علينا أن نقدم أسمى آيات الشكر و الامتنان على ما قدم لنا من بحور العلم و المعرفة ..

إلى أساتذتنا الأفاضل

من لجنة التحكيم والمشرفين والأساتذة الموقرين الكرام

كما نخص بالشكر و التقدير، إلى من وقف على المنابر و اعطى من حصيلة فكره لينير دربنا و من ساعدنا لإنجاز هذا البحث ولم يبخل علينا بمعلومة أو وقت أو جهد ..

لصاحب التميز و العطاء ..

الأستاذ الدكتور أنطون اللحام

ولا ننسى أن نشكر

أسرة الجامعة السورية الخاصة

لمساعدتنا بتحقيق حلمنا والوصول إلى التخرج بعد سنين طوال من الكد والتعب والجهد

فشكراً لكم جميعاً

الفصل الأول: مقدمة حول فيتامين د

1. مقدمة

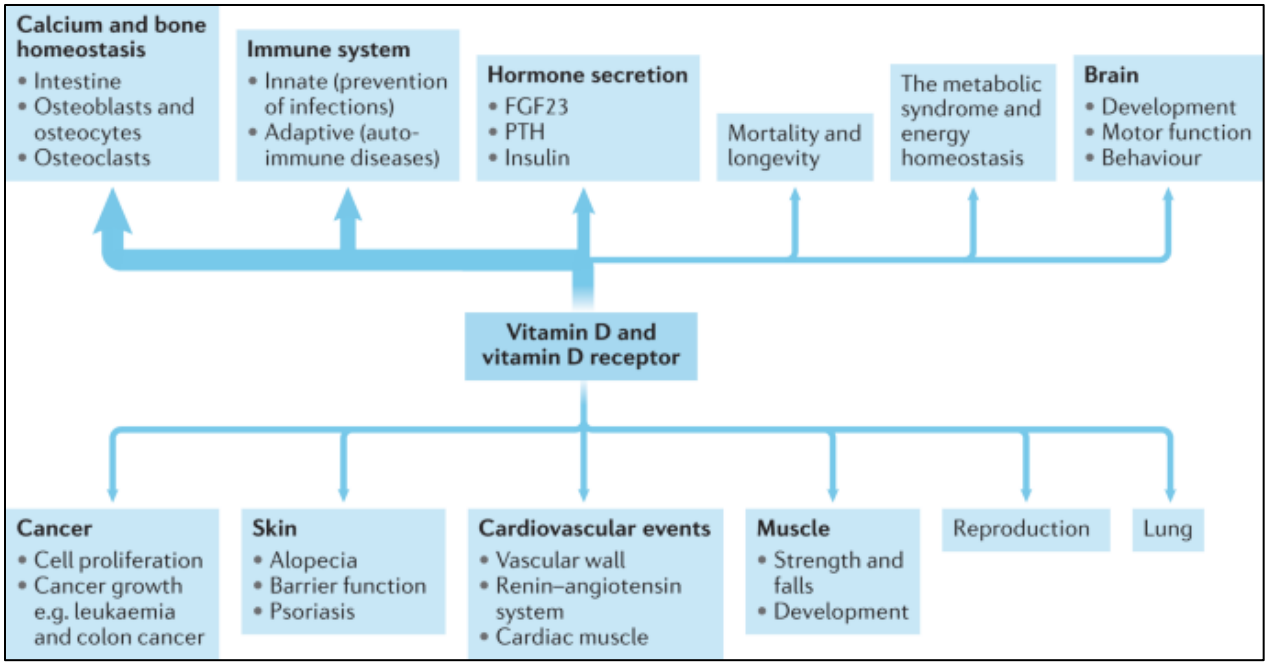
زاد الاهتمام البحثي باجراء الدراسات حول وظائف فيتامين د بشكل كبير في السنوات الأخيرة، ولم تقتصر وظائف هذا الفيتامي على آثاره العظمية والجسدية فقط، ولكنها ترتبط أيضًا ارتباطًا وثيقًا بالتأثيرات غير الجسدية.

حيث وجد أن نقص فيتامين د قد تسبب في مجموعة واسعة من الأمراض بما في ذلك الأمراض العظمية، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والسرطان، والسكري والسمنة، والاضطرابات النفسية والعصبية، وآثار على الخصوبة والحمل. [1]

ووجد أن مكملات فيتامين د من تقلل حدوث وتطور بعض الأمراض، مثل الأورام، والتهابات الجهاز التنفسي الحادة[2] لكن الآثار المفيدة لمكملات فيتامين د لا تزال مثيرة للجدل، ويشير التعبير الواسع عن مستقبلات فيتامين د في أنسجة الجسم المختلفة إلى آثاره البيولوجية الواسعة، حيث أظهرت العديد من الدراسات الدور الواسع لفيتامين د في الأنسجة الهيكلية وغير الهيكلية.[2]

هناك إجماع على أن تناول 400 وحدة دولية من فيتامين د يوميًا يمكن أن يمنع الكساح الغذائي عند الرضع والأطفال. ومع ذلك، فإن التأثيرات الهيكلية لنقص فيتامين د لدى البالغين وكبار السن (الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا)، والتأثيرات المحتملة خارج العظمية لفيتامين د هي أكثر إثارة للجدل. بعض الناس يعتبرون أن مكملات فيتامين د غير مجدية، وعلى النقيض من ذلك اقترح آخرون أن متطلبات تناول فيتامين د أعلى بكثير مما يحققه حاليًا عامة الناس.

تعتمد التأثيرات المحتملة خارج العظمية لفيتامين د على أنه هرمون يرتبط بمستقبله ويؤثر على الجسم، فعلى سبيل المثال يتم التعبير عن مستقبل فيتامين د vitamin D receptor وأنزيم CYP27B1 وهو الإنزيم المسؤول بشكل أساسي عن إنتاج الشكل النشط لفيتامين د وهو 1,25-ثنائي هيدروكسي فيتامين د على نطاق واسع من الجسم، بما في ذلك الأنسجة التي لا تشارك في نقل الكالسيوم أو الفوسفات. [3]



الشكل 1: الأنسجة الهدف لفيتامين د.

2. فيتامين د في الجسم

تم تعريف فيتامين د لأول مرة على أنه فيتامين في أوائل القرن العشرين، بينما يُعرف الآن بأنه طليعة هرمون prohormone، فمنذ تحديد التركيب الكيميائي لفيتامين د في عام 1930 من قبل الحائز على جائزة نوبل أدولف أوتو رينهولد ويندوس، كان هناك تقدم غير عادي في الأبحاث حول فيتامين د، والتي ركزت في البداية على تأثير فيتامين د على العظام، حيث كان الدور الأساسي للفيتامين د ومستقلباته على توازن الكالسيوم واستقلاب العظام.[4]

توسعت الدراسات بعد ذلك عند اكتشاف 25(OH)D2 في عام 1968، و 1,25-هيدروكسي فيتامين د (1,25(OH)D2) وشملت مجالات أخرى بما في ذلك الأمراض المناعية، والالتهابات، والسرطان، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والجدير بالذكر أن فيتامين د يحفز أيضًا امتصاص الأمعاء للفوسفات ويمنع إطراحه عن طريق الكلى، وبالتالي فإن دور فيتامين د في صحة العظام معروف جيدًا، لكنه يمثل جانبًا واحدًا فقط من المظهر الوظيفي للجزيء.[5]

2.1. اصطناع فيتامين د

يعتبر فيتامين د هرمون ستيرويدي له تأثيرات متعددة التأثيرات على معظم الأنسجة والخلايا في الجسم. يلعب الشكل النشط للفيتامين (1,25(OH)2D) dihydroxyvitamin- 1,25-D دورًا أساسيًا في توازن الكالسيوم والفوسفور، وتمعدن العظام ونمو الهيكل العظمي، وفي الآونة الأخيرة، تم ربط حالة فيتامين د بالسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض المناعة الذاتية والالتهاب.

أدى العمل في عشرينيات وثلاثينيات القرن العشرين إلى اكتشاف أن فيتامين د يمكن تصنيعه داخليًا في جلد الثدييات المعرض للأشعة فوق البنفسجية، تم توضيح آلية وتسلسل التفاعلات الكيميائية المشاركة في هذه العملية في عام 1980. [6]

هناك شكلان من فيتامين د: الإرغوكالسيفيرول ergocalciferol (فيتامين D2) وكولي كالسيفيرول cholecalciferol (فيتامين D3) يختلفان كيميائيًا في السلسلة الجانبية فقط، وتغير هذه الاختلافات الهيكلية من الألفة للارتباط بالبروتين الناقل لفيتامين د (DBP) واستقلاب الفيتامين.

ويمكن الحصول على فيتامين د إما ضوئياً من الشمس أو من الغذاء، حيث يتم امتصاص فيتامين د الذي يتم الحصول عليه من النظام الغذائي مع الدهون الغذائية الأخرى في الأمعاء الدقيقة، يعتمد الامتصاص الفعال له على وجود الدهون في تجويف الأمعاء لأنه منحل بها، مما يؤدي إلى إطلاق الأحماض الصفراوية والليباز البنكرياسي. [7]

بينما يبدأ الإنتاج الضوئي لفيتامين د بتخليق جزيء 7-dehydrocholesterol وهي ماقبل طليعة provitamin فيتامين D3 عند البشر وفي معظم الحيوانات الفقارية يتم إنتاج هذا الجزيء بكميات كبيرة في الجلد ويتم دمجه داخل الطبقات الثنائية الدهنية في الأدمة والبشرة.

وعندما يتعرض الجلد لأشعة الشمس، يمتص 7-ديهيدروكوليستيرول الأشعة فوق البنفسجية في نطاق الطول الموجي 290-315 نانومتر، فتتسبب الطاقة الممتصة في كسر الروابط الكيميائية داخل جزيء وإعادة ترتيبها، مما يؤدي إلى تكوين طليعة فيتامين Previtamin D3 والتي تسمى cholecalciferol والتي تتحول سريعاً بواسطة تفاعل حراري الى فيتامين D3.[8]

وبمجرد تكوينه تستمر طليعة فيتامين D3 وفيتامين D3 في امتصاص الأشعة فوق البنفسجية في نطاق واسع من الأطوال الموجية مما يؤدي إلى تحطم هذه الجزيئات إلى منتجات خاملة حيويا مثل اللوميستيرول والتاكيستيرول، وبهذه الآلية التي تسمى التنظيم الضوئي photoregulation تضمن عدم تصنيع مستويات سامة من فيتامين D3 عند التعرض المفرط لأشعة الشمس [9] لهذا السبب، أثناء التعرض لفترة طويلة للأشعة فوق البنفسجية، يتم الوصول إلى حالة مستقرة يتم فيها تحويل 10-15٪ فقط من 7-ديهيدروكوليستيرول الجلدي إلى فيتامين D3. [10]

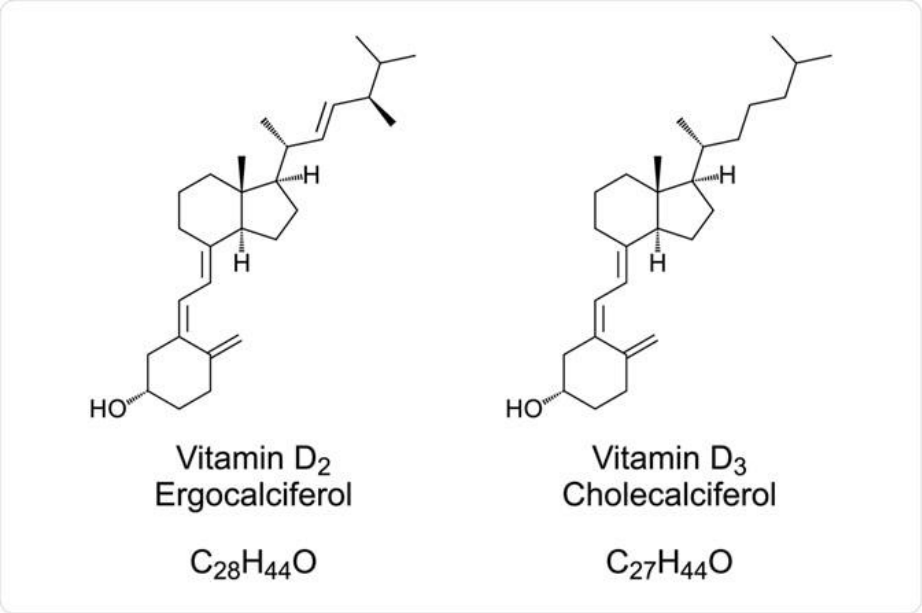
يتم انتقال فيتامين D3 المُصنَّع عن طريق الجلد من غشاء البلازما الخلوي ويدخل إلى الدورة الدموية الجهازية عن طريق ارتباطه بالبروتين الرابط لفيتامين د vitamin D-binding protein (DBP) وباعتباره جزيء قابلاً للذوبان في الدهون، يمكن امتصاص فيتامين D3 بواسطة الخلايا الشحمية وتخزينه في الخلايا الدهنية لاستخدامه لاحقًا، يؤدي توزيع فيتامين D3 في الأنسجة الدهنية إلى إطالة عمر النصف الإجمالي في الجسم إلى شهرين تقريبًا. [11]

ثم يتم استقلاب فيتامين D3 القادم من الشمس أو من الغذاء الذي يصل إلى الكبد عن طريق إنزيم vitamin D-25-hydroxylase والذي يسمى CYP2R1 إلى 25(OH)D3 وهذا هو الشكل الأساسي لفيتامين د الذي يتم قياسه عادة من قبل الأطباء الراغبين في تقييم حالة فيتامين د، لكن 25(OH)D3 ليس فعال حيويا إلا عند مستويات عالية جدًا وغير فيزيولوجية.[12]

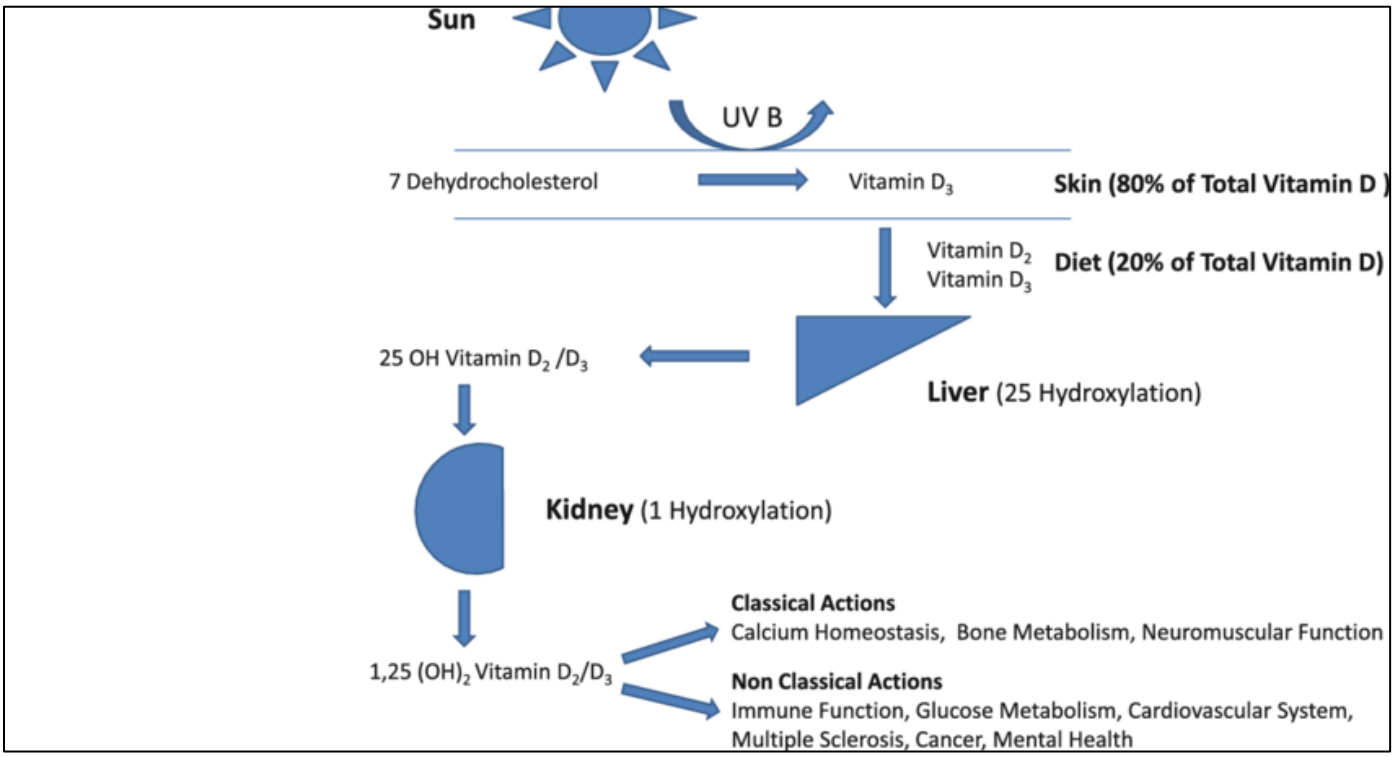
ويعتمد معدل ومدى ارتفاع مستويات المصل 25(OH)D3 بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو تناول فيتامين D3 على نشاط الأنزيم وبالتالي فإن القيم متغيرة، ويبلغ عمر النصف 25(OH)D3 حوالي 15 يومًا.

إن الشكل النشط لفيتامين د هو (1,25 (OH)2D3) والذي يتم اصطناعه عن طريق تحويل 25(OH)D3 إلى (1,25 (OH)2D3) بواسطة أنزيم 25(OH)D-1α-hydroxylase في الكلى والذي يسمى CYP27B1 وكل الأعضاء الاخرى التي يمارس فيها فيتامين د أدواره، مثل الخلايا الظهارية المختلفة، وخلايا الجهاز المناعي، والغدة الدرقية. [13]

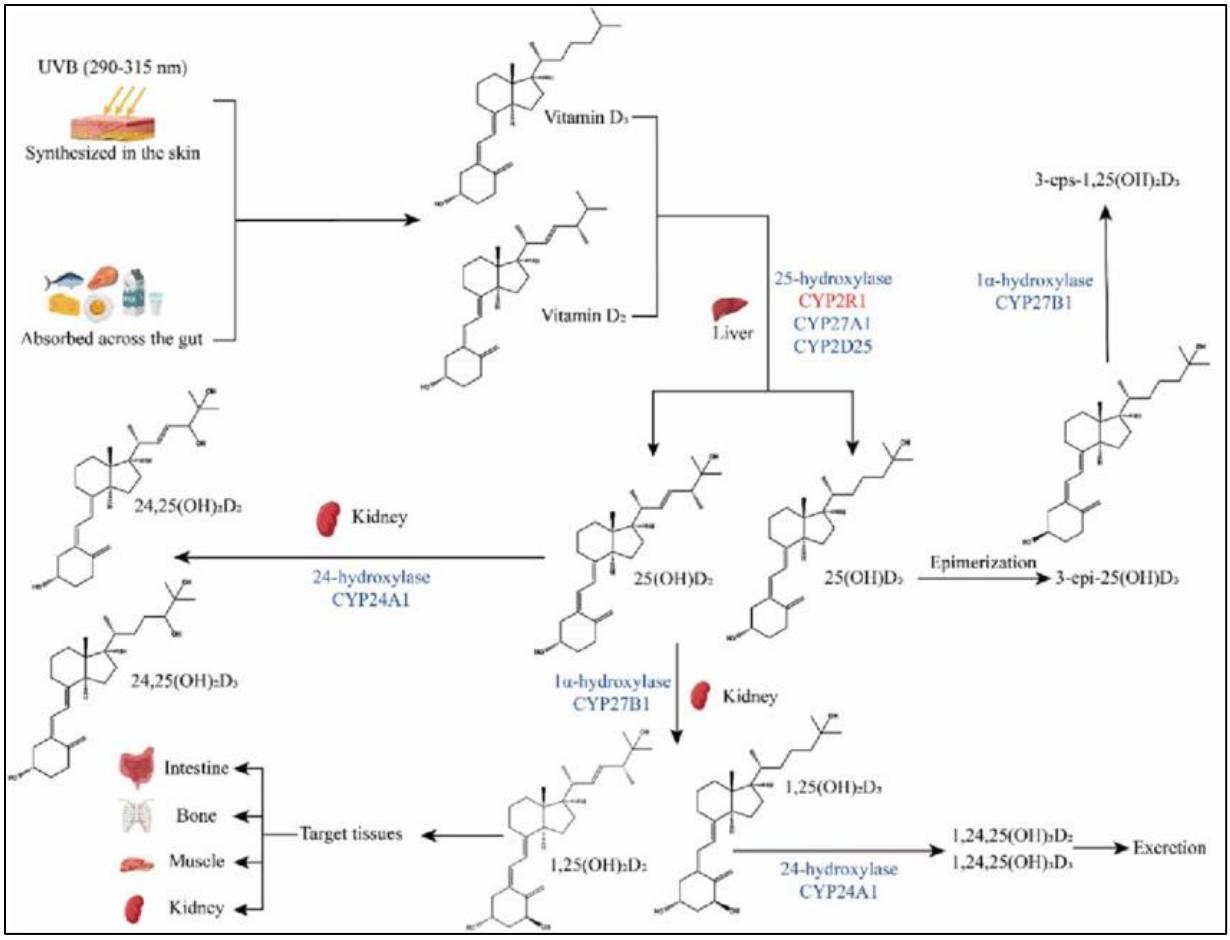
يتم التحكم بإحكام في إنتاج (1,25 (OH)2D3) في الكلى، حيث يتم تحفيزه بواسطة هرمون جارات الدرق parathyroid hormone (PTH) ويتم تثبيطه بواسطة الكالسيوم والفوسفات. [4]



الشكل 2: بنية فيتامين د.



الشكل 3: اصطناع فيتامين د في الجسم.



الشكل 4: استقلاب فيتامين د في الجسم.

2.2. مصادر فيتامين د

إن المصدر الرئيسي لفيتامين د هو الاصطناع الجلدي، حيث تعتبر مصادر فيتامين د الغذائية أقل تأثيراً لأن الأطعمة التي تحتوي على فيتامين د لا تشكل عمومًا جزءًا يوميًا من معظم الأنماط الغذائية والتي تشمل بشكل أساسي زيت كبد الأسماك، والسالمون، والسردين. ولهذا السبب غالبًا ما يكون من الضروري وصف مكملات فيتامين د للأشخاص الذين يعانون من نقص فيتامين د بسبب التعرض المحدود لأشعة الشمس، أو عندما ينخفض إصطناع فيتامين د الجلدي وذلك يحدث عند كبار السن مثلاً.[14]

- **الإصطناع الضوئي**

يعتمد إنتاج فيتامين D3 في الجلد على كمية الأشعة فوق البنفسجية التي تصل إلى الأدمة بالإضافة إلى توفر 7-ديهيدروكوليستيرول على هذا النحو، يتأثر مستوى الإصطناع بعدد من العوامل، بما في ذلك فصول السنة، ولون الجلد، واستخدام واقي الشمس، والملابس، وكمية الجلد المكشوفة، ويعد العمر أيضًا عاملاً، حيث يتناقص إصطناع فيتامين د مع تقدم العمر، ويرجع ذلك إلى انخفاض مستويات 7-ديهيدروكوليستيرول وإلى التغيرات في شكل الجلد.[10]

لا يوجد دراسات مثبتة حول التعرض الشمسي الذي يعتبر آمنًا وفعالًا لأشعة الشمس لعامة السكان، لكن وجد أن أشعة الشمس الفعالة حيوياً تنخفض بشكل كبير في الشتاء (يصل الإنخفاض إلى 4 أضعاف) ويكون أكبر في الساعات القريبة من الظهر، كما يمكن أن يساهم تآكل طبقة الأوزون في الغلاف الجوي في زيادة اصطناع فيتامين د، ولكنه يزيد أيضًا من خطر الإصابة بسرطان الجلد.[15]

كما يمكن أن يؤدي استخدام واقي الشمس وزيادة تصبغ الجلد (أي ارتفاع محتوى الميلاتونين) إلى تقليل اصطناع فيتامين د3 الجلدي بنسبة تصل إلى 90٪.

ولوحظ أن اصطناع فيتامين د في الجلد عند كبار السن ينخفض بنسبة تصل إلى 75%، خاصة خلال فصل الشتاء وفي البلدان التي تقع على خطوط العرض الشمالية، علاوة على ذلك، في الشيخوخة، ينخفض التفعيل الكلوي لفيتامين د مما ينبغي أن يؤخذ في الاعتبار أن المريض الذي لديه القيم المثلى لفيتامين د خلال فصل الصيف قد تظهر عليه علامات نقص فيتامين د خلال فصل الشتاء.

إن زيادة تصبغ الجلد يمكن أن يقلل من مستويات فيتامين د، حيث وجد أن كمية الميلانين الموجودة في الجلد، تقلل من فعالية ضوء الشمس في إنتاج فيتامين D3مما يفسر سبب انخفاض مستويات 25(OH)D3 لدى الأفراد من العرق الأسود واللاتينيين الذين يعيشون في خطوط العرض المعتدلة.

كما أن التعرض لفترات طويلة للأشعة فوق البنفسجية من فئة B وUVA يؤدي إلى حروق الشمس وتلف الحمض النووي مما يؤدي إلى حدوث سرطانات الجلد. [15]

- **المصدر الغذائي**

تشمل المصادر الغذائية لفيتامين د الأغذية والمكملات الغذائية؛ لذلك، يعكس "إجمالي تناول فيتامين د" المساهمة الغذائية المجمعة من الأطعمة والمكملات الغذائية، هناك عدد قليل من المصادر الغذائية الطبيعية لفيتامين د وتشمل هذه الأسماك الدهنية وزيت كبد السمك وصفار البيض، وتتنوع المصادر الغذائية لفيتامين د لمصدر حيواني والذي يحتوي على D3 بينما المصادر النباتية تحتوي على D2

ونظرًا لأن فيتامين د قابل للذوبان في الدهون، فإنه يتطلب أملاح الصفراء لامتصاصه، والتي تحدث بشكل رئيسي في الاثني عشر، وتشكل المذيلات والكيلومكرونات لنقله. يساعد هذا في تفسير لنقص فيتامين د في المرضى الذين يعانون من أمراض سوء الامتصاص، مثل أمراض الأمعاء الالتهابية، وقصور البنكرياس، والاضطرابات الهضمية، وأمراض الكبد الركودية، ومتلازمة الأمعاء القصيرة.[16]

إن محتوى فيتامين د في الغذاء ثابت إلى حد ما، ولكن، كما ذكر فإن مساهمته منخفضة لأن الأطعمة الغنية بفيتامين د لا يتم استهلاكها بشكل متكرر، إن أغنى المصادر الغذائية لفيتامين د هي الأسماك الدهنية بشكل رئيسي ثم البيض والفطر المعرض للشمس والكبد.

وتعتبر المصادر الرئيسية لفيتامين د الغذائي هي الأطعمة المدعمة في بعض البلدان التي يستخدم منها الحليب، والزبدة، والسمن، وحبوب الإفطار، المضاف له إما إرغوكالسيفيرول أو كوليكالسيفيرول، ففي الولايات المتحدة، يتم إضافة فيتامين د ب 400 وحدة دولية تقريبا لكل لتر حليب سائل طوعًا، أما في كندا يعد إضافة فيتامين د للحليب السائل والسمن إلزاميًا. يجب أن يحتوي الحليب السائل على 35-45 وحدة دولية من فيتامين د لكل 100 مل والسمن 530 وحدة دولية لكل 100 جرام.

يبدو خيار تضمين الطعام بفيتامين د مفيداً، لكن استهلاكه متفاوت إلى حد كبير، ومن ثم، فإن مساهمتها في الحد من نقص فيتامين د غير مؤكدة.

أما في السنوات الأخيرة، فأصبحت المكملات الغذائية التي تحتوي على فيتامين د أكثر شيوعًا وتم استهلاكها بشكل متكرر. يمكن أن يكون شكل فيتامين د المستخدم في المنتجات التكميلية إما فيتامين د2 أو فيتامين د3.

تحتوي العديد من المكملات الغذائية المسوقة على 400 وحدة دولية لكل جرعة يومية والتي غالباً ما تكون فيتامين د3، ولكن المستويات في المكملات الغذائية آخذة في الارتفاع. في الولايات المتحدة، يمكن الآن العثور على فيتامين د في مكملات متعددة وحاوية على العديد من الفيتامينات بالإضافة إلى مكمل واحد في مجموعة متنوعة من الجرعات، بما في ذلك 1000 إلى 5000 وحدة دولية من فيتامين د3 لكل جرعة وحتى ما يصل إلى 50000 وحدة دولية من فيتامين د، أما في كندا فلا يمكن الحصول على جرعات تزيد عن 1000 وحدة دولية من فيتامين د إلا بوصفة طبية.[17]

الجدول 1: مصادر فيتامين د الغذائية.

Food	IUs per serving	Percent of RDA
Cod liver oil *(1 tablespoon)*	1,360	340
Swordfish *(cooked, 3 ounces)*	566	142
Sockeye salmon *(cooked, 3 ounces)*	447	112
Tuna fish *(canned in water, drained, 3 ounces)*	154	39
Orange juice *(fortified, 1 cup)*	137	34
Milk *(nonfat, reduced & whole, fortified, 1 cup)*	115-124	29-31
Yogurt *(fortified, 6 ounces)*	80	20
Margarine *(fortified, 1 tablespoon)*	60	15
Sardines *(canned in oil, drained, 2 sardines)*	46	12
Beef liver *(cooked, 3 ounces)*	42	11
Egg *(1 large, *vitamin D is found in yolk)*	41	10
Ready-to-eat cereal *(fortified, 3/4-1 cup)*	40	10
Swiss cheese *(1 ounce)*	6	2

***IU stands for international units.** It's a measure of the potency of the vitamin rather than its mass or volume.

2.3. آلية التأثير

يتمتع 25(OH)D (كالسيفيديول أو الكالسيديول) بنصف عمر من أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع وهو المركب الرئيسي في الدورة الدموية، في حين أن 1,25 (OH)2D (كالسيتريول) له عمر نصف يبلغ من أربع إلى ثماني ساعات فقط و هو المركب النشط، الذي يتفاعل مع مستقبل فيتامين د vitamin D receptor (VDR) لممارسة وظيفته الفيزيولوجية، وتنظيم مستواه من خلال آلية التغذية الراجعة السلبية. يوجد مستقبل فيتامين د في كل خلية تقريبًا، ويمارس فيتامين د تأثيراته الحيوية عن طريق تفعيل هذا المستقبل الذي ينتمي إلى عائلة المستقبلات الستيروئيدية والتي تشمل مستقبلات حمض الريتينوئيك retinoic acid وهرمون الغدة الدرقية والهرمونات الجنسية والهرمونات الكظرية. [18]

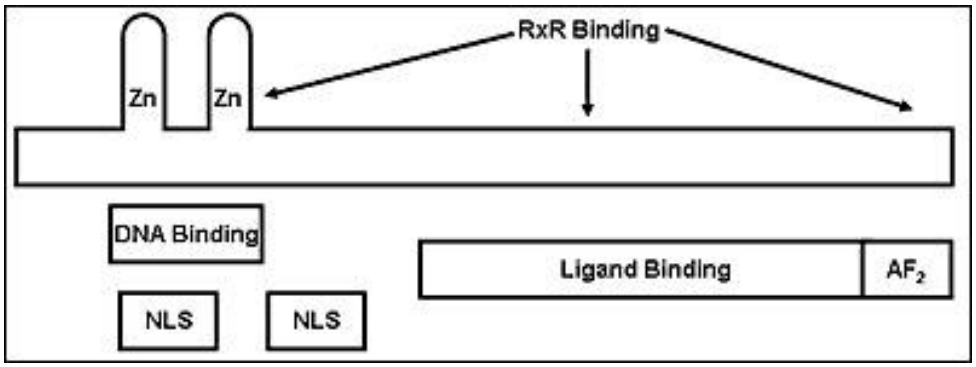
يعتبر VDR مستقبل نووي وهو يشكل عامل نسخ transcription factor، حيث يؤدي تفعيله إلى تغيرات جينية بواسطة التأثير على عملية الترجمة والنسخ الجيني، وذلك بزيادة او تثبيط إنتاج mRNA، والذي يتم ترجمته خارج النواة إلى البروتين الهدف مما يؤدي إلى التنظيم النسخي الإيجابي أو السلبي للتعبير الجيني.[19]

وتتمثل الية فيتامين د بالتأثير على عملية الترجمة الجينية gene transcription وتتمثل بدخول 1,25(OH)2D إلى الخلية المستهدفة والإرتباط بمستقبلها VDR ثم يتغاير VDR مع مستقبل الريتينويد X ليشكل جزيئة ثنائية وهذا يزيد من تقارب مركب VDR/RXR لعنصر استجابة فيتامين د vitamin D response element (VDRE) وهو تسلسل محدد من النيوكليوتيدات في المنطقة المحفزة للجين المستجيب لفيتامين د. [8]

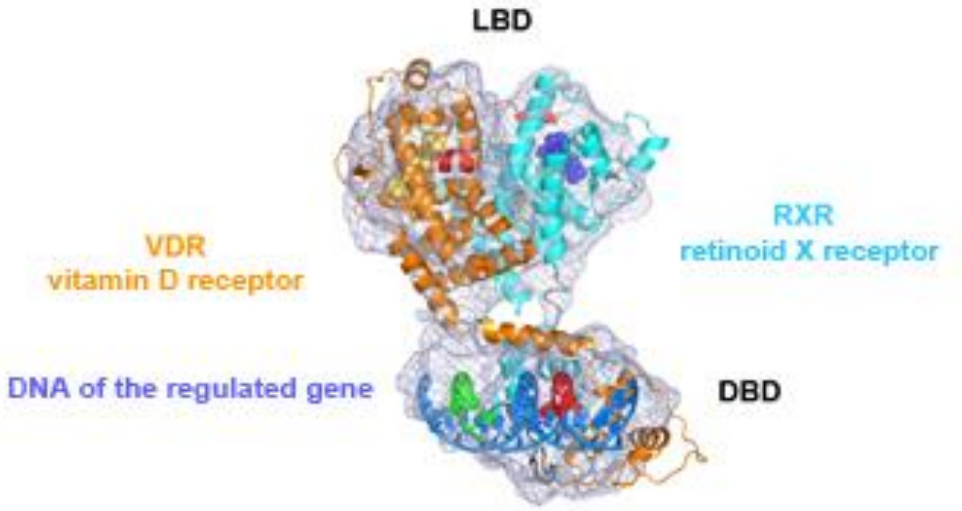
يتكون مستقبل فيتامين د من 427 حمضًا أمينيًا، ويتواجد بشكل جزيئية ثنائية متغايرة obligate heterodimer مع مستقبل الرتينوئيد retinoid X receptor (RXR) X والذي يعمل على تنشيط جينات فيتامين د المستهدفة، كما أن للمستقبل نطاقان وظيفيان أساسيان هما نطاق ربط الحمض النووي في المنطقة الأمينية NH2-terminal DNA binding domain (DBD) ونطاق ربط الربيطة في المنطقة الكربوكسيلية COOH-terminal ligand binding domain (LBD) وهي الأكثر تنوعًا.[20-21]

يحتوي نطاق DBD على إصبعان من الزنك الغنيان بالسيستين وهو يسهل تحول المستقبل إلى شكله الثنائي الفعال، بينما يتكون LBD من 12 من حلزون α على الأقل و3 صفائح بيتا، ويعتمد ارتباط الربيطة في حلزون 12 على المستقبل بالوظيفة التنشيطية للربيطة ، ligand-dependent activation function (AF2)، وتتواجد منطقة ارتباط الاشارات النووية Nuclear localization signals (NLS) في منطقة LBD عند النهاية الكربوكسيلية. [22]

وذلك يؤدي الارتباط أن 1,25 (OH)2D بالمستقبل إلى إحداث تغيير في البنية مما يسهل تفاعل VDR مع RXR والنطاقات التنظيمية الأساسية اللازمة لنسخ الجينات المستهدفة، كما وجد أن هناك تأثيرات تعاونية وفراغية بين LBD وDBD والتي تشارك في تنظيم التعبير الجيني الذي يتم بوساطة VDR.[23]



الشكل 5: تمثيل نموذجي لمستقبل فيتامين د.



الشكل 6: بنية مستقبل فيتامين د.

وتشمل وظائف 25 (OH) D على أعضاء عدة وورد منها بالشكل 8 كما يلي:

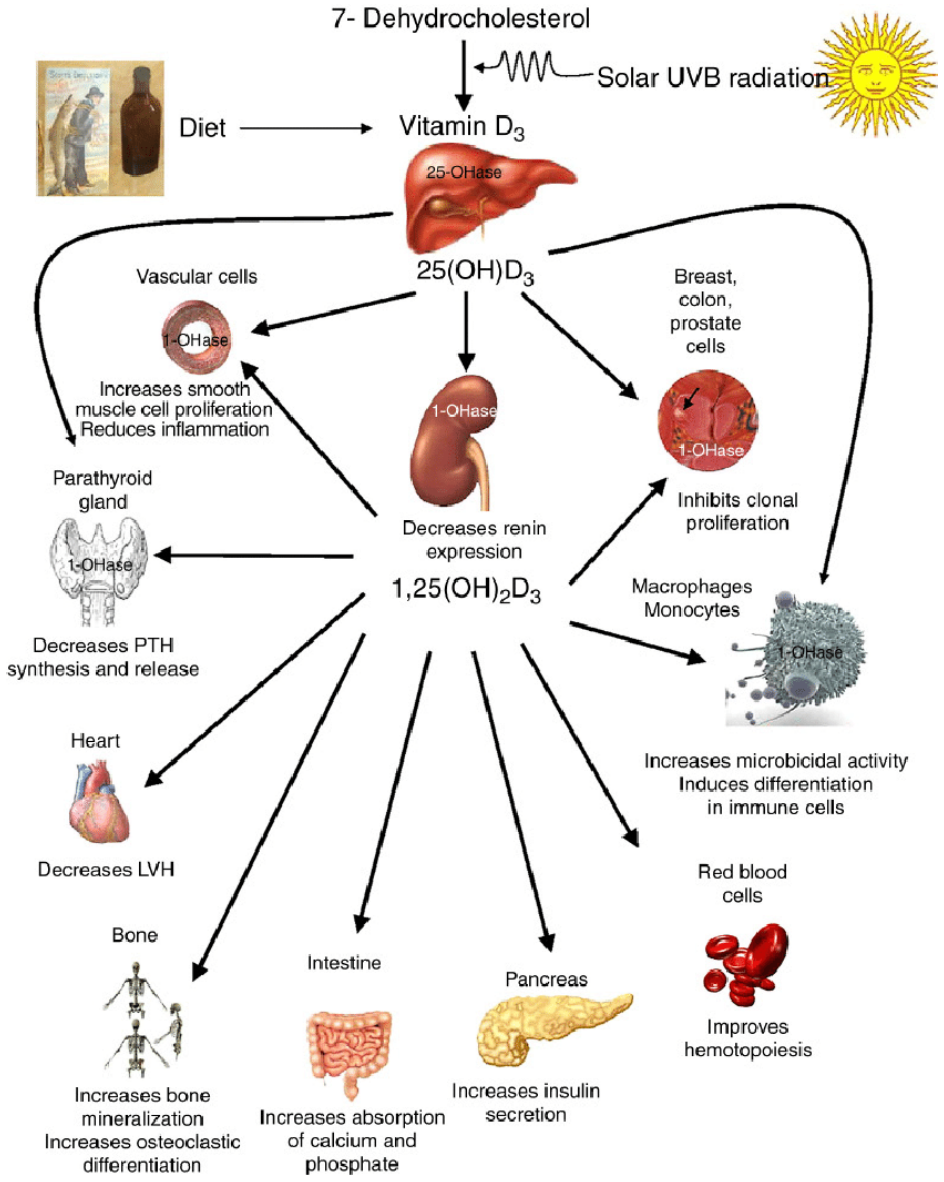
- يؤثر على الكلية حيث ينقص التعبير الجيني للرينين.
- يؤثر على خلايا الأوعية بزيادة عدد خلايا العضلات الملساء فيها، وتقليل الإلتهاب.
- يؤثر على جارات الدرق بنقص إصطناع وإفراز هرمون جارات الدرق.
- يؤثر على خلايا الثدي، القولون والبروستات بتثبيط التكاثر النسيلي.
- يؤثر على الخلايا المناعية وخاصة البالعات والوحيدات بزيادة فعاليتها القاتلة للجراثيم وتحفيز تمايزها.

وتشمل وظائف 1,25 (OH)2D كما يلي:

- يقلل من تضخم البطين الأيسر Left Ventricular Hypertrophy (LVH) في القلب.
- يزيد من تمعدن العظم، وتمايز الخلايا البانية للعظم.
- يزيد من امتصاص الكالسيوم والفوسفات من الأمعاء.
- يزيد من إفراز الانسولين من البنكرياس.
- يزيد من عملية تصنيع الكريات الحمراء hematopoiesis
- كما يؤثر على المناعة والخلايا الوعائية و خلايا القولون والثدي بذات الالية السابقة.[24]

ويجب الذكر أن لمستقبل فيتامين د بعض التأثيرات الغير جينية، حيث أن هناك مجموعة متنوعة من الهرمونات التي تعمل بمثابة ربيطة لمستقبلاتها النووية ولا تؤثر على التنظيم الجيني، وقد تعمل من خلال مستقبلات غشائية بدلاً من مستقبلاتها النووية.

تشمل الأمثلة هرمون الاستروجين، والبروجستيرون، والتستوستيرون والكورتيكوستيروئيدات وهرمون الغدة الدرقية، وقد ثبت أيضًا أن 1,25 (OH)2D له تأثيرات سريعة على خلايا مختارة ليس من المحتمل أن تتضمن تنظيمًا للجينات والتي يبدو أنها تتوسط بواسطة مستقبل غشائي مختلف. وتتمثل تأثيرات 1,25(OH)2D الغير جينية تنظيم نشاط قنوات الكالسيوم والكلور، تفعيل وتوزيع البروتين كيناز C، وتنشيط أنزيم الفوسفوليباز C في عدد من الخلايا بما في ذلك الخلايا العظمية، الكبد، العضلات، والأمعاء. [8]



الشكل 7: تأثير فيتامين د على الجسم.

3. عوز فيتامين د

يعتبر نقص فيتامين د منتشرًا على نطاق واسع في كل من البلدان المتقدمة والنامية، ويرتبط نقص فيتامين د بهشاشة العظام وزيادة خطر الكسور العظمية، كما بينت العديد من الدراسات إلى وجود علاقة بين نقص فيتامين د والسرطان، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والسكري، وأمراض المناعة الذاتية، والاكتئاب. [25]

إن قياس 25(OH)D المصلي مفيد لتقييم حالة فيتامين د، حيث يعتبر المستوى المحدد من تركيز المصل ل 25(OH)D بأقل من 75 نانومول/لتر (أو 30 نانوغرام/مل) نقصًا في فيتامين د. [26]

تعتبر المصادر الغذائية الطبيعية لفيتامين د محدودة في جميع أنحاء العالم، ولذلك بالنسبة لمعظم الناس، يتم الحصول على فيتامين د في المقام الأول عن طريق الإنتاج الجلدي عند التعرض لأشعة الشمس. ومع ذلك، هناك العديد من المتغيرات التي تؤثر على كمية الأشعة فوق البنفسجية من أشعة الشمس التي تصل إلى الجلد وفعاليتها، وتشمل هذه الوقت من اليوم، والموسم، وخط العرض، والارتفاع، والملابس، واستخدام واقي الشمس، والتصبغ، والعمر. [27]

ولسوء الحظ من المعروف أن المدخول اليومي الموصى به عادة من فيتامين د غير كافٍ إذا كان التعرض لأشعة الشمس محدودًا.

الجدول 2: القيم المرجعية التشخيصية لمستويات فيتامين د المصل.

Severe deficiency[b]	<10 ng/mL
Mild to moderate deficiency[c]	10-24 ng/mL
Optimal[d]	25-80 ng/mL
Possible toxicity	>80 ng/mL

[a] SI conversion factor: To convert 25(OH)D values to nmol/L, multiply by 2.496.
[b] Could be associated with osteomalacia or rickets.
[c] May be associated with secondary hyperparathyroidism and/or osteoporosis.
[d] Levels present in healthy populations.

3.1. أسباب عوز فيتامين د

إن أهم أسباب عوز فيتامين د متنوعة وتشمل:

- انخفاض المدخول الغذائي و الامتصاص

حيث أن بعض متلازمات سوء الامتصاص مثل الاضطرابات الهضمية، ومتلازمة الأمعاء القصيرة، وقص المعدة، وأمراض الأمعاء التهابية inflammatory bowel disease، وقصور البنكرياس المزمن، والتليف الكيسي قد تؤدي إلى نقص فيتامين د.

كما أن نقص الوارد الغذائي من المأكولات الغنية بفيتامين د يؤدي للعوز، وهو أكثر انتشارا عند كبار السن. [28]

- نقص التعرض لأشعة الشمس

يلزم التعرض لأشعة الشمس لمدة عشرين دقيقة يوميًا مع تعرض أكثر من 40% من مساحة الجلد للوقاية من نقص فيتامين د،[29] كما أن الاصطناع الجلدي لفيتامين د يتناقص مع تقدم السن، ولدى الأشخاص ذوو البشرة الداكنة إنتاج أقل من فيتامين د في الجلد.

ويعتبر استعمال الواقيات الشمسية من مسببات نقص التعرض لأشعة الشمس، كما أن الأشخاص الذين يعملون لفترات طويلة أو يبقون في المشفى معرضون للنقص بشدة. [30]

- نقص الاصطناع الداخلي

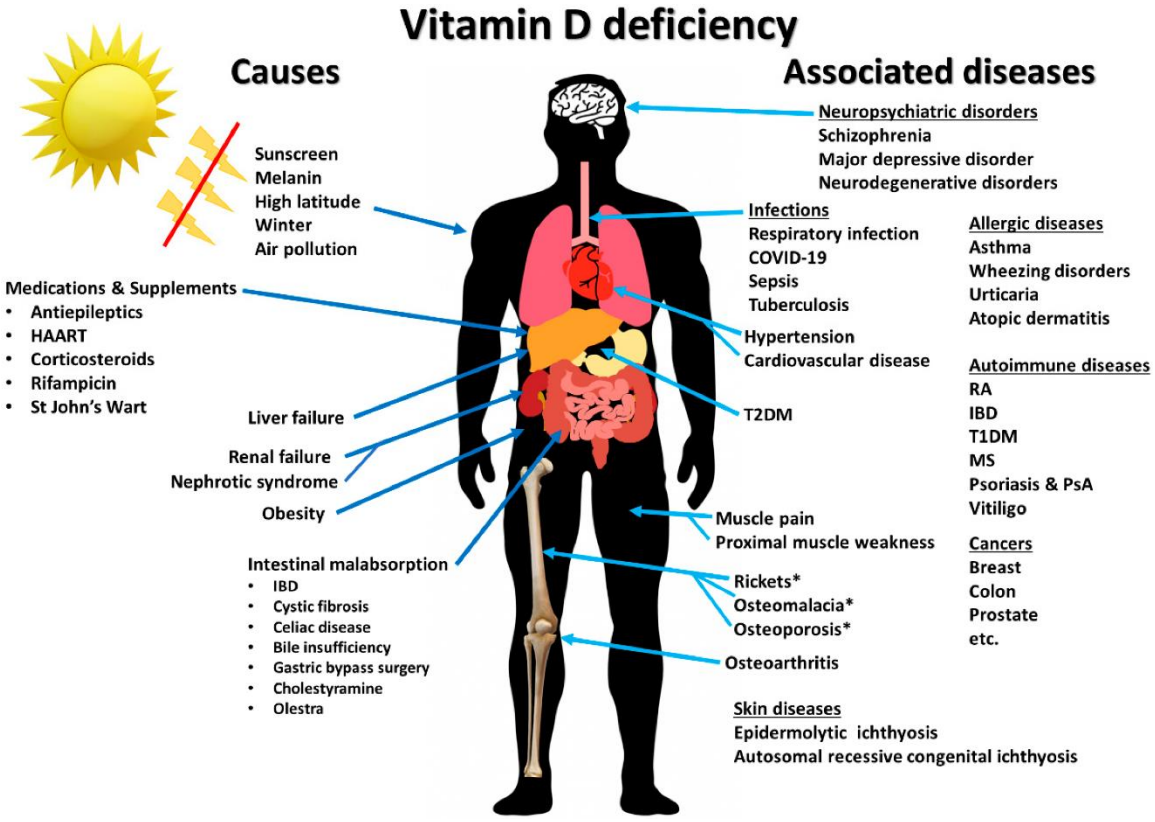
إن الأفراد الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة مثل تليف الكبد يمكن أن يكون لديهم خلل في عملية الهدركسلة hydroxylation-25، مما يؤدي إلى نقص فيتامين د النشط.

كما يمكن ملاحظة خلل في عملية الهدركسلة alpha 25-hydroxylation-1 الكلوية عند مرضى فرط نشاط جارات الدرق، والفشل الكلوي، ونقص فعالية انزيم 1-ألفا هيدروكسيلاز.

- زيادة الهدم الكبدي

الأدوية التي تحفز أنزيمات السيتوكروم مثل الفينوباربيتال، كاربامازيبين، ديكساميثازون، نيفيديبين، سبيرونولاكتون، كلوتريمازول، تنشط استقلاب فيتامين د بالتالي اطراحه.[31]

كما أن أحد أسباب النقص الملحوظ عند الرضع وأثناء مرحلة الطفولة المبكرة هو مستوى فيتامين د لدى الأم أثناء الحمل [32] حيث تؤكد الدراسات الحديثة التي أجريت في بلدان مختلفة العلاقة بين مستويات فيتامين د لدى الأمهات وأطفالهن الرضع، وتشير هذه الدراسات إلى أن نقص فيتامين د الذي لوحظ خلال مرحلة الطفولة المبكرة يبدأ فعليًا قبل الولادة. [33]



الشكل 8: أسباب عوز فيتامين د والأمراض المرافقة.

3.2. الوبائيات

يعتبر نقص فيتامين د مشكلة صحية عامة عالمية، حيث يعاني حوالي مليار شخص حول العالم من العوز الشديد لفيتامين د، بينما يعاني 50% من السكان من نقص فيتامين د [32] إن انتشار المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين د هو الأعلى بين كبار السن والمرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة والمقيمين في دور رعاية المسنين والمستشفيات.

كان معدل انتشار نقص فيتامين د أعلى بنسبة 35% لدى الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة، بغض النظر عن خط العرض والعمر [34]

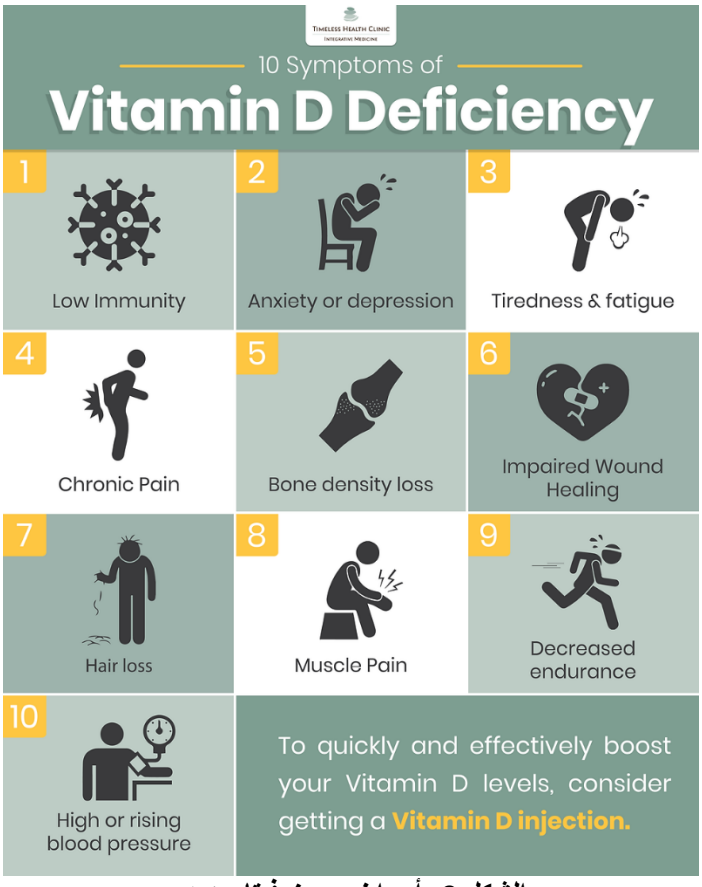
3.3. أعراض النقص

إن نقص فيتامين د الشديد عند الأطفال يسبب الكساح، وهو نادر والذي يشمل الأعراض التالية:

- نمو غير صحيح في العظام مما يسبب انحناء العظام.
- ضعف العضلات.
- آلام العظام.
- تشوهات في المفاصل.

أما بالنسبة للبالغين فنقص فيتامين د ليس واضحاً تماما وله عدة أعراض أهمها

- تعب
- آلام العظام
- ضعف العضلات وآلامها
- تغيرات في المزاج، كالاكتئاب
- مشاكل في النوم
- تساقط شعر



الشكل 9: أعراض عوز فيتامين د.

3.4. نتائج نقص فيتامين د على الجسم

تتمثل نتائج نقص فيتامين د في مجموعتين من الاثار منها الاثار الهيكلية أو تأثيرات الأخرى.

3.4.1. آثار نقص فيتامين د على الجهاز الهيكلي

يلعب فيتامين د دورًا مهمًا في تطوير الجهاز الهيكلي، والحفاظ على صحة العظام والوظائف العصبية والعضلية، ويؤدي نقص فيتامين د إلى إزالة المعادن في العظام ويؤدي إلى تأخر النمو، وتضخم المشاشات في العظام الطويلة، وتشوه الساقين والكساح في الاطفال. [35]

3.4.2. التأثيرات الاخرى لفيتامين د

إن نقص فيتامين د يؤثر على الأنسجة المختلفة، مثل الدماغ والبروستات والقولون والخلايا المناعية، ومن المعروف أيضًا أن نقص فيتامين د يرتبط بمرض التصلب المتعدد وهشاشة العظام، وداء السكري من النمط الأول، ارتفاع ضغط الدم، واضطرابات القلب والأوعية الدموية والسمنة. [36]

- **آثاره على الدورة الدموية**

أشارت الدراسات الرصدية إلى وجود علاقة بين انخفاض مستويات فيتامين د وارتفاع ضغط الدم، وتكلس الشريان التاجي، ووجود اضطراب في القلب والأوعية الدموية. تشير الأبحاث إلى أن مستويات فيتامين د القليلة ترتبط بزيادة خطر الإصابة باضطرابات القلب والأوعية الدموية. [35]

وفي العديد من الدراسات الوبائية والسريرية، لوحظ أن هناك علاقة قوية بين نقص فيتامين د واضطرابات القلب والأوعية الدموية وتزيد تلك الاثار عندما يكون فيتامين د المصل أقل من 20-25 نانوغرام/مل. [33]

كما تبين أن علاج بفيتامين د النشط لدى مرضى حالات الفشل الكلوي المزمن قد قلل من معدل الوفيات القلبية الوعائية خاصة في الفترة المبكرة. [37]

- **آثاره على تطور مرض السكري**

أوضحت الدراسات الحديثة المتعلقة بالنماذج الحيوانية والبشر أن فيتامين د قد يلعب دورًا مهمًا في تنظيم استقلاب الغلوكوز وتطور النوع الأول والنوع الثاني من مرض السكري.[38]

هناك بعض الأدلة التي تشير إلى أن خطر الإصابة بالنوع الأول من مرض السكري قد ينخفض عند الرضع مع تناول فيتامين د، كما يرتبط الخلل الوظيفي في خلايا بيتا البنكرياسية الذي يؤدي إلى السكري من النمط الثاني

كما أظهرت الدراسات أن هناك علاقة ثابتة نسبيًا بين انخفاض مستويات فيتامين د أو الكالسيوم وتطور السكري من النمط الثاني والمتلازمة الاستقلابية الغذائي metabolic syndrome [35]

كما وجد أن خطر الإصابة بالنوع الأول من مرض السكري انخفض بمعدل 29% عند الرضع الذين حصلوا على مكملات فيتامين د في طفولتهم، ووجد أن هذا الخطر أقل لدى أولئك الذين تلقوا مكملات تحتوي على جرعة فيتامين د.

- **آثاره على السرطان**

على الرغم من أن آلية التأثير قد لا يتم شرحها بشكل كامل، إلا أن فيتامين د يعزز تنظيم الدورة الخلوية، وتحفيز التمايز، وضعف تحفيز النمو، وتثبيط تكوين الأوعية، وزيادة موت الخلايا المبرمج للخلايا الخبيثة [35] كما أثبتت الدراسات أن فيتامين د مفيد للوقاية من السرطان. [39]

ويُذكر أن تطور السرطان قد ينخفض بمعدل 60٪ لمدة 4 سنوات لدى النساء اللاتي يتلقين 1100 وحدة دولية من فيتامين د3 و1000 ملغ من الكالسيوم يوميًا بعد انقطاع الطمث [35]

3.5. علاج نقص فيتامين د والوقاية منه

ثبت أن العلاج بفيتامين D3 (كوليكالسيفيرول)، مقارنة بفيتامين D2 (إرغوكالسيفيرول)، أكثر فعالية في تحقيق مستويات 25(OH)D المثالية، وبالتالي يفضل العلاج بفيتامين D3. [40]

يجب الوقاية من نقص فيتامين د عند البالغين الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا والذين لا يتعرضون لأشعة الشمس بشكل فعال على مدار العام وذلك بإعطائهم 600 إلى 800 وحدة دولية من فيتامين D3 يوميًا لمنع النقص.

كما يجب على كبار السن الذين يبلغون من العمر 65 عامًا أو أكثر أن يستهلكوا 800 إلى 1000 وحدة دولية من فيتامين D3 يوميًا لمنع النقص وتقليل مخاطر الكسور والسقوط.

أما علاج نقص فيتامين د فتعتمد كمية فيتامين د المطلوبة لعلاج النقص على درجة النقص ويمكن إعطاء فيتامين D3 لمدة 8 أسابيع بجرعة 6000 وحدة دولية يوميًا أو 50000 وحدة دولية أسبوعيًا [41] بمجرد أن يتجاوز مستوى 25(OH)D في الدم 30 نانوجرام/مل، يوصى بجرعة محافظة maintenance dose يومية تتراوح بين 1000 إلى 2000 وحدة دولية.

قد تكون هناك حاجة إلى استخدام جرعات أعلى من فيتامين د بمعدل 10000 وحدة دولية يوميًا عند البالغين المعرضين للخطر والذين يعانون من نقص فيتامين د مثل الأمريكيون من أصل أفريقي واللاتينيون، ومرضى السمنة، والذين يتناولون أدوية معينة، والمشخصين بمتلازمة سوء الامتصاص وبمجرد أن يتجاوز مستوى 25(OH)D في الدم 30 نانوجرام/مل، يوصى بجرعة صيانة تتراوح بين 3000 إلى 6000 وحدة دولية/اليوم.

كما يحتاج الأطفال الذين يعانون من نقص فيتامين د إلى 2000 وحدة دولية/يوم من فيتامين D3 أو 50000 وحدة دولية من فيتامين D3 مرة واحدة أسبوعيًا لمدة 6 أسابيع وبمجرد أن يتجاوز مستوى المصل 25(OH)D 30 نانوجرام/مل، يوصى بعلاج صيانة بمقدار 1000 وحدة دولية/اليوم. يمكن أخذ الكالسيتريول عند استمرار النقص على الرغم من العلاج بفيتامين د2 أو د3، ويمكن أخذ الكالسيديول عند المرضى الذين يعانون من سوء امتصاص الدسم أو الأمراض الكبدية الحادة.[41]

الفصل الثاني: أدوار فيتامين د في الجسم

4. أدوار فيتامين د الأساسية على العظام

تتمثل الوظيفة الأساسية لفيتامين د في رفع مستويات الكالسيوم والفوسفات في البلازما، والتي تعتبر ضرورية لتمعدن العظام [42] علاوة على ذلك، فإن ارتفاع الكالسيوم في البلازما إلى المستويات الطبيعية مطلوب أيضًا لعمل الوصل العصبي العضلي وكذلك توسع الأوعية ونقل الأعصاب وإفراز الهرمونات.

الكالسيتريول يرفع مستويات الكالسيوم في البلازما إلى المعدل الطبيعي من خلال ثلاث آليات مختلفة وتتمثل الآلية الأولى التي لا تتطلب هرمون جارات الدرق وهي الدور الأساسي للكالسيتريول في تحفيز امتصاص الكالسيوم المعوي على طول الأمعاء بالكامل، وبشكل خاص في الاثني عشر والصائم، كما يزيد من امتصاص الفوسفات.

في الآلية الثانية، يلعب الكالسيتريول دورًا أساسيًا في تموضع الكالسيوم في العظام، وهي عملية تتطلب هرمون جارات الدرق [43] وبذلك يحث على تكوين وتنشيط الخلايا البانية للعظم osteoclast لتعمل على تموضع الكالسيوم في العظام، حيث يسهل الكالسيتريول تكوين بانيات العظم عن طريق تحفيز إفراز بروتين يسمى الربيطة المنشطة لمستقبلات العامل النووي receptor activator κ B for nuclear factor κ B (RANK) ligand، والذي بدوره مسؤول عن تكون العظم. [44]

في الآلية الثالثة، يحفز الكالسيتريول مع PTH إعادة امتصاص الكالسيوم من الأنبوب الكلوي البعيد، مما يضمن الاحتفاظ بالكالسيوم عند الحاجة إليه [45] وبذلك تمثل هذه الاليات الوظيفة الأساسية لفيتامين د في الجسم.

كان اكتشاف فيتامين د ضروريًا للوقاية وعلاج الكساح في أوائل القرن العشرين وقد تم تحقيق ذلك عن طريق زيادة إعطاء فيتامين د لعامة السكان من خلال إجراءات عديدة مثل تناول زيت كبد السمك، والتعرض للأشعة فوق البنفسجية، وإغناء الطعام بفيتامين د وإعطاء مكملات فيتامين د. [46]

يتميز الكساح بتشوهات العظام نتيجة لانخفاض موت الخلايا المبرمج للخلايا الغضروفية الضخامية في صفيحة النمو وانخفاض التمعدن في العظم، وتشمل الأعراض الإضافية ضعف العضلات وتأخر النمو، وفي الحالات الشديدة، قد يكون الكساح مميتًا بسبب قصور القلب الذي يهدد الحياة والسكتة القلبية.[47]

في حين أن نقص فيتامين د عند البالغين يسبب هشاشة العظام يشكل التمعدن غير الطبيعي للعظام الموجودة مما يؤدي إلى انخفاض تصلب العظام وكثيرا ما يرتبط بألم العظام وضعف العضلات

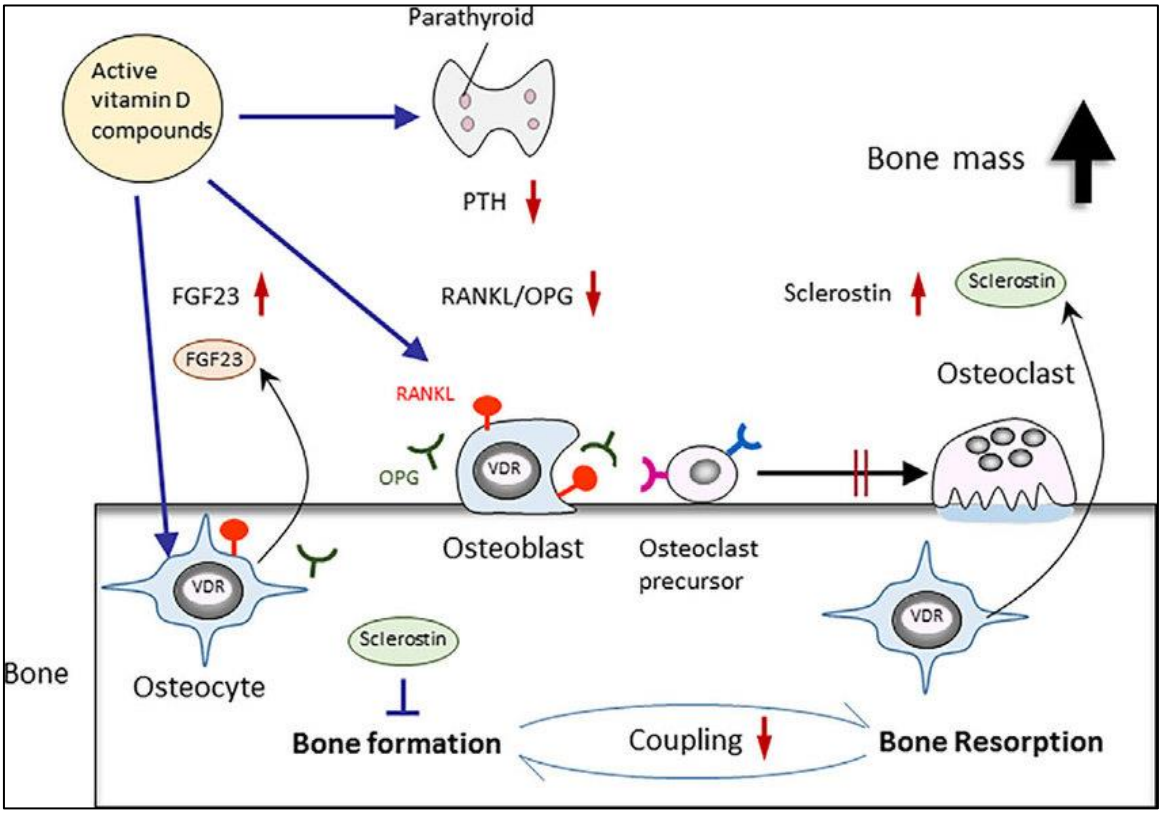
ويرتبط علاج الكساح وهشاشة العظام بفيتامين د بالإضافة إلى الكالسيوم بتحسينات كبيرة في الكثافة المعدنية العظمية bone mass density (BMD).[48]

ووجد أن العلاج بكمية كافية من فيتامين د يمنع هشاشة العظم والكساح، ففي دراسة كبيرة لتقييم فيتامين د large Vitamin D Assessment (VIDA) وهي تجربة تم فيها اختيار المشاركين بشكل عشوائي لتلقي إما 100000 وحدة دولية من فيتامين د3 أو دواء وهمي شهريًا، فأدى علاج النقص الحاد في فيتامين د إلى تحسن في كثافة كتلة العظام [49] في حين لم ترتبط مكملات فيتامين د لدى البالغين الذين لديهم مستويات فيتامين د طبيعية بأي تحسن في الكثافة العظمية علاوة على ذلك، لم يتم العثور على أي تأثير على معدل الكسور لدى المجموعتين. [49]

وفي دراسة اخرى تم فيها مقارنة النتائج طويلة المدى لأحذ مكملات فيتامين د بجرعة 400 و4000 و10000 وحدة دولية في اليوم، وقد وجد أن الأشخاص الذين يتلقون جرعة عالية جدًا من فيتامين د قد انخفضت كثافة المعادن لديهم في العظام مقارنة مع الأشخاص الذين يأخذون 400 وحدة دولية يوميًا في حين لم تتم ملاحظة اختلافات في كثافة المعادن في العظام بين المجموعتين 4000 و400 وحدة دولية.

علاوة على ذلك، فإن تناول جرعات عالية جدًا من فيتامين د (4000 و10000 وحدة دولية/اليوم) قد يؤدي إلى فرط كالسيوم البول وفرط كالسيوم الدم [50] وقد يكون الانخفاض في كثافة المعادن بالعظام عند تناول جرعات عالية جدًا من فيتامين د بسبب زيادة ارتشاف العظم عن طريق زيادة عدد ونشاط الخلايا الكاسرة للعظم بشكل مباشر، أو بشكل غير مباشر من خلال تنشيط الخلايا البانية للعظم osteoblasts، والتي بدورها تنشط تكوين الخلايا العظمية. [51]

على العكس من ذلك، أظهر التحليل التلوي لثماني دراسات شملت 30970 مشاركًا أن التناول المشترك لفيتامين د والكالسيوم يمكن أن يقلل من خطر الكسور الكلية بنسبة 15% وخطر الإصابة بكسور الورك بنسبة 30%. [52]

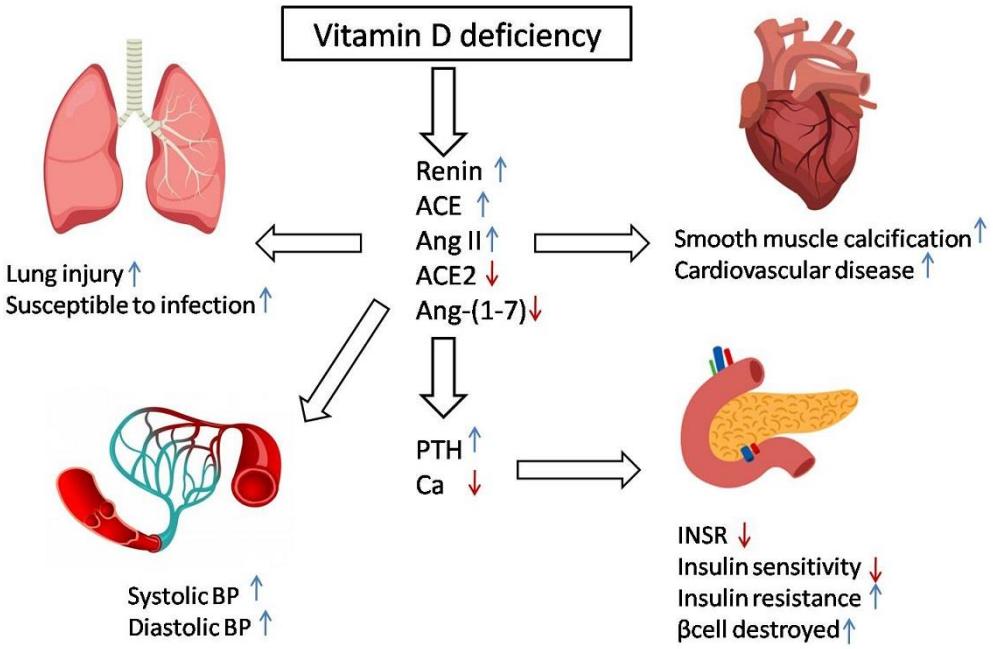


الشكل 10: دور فيتامين د في العظم.

5. دور فيتامين د في العلاج والوقاية من أمراض متعددة

وكما ذكر سابقاً فإن مستقبل فيتامين د يتواجد في نواة العديد من الأنسجة التي لا تشارك في تنظيم استقلاب الكالسيوم والفوسفات، فهو موجود في الخلايا الكيراتينية الجلدية، وفي الخلايا التائية المنشطة في الجهاز المناعي، وفي الخلايا العارضة للمستضد، وفي الخلايا البلعمية والوحيدات، وفي الخلايا التائية السامة للخلايا.

وتظهر الدراسات أن الكالسيتريول ينظم عدة مئات من الجينات في جميع أنحاء الجسم ومع ذلك فإن كيفية عمل الكالسيتريول في هذه الأنسجة والعواقب الفسيولوجية ليست معروفة بوضوح. [53]



الشكل 11: نقص فيتامين د وتأثيره على الرئة، البنكرياس، الاوعية والقلب.

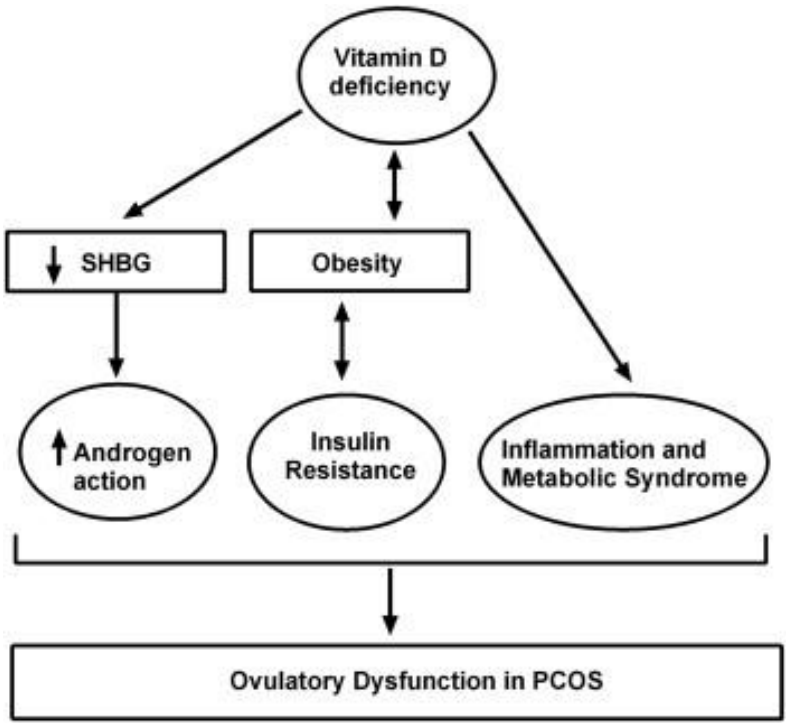
5.1. دوره في العقم

ارتبط انخفاض مستوى فيتامين د بزيادة خطر الإصابة بالعقم، حيث وجد أنه يؤثر على كل من متلازمة المبيض متعدد الكيسات polycystic ovary syndrome (PCOS) والانتباذ الرحمي endometriosis وفشل المبيض، والعقم عند الذكور بعدة اليات. [54]

ذكرت الدراسات أهمية فيتامين د في التسبب في متلازمة تكيس المبايض، حيث وجد أن فيتامين د يؤثر على انتاج الهرمون المضاد لمولر anti-Müllerian hormone (AMH) في الخلايا المحببة في المبيض ovarian granulose cells حيث نقص فيتامين د مرتبط بنقص الهرمون، والذي يعكس مخزون المبيض من البويضات بالتالي يعكس إمكانية الحمل، ويغير فيتامين د حساسية الهرمون المنبه للجريب follicle stimulating hormone (FHS)، وبذلك فإن فيتامين د يؤثر على انتاج البروجسترون، كما يلعب فيتامين د دور في تطور الجريبات من المبيض. [55-56]

ووجد أن مستوى فيتامين د في الدم يتناسب عكسيا مع ضغط الدم والشحوم ومقاومة الأنسولين وأعراض متلازمة الاستقلاب الغذائي لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض. [57]

يوضح الشكل 13 كيف يمكن أن يؤدي نقص فيتامين د إلى جانب السمنة، إلى زيادة مقاومة الأنسولين حيث أن فيتامين د يحفز التعبير عن مستقبل الأنسولين وإفراز الأنسولين، [58] وهو يقلل من الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية sex hormone binding globulin (SHBG) لذلك فإن نقصه يزيد من متلازمة تكيس المبايض.



الشكل 12: نقص فيتامين د وتطور فشل الاباضة في PCOS.

وجد أن إعطاء مكملات فيتامين د قد تحسن من عدم انتظام الدورة الشهرية وتطور الجريبات ومعدل الحمل لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض [59].

اقترحت العديد من التقارير السابقة أن انخفاض مستوى فيتامين د كان مرتبطًا بضعف عملية الزرع والعقم [60] تم اعتماد تشخيص نقص فيتامين د في الدم من قبل جمعية الغدد الصماء والتي اعتبرت تركيز 25(OH)D في المصل <20 نانوغرام/مل نقصًا في فيتامين د. [61]

ووجدت الدراسات أن المرضى الذين كان لديهم مستوى فيتامين د لديهم أقل من 30 نانوغرام/مل يمكنهم الاستفادة من المكملات، ولا يستفيد المرضى الذين لديهم مستويات أقل من 20 نانوغرام/مل من المكملات الغذائية وحدها، وذلك قد يفسر أن المرضى الذين لديهم فيتامين د أقل من 20 نانوغرام/مل قد يحملون جينات ذات استجابة ضعيفة لفيتامين د، وبالتالي لا تتحقق لديهم الاستجابة الكافية للمكملات. بشكل عام، تم تشجيع إعطاء مكملات فيتامين د للمرضى الذين يعانون من العقم والذين لديهم فيتامين د أقل من 30 نانوغرام / مل.[62]

أظهرت الدراسات أن فترة قصيرة من التدخل الغذائي الذي يحتوي على أوميغا 3 وفيتامين د يمكن أن يحسن جودة انقسام الأجنة [63]

لكن وجد أن إعطاء فيتامين د بالمشاركة مع حمض الفوليك والميلاتونين وفيتامين E أدى إلى تحسين معدل الحمل مما أكد أن فيتامين د لوحده ليس له تأثير إيجابي على النتائج الإنجابية ولكن بشكل تآزري مع المكملات الاخرى ومع ذلك، أظهرت دراسة اخرى أن النساء المصابات بالعقم واللاتي عولجن بفيتامين د فقط لديهن زيادة كبيرة في معدل الحمل مقارنة بالمجموعة التي لم تتلقى فيتامين د. [64]

فيما يتعلق بالجرعات، وجد أن إعطاء جرعة إجمالية منخفضة جدًا من فيتامين د (أقل من 10000 وحدة دولية) أو مرتفعة جدًا (أعلى من 500000 وحدة دولية)، لم تسبب أي زيادة في معدل الحمل السريري. [65] وبذلك تتراوح الجرعة الإجمالية لفيتامين د بين 10000-500000 وحدة دولية والتي قد تكون مناسبة للمرضى الذين يعانون من العقم

ويمكن للمرضى المصابين بالعقم تحقيق نتائج إنجابية أفضل عندما يحصلون على مكملات فيتامين د بجرعة تتراوح بين (1000-10000 وحدة دولية) يوميًا والتي تستمر لأكثر من 30 يومًا، بالمقارنة مع فيتامين د الذي يتم تناوله أسبوعيًا، مما يوضح أهمية الإعطاء اليومي لفيتامين د ويمكن تفسير ذلك من خلال الفرضية القائلة بأن مكملات فيتامين د اليومية فقط هي التي يمكن أن تحافظ على تراكيز ثابتة من فيتامين د في الدم. [65]

أما بالنسبة للرجال، فوجد أن هناك ارتباط كبير بين انخفاض مستويات فيتامين د وتلف المادة الوراثية داخل الحيوانات المنوية.

ووجدوا أيضًا أن عدد الحيوانات المنوية، وحركتها، وشكلها كانت مرتبطة بمستويات فيتامين د في الدم حيث كانت مستويات فيتامين د أقل لدى الرجال الذين يعانون من العقم.

نظرت دراسة أخرى في مستويات فيتامين د لدى الأزواج المصابين بالعقم والذين يحاولون الحمل باستخدام تقنيات الإنجاب المساعدة كعمليات الزرع assisted reproductive technology (ART) فوجدوا أن الذكور الذين لديهم مستويات أعلى من فيتامين د لديهم شكل أفضل للحيوانات المنوية وزيادة في عددها. [66]

5.2. دوره في الأمراض القلبية الوعائية

- فيتامين د وارتفاع ضغط الدم Hypertension

أظهرت الدراسات قبل السريرية أن نقص فيتامين د Vitamin D deficiency (VDD) قد يؤهب لارتفاع ضغط الدم من خلال التنظيم الايجابي لنظام الرينين أنجيوتنسين-الألدوستيرون –renin angiotensin–aldosterone system (RAAS) وزيادة مقاومة الأوعية الدموية بالتالي تضيق الأوعية كما ثبت أن تنشيط VDR يثبط mRNA داخل الكلى بالتالي يثبط التعبير الجيني عن المكونات الرئيسية لـ RAAS. [67]

تشير الدراسات إلى أن مكملات فيتامين د فعالة في خفض ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم وVDD [68] يؤدي تناول فيتامين د يوميًا أو أسبوعيًا إلى تحسين نتائج ارتفاع ضغط الدم، في حين فشلت جرعات كبيرة من فيتامين د (على سبيل المثال 100000 وحدة دولية كل شهرين) لخفض ضغط الدم لدى الأشخاص الذين يعانون من نقص فيتامين د [69] قد يكون للجرعات الكبيرة من فيتامين د أيضًا آثار ضارة على الأوعية الدموية، لأنها يمكن أن تؤدي إلى تكلس الأوعية الدموية [70]

أظهرت تجربة DO-HEALTH والتي تمت على البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 70 عامًا أو أكثر دون أمراض مصاحبة أن العلاج بـ 2000 وحدة دولية/يوم من فيتامين د لم يحسن ضغط الدم الانقباضي أو ضغط الدم الانبساطي systolic (SBP) or diastolic blood pressure (DBP) مقارنة مع الدواء الوهمي [71]

- الأحداث القلبية الوعائية Cardiovascular Events

يتم التعبير عن آليات عديدة يمارسها VDR في الخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء الوعائية وخلايا عضلة القلب [72] ووجد أن فيتامين د يحافظ على وظيفة بطانة الأوعية الدموية من خلال تثبيط تكاثر خلايا العضلات الملساء الوعائية [73]، كما يقلل أيضًا من الإجهاد التأكسدي والالتهاب وتكوّن الخثرات [74] وقد اقترح أيضًا أنه يمكن تعديل استقلاب الشحوم عن طريق زيادة نشاط أنزيم ليبوبروتين ليباز lipoprotein lipase في الأنسجة الدهنية [75] وكما نوقش سابقًا، فإنه يمكن أيضًا أن يقلل من نشاط RAAS، وبالتالي يقلل من ضغط الدم.

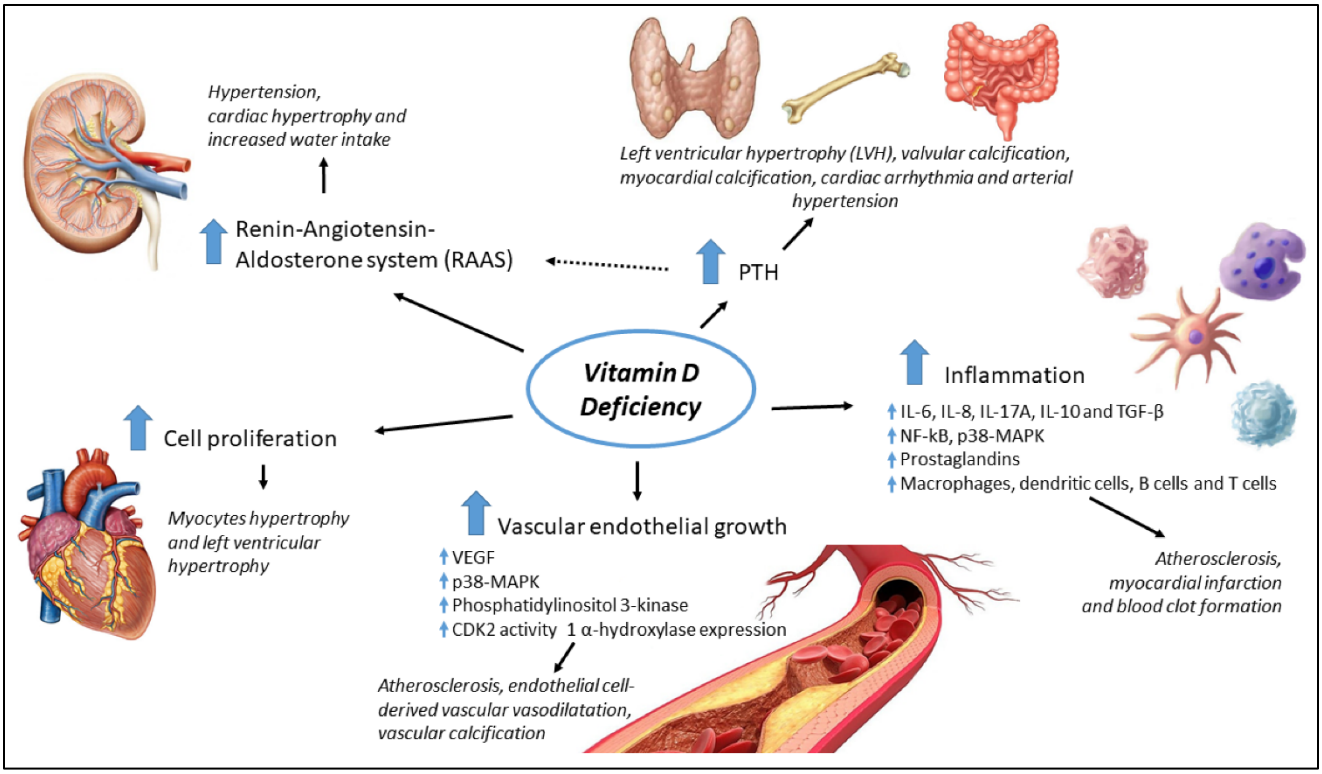
وجدت الدراسات أن المرضى في الذين لديهم نقص حاد بفيتامين د كانوا أكثر عرضة للوفاة بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية مقارنة بالمرضى الذين لديهم نقص فيتامين د أو فيتامين د ضمن الطبيعي. [76]

كما أوجدت دراسة أجريت على 24311 مريضًا يعانون من مرض السكري من النوع الثاني و67.789 شخصًا مصابًا بمرحلة ما قبل السكري أي مجموعة الدراسة معرضة لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية) تبين أن مستويات فيتامين د كانت مرتبطة بشكل عكسي ومستقل بخطر حدوث نتائج قلبية وعائية و جميع أسباب الوفاة، وفي تحليل الاستجابة للجرعة تبين أن زيادة فيتامين د حتى 50-60 نانومول/لتر قللت من معدل الوفيات وأحداث القلب والأوعية الدموية. [77]

ومع ذلك، في تجربتين ذات شواهد كبيرتين هما (VITAL وVIDA)، لم تؤثر مكملات فيتامين د على الأحداث القلبية الوعائية الكبرى أو الوفيات القلبية الوعائية مقارنة مع الدواء الوهمي. [78-79]

كما تم أيضًا دراسة ما إذا كانت مكملات فيتامين د تؤثر على عوامل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية فأبلغت المراجعات المنهجية عن عدم وجود تأثير لمكملات فيتامين د على تعديل عوامل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية [80-81]

تم أيضًا تقييم تأثير مكملات فيتامين د على تصلب الشرايين، في حين لم تكن هناك آثار عامة لمكملات فيتامين د على هذه العلامات، فقد وجدت الدراسات أن تصلب الشرايين كان أقل في المرضى الذين لديهم تراكيز الدم لفيتامين د اعلى من 86 نانومول/لتر وفي المرضى الذين يتلقون جرعات فيتامين د ≤ 4000 وحدة دولية / يوم، وبذلك وجد أن مكملات فيتامين د قد تحسن علامات تصلب الشرايين [82]



الشكل 13: نقص فيتامين د والأمراض القلبية.

5.3. دوره في السكري

يؤثر فيتامين د على عدم تحمل الغلوكوز glucose intolerance والسكري من النمط الثاني type 2 diabetic mellitus (T2DM) ويؤدي نقصه الى خلل في وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية المنتجة للأنسولين، وحساسية النسج للأنسولين والالتهاب الجهازي [83]

ومن المعروف أن دور فيتامين د في وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية يكون من خلال تأثيره المباشر لوجود مستقبلاته على خلايا بيتا وتأثيره غير المباشر من خلال دوره الهام في تنظيم دخول الكالسيوم الى خلايا بيتا ثم إفراز الأنسولين الذي يعتمد على الكالسيوم، وبالتالي فإن التغيرات في مرور الكالسيوم يمكن أن يكون لها آثار ضارة على إفراز الانسولين من خلايا بيتا. [84]

وجد أن فيتامين د يؤثر بشكل حصري على استجابة الأنسولين المفرز نتيجة تحفيز الغلوكوز، في حين أنه لا يؤثر على إفراز الأنسولين القاعدي basal insulin [85]

علاوة على ذلك، قد يكون لفيتامين د أيضًا تأثير مفيد على عمل الأنسولين إما بشكل مباشر، عن طريق تحفيز التعبير عن مستقبلات الأنسولين وبالتالي تعزيز استجابة الأنسولين لنقل الغلوكوز [86]، أو بشكل غير مباشر من خلال دوره في تنظيم الكالسيوم خارج الخلية وضمان دخول الكالسيوم الطبيعي عبر الخلية والذي بدوره ضروري للعمليات التي تجرى داخل الخلايا بوساطة الأنسولين في الأنسجة المستجيبة للأنسولين مثل العضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية [87-88]

التغيرات في مستويات الكالسيوم في الأنسجة المستهدفة للأنسولين قد تساهم في مقاومة الأنسولين المحيطية عن طريق ضعف نقل إشارة الأنسولين، مما يؤدي إلى انخفاض فعالية ناقل الغلوكوز glucose transporter-4 4 مما يزيد من مقاومة الأنسولين [89] وبذلك تم الإبلاغ عن الارتباط بين انخفاض مستوى فيتامين د وانخفاض حساسية النسج للأنسولين من خلال بعض الدراسات.

أما بالنسبة لدور فيتامين د ومرض السكري من النمط الأول type 1 diabetic mellitus (T1DM)، فقد وجد أن تحسن مستوى فيتامين د قد يوقف تراجع وظيفة البنكرياس لدى المرضى عند بداية الاصابة [90]

وجد أن وجود شذوذات في جين CYP27B1 وهو المفعل لفيتامين د قد ارتبط بزيادة خطر الإصابة بالنمط الأول، ويمكن أن يؤدي إلى انخفاض التعبير عن alpha-hydroxylase1، وانخفاض إنتاج فيتامين د النشط مما يؤدي في النهاية إلى زيادة خطر الاصابة ب T1DM [91]

هناك بيانات وبائية قوية تبين أن السكان في البلدان التي ترتفع فيها معدلات انتشار T1DM يعانون عادة من نقص فيتامين د، وأدت مكملات فيتامين د أثناء الحمل إلى تقليل خطر تطور T1DM لدى الأطفال، وإعطاء مكملات فيتامين د في سن مبكرة تقلل أيضًا من خطر الإصابة. [92-93]

تتلخص الآليات تأثير فيتامين د على السكري بما يلي:

أظهرت الدراسات أن فيتامين د قد يعدل نمو الخلايا وتمايزها، ويعزز إفراز الأنسولين ويزيد من التعبير عن مستقبلات الأنسولين ويعزز نقل الغلوكوز الى الخلايا الهدف بوساطة الأنسولين.

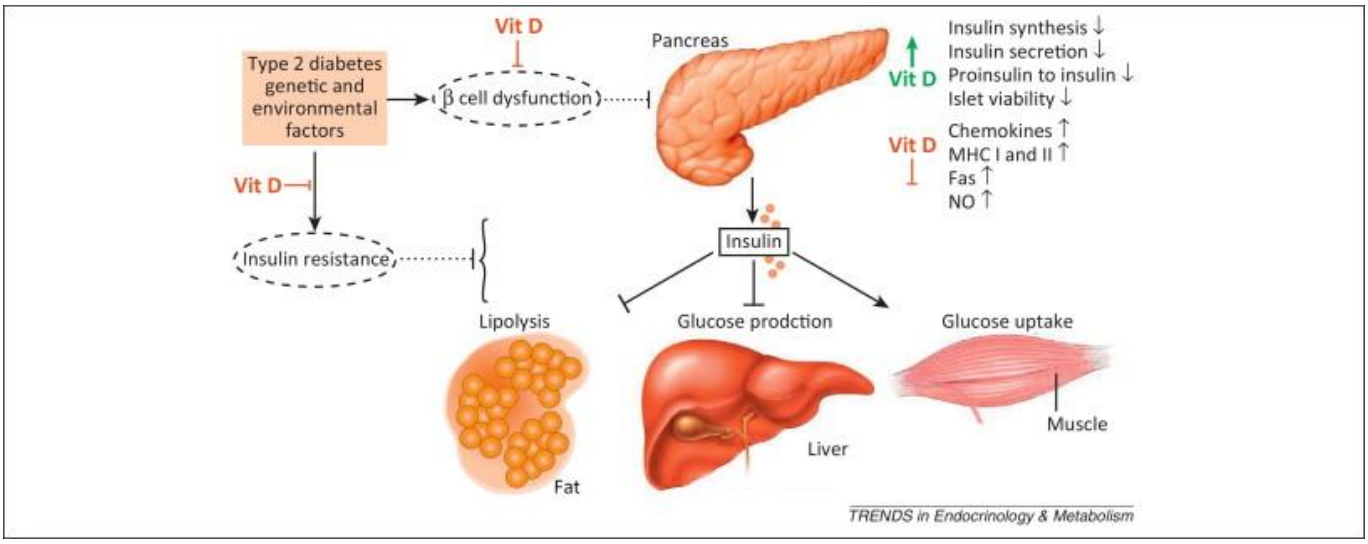
وذلك بسبب وجود مستقبلات فيتامين د على خلايا بيتا البنكرياسية ووجود مستقبل فيتامين د في العضلات الهيكلية والذي لوحظ أن تفعيله يزيد من نسخ جينات لمستقبلات الأنسولين مما يزيد من حساسة النسج له [94] كما يثبط الرينين في الكلى مما يقلل من ارتفاع السكر في الدم الناجم عن الرينين.

كما ثبت أن هناك عدة تأثيرات وقائية لفيتامين د على الاصابة بمرض السكري، ربما يرجع ذلك إلى خصائص فيتامين د المضادة للالتهابات، وتأثيراته على استقلاب الكالسيوم والفوسفور الذي له دور هام في عملية إفراز الأنسولين، ولوحظ أن نقص فيتامين د يرتبط بزيادة الالتهاب ويخفف فيتامين د من التعبير عن السيتوكينات المسببة للالتهابات المشاركة في مقاومة الأنسولين مثل الإنترلوكين 1، و 6 وعامل النخر الورمي الفا IL-1, IL-6, Tumor necrosis factor (TNF)-alpha [95], أظهرت العديد من الدراسات بوجود علاقة عكسية بين مستويات فيتامين د في الدم والسكر الصيامي والهيموغلوبين السكري glycated hemoglobin (HbA1c) ومقاومة الأنسولين. [96]

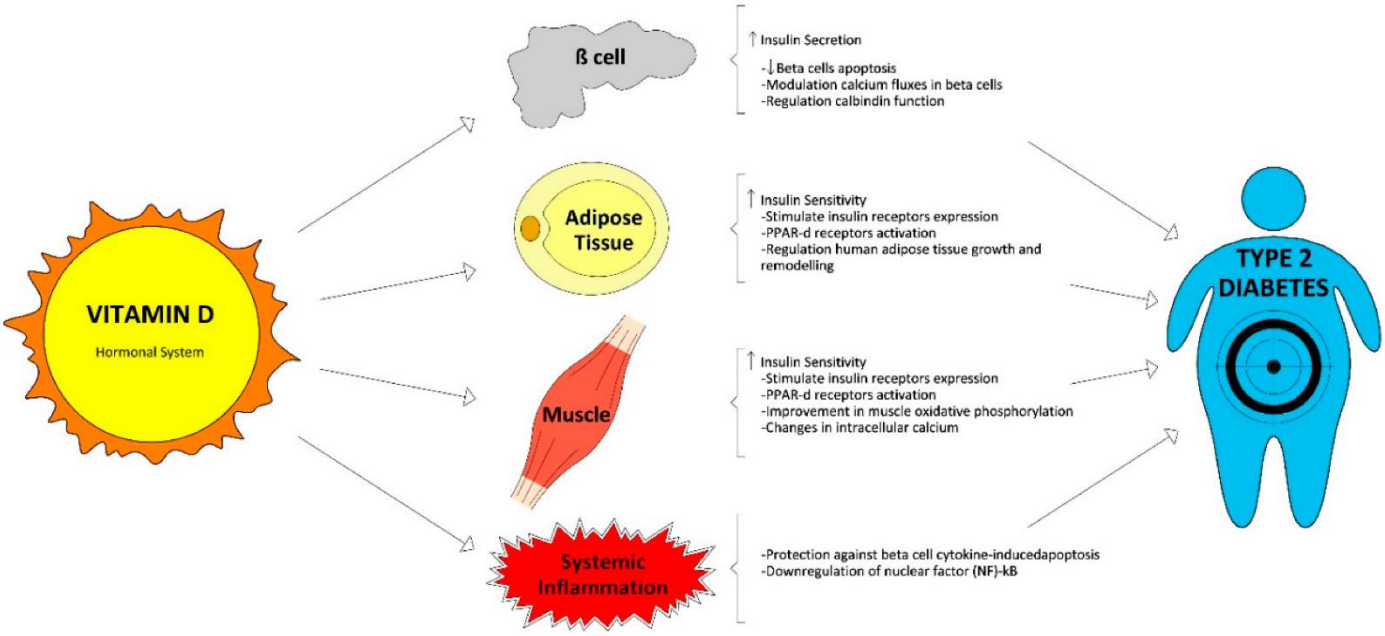
أوجدت دراسة مكملات فيتامين د قللت من حدوث T2D أفاد الباحثون أيضًا ان خمس تجارب شملت 1080 مشاركًا، تحسن مستوى السكر في دم من مرحلة ما قبل السكري إلى المستوى الطبيعي بشكل ملحوظ عن طريق مكملات فيتامين د.[97]

كما لوحظ أن مكملات فيتامين د أدت إلى تحسين مستويات HbA1c وكان هذا التأثير أكبر عند المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين د و في المرضى الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم أقل من 30 كجم/م^2 [98] على العكس من ذلك، أظهرت مراجعة لاحقة أن مكملات فيتامين د لم تؤثر على نسبة الغلوكوز الصيامي، ولا على نسبة HbA1c، في حين قد حسنت من مقاومة الانسولين عند قياس مؤشر مقاومة الأنسولين index of insulin resistance (HOMA-IR). [98-99]

هناك أيضًا أدلة على أن عوز فيتامين د يرتبط بالسكري الحملي gestational diabetes mellitus (GDM) حيث وجد ان تركيز فيتامين د في الدم أقل من 50 نانومول/لتر قد زاد من فرصة حدوث السكري الحملي، وتبين أن معدل الإصابة بـ GDM انخفض في المجموعة التي تتلقى أكثر من 2000 وحدة دولية من فيتامين د. [100-101]



الشكل 14: فيتامين د والسكري.



الشكل 15: فيتامين د والسكري.

5.4. دوره في كوفيد-19

بدأ البحث فيما إذا كانت مكملات فيتامين د قد يكون لها تأثير في الوقاية من العدوى بفيروس كورونا أو عن مدى زيادة خطورة الاصابة به بعد فترة وجيزة من تفشي جائحة كوفيد-19.

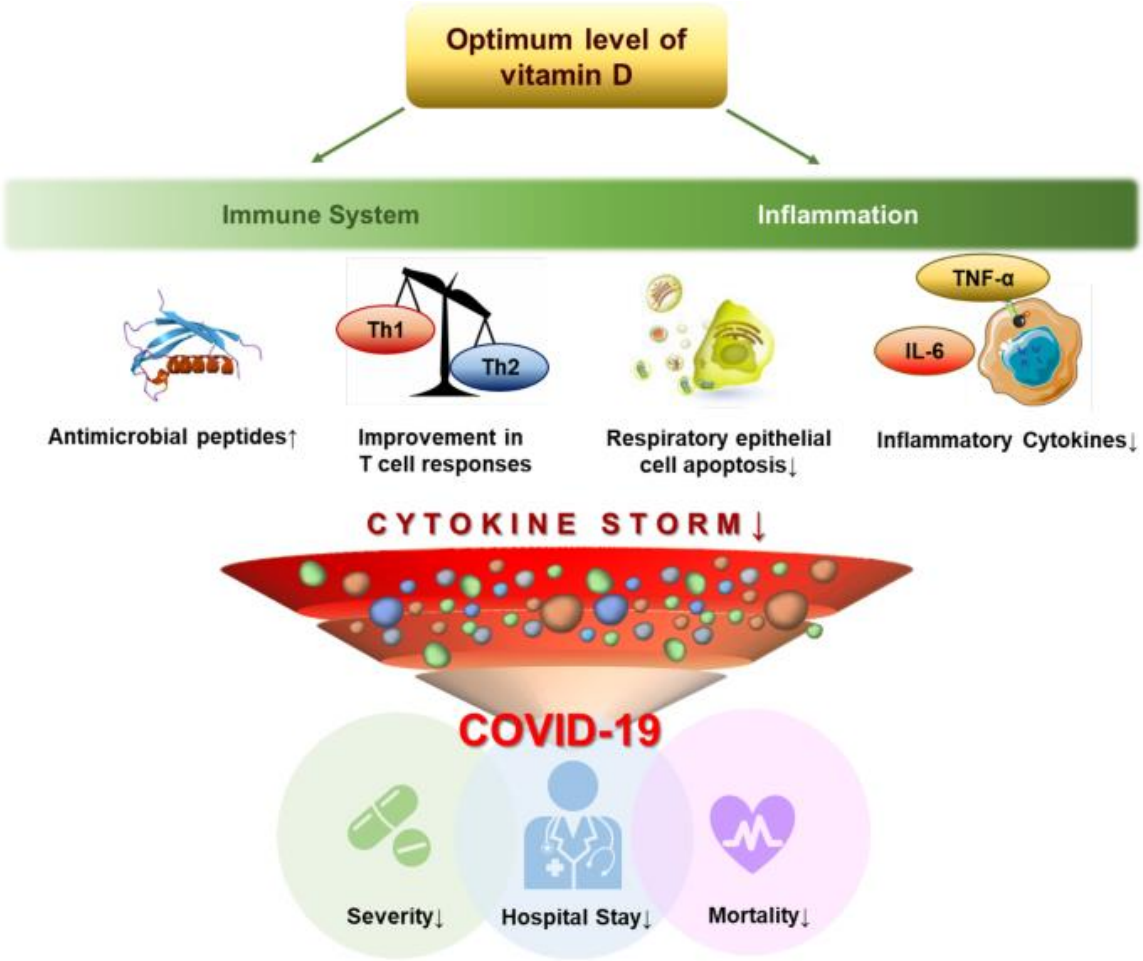
تم اقتراح العديد من الآليات التي يمكن من خلالها أن يوفر فيتامين د الحماية ضد كوفيد-19. أولاً، من خلال تنظيم الاستجابة المناعية الفطرية، حيث يحفز فيتامين د إنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات كاثليسيدين cathelicidin وβ ديفينسين β defensin، مما يمنع دخول الفيروس إلى الخلايا [102]

كما يؤثر فيتامين د على الجهاز المناعي التكيفي، وعلى وجه التحديد عن طريق تثبيط الحالة المسببة للالتهابات، فهو يقلل من خطر عاصفة السيتوكين cytokine storm، وهو أمر ضار بشكل خاص في الحالات الشديدة من كوفيد-19. [103]

أخيرًا، من خلال تنظيم نظام الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون (RAAS)، فإنه يثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين angiotensin converting enzyme (ACE) بينما يحفز الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2، مما يؤدي إلى تقليل الأنجيوتنسين 2 وزيادة الأنجيوتنسين 1 مما يقلل من خطر تضيق الأوعية ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة acute respiratory distress syndrome (ARDS) [104]

أظهرت الدراسات الرصدية أن المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين د لديهم خطر متزايد للإصابة بـCOVID-19 [105]، كما وجد ان نقص فيتامين يرتبط بزيادة خطر الإصابة بـ 2.3-3.6 مرة بالحالات الشديدة من كوفيد-19، مما يستلزم دخول المستشفى. [105]

أظهرت دراسة أن تناول جرعات عالية من فيتامين د قبل الإصابة بـ SARS-CoV-2 كان مرتبطًا بالاصابة بشكل أقل خطورة وتحسين البقاء على قيد الحياة لدى المرضى الأكبر سناً والضعفاء، كما تبين أن مكملات فيتامين د ارتبطت بتحسن النتائج السريرية لدى مرضى كوفيد-19 بما في ذلك الوفيات خاصة عند إعطاء فيتامين د للمرضى بعد التشخيص.



الشكل 16: فيتامين د وكوفيد.

5.5. دوره في السرطان

وجد أن انخفاض مستوى فيتامين د يرتبط بزيادة خطر الإصابة بأي نوع من السرطان وانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة، ويرجع ذلك أساسًا إلى زيادة شدة الأعراض وإمكانية انتشار الأورام الخبيثة

وأشارت الدراسات السريرية [106] إلى أن مكملات فيتامين د ترتبط بشكل كبير بزيادة إجمالي البقاء على قيد الحياة وانخفاض خطر انتكاس السرطان ومن الثابت أن فيتامين د ينظم الاستجابة المناعية من خلال تثبيط مسار Nuclear factor kappa B (NFκB)، المسبب للورم.

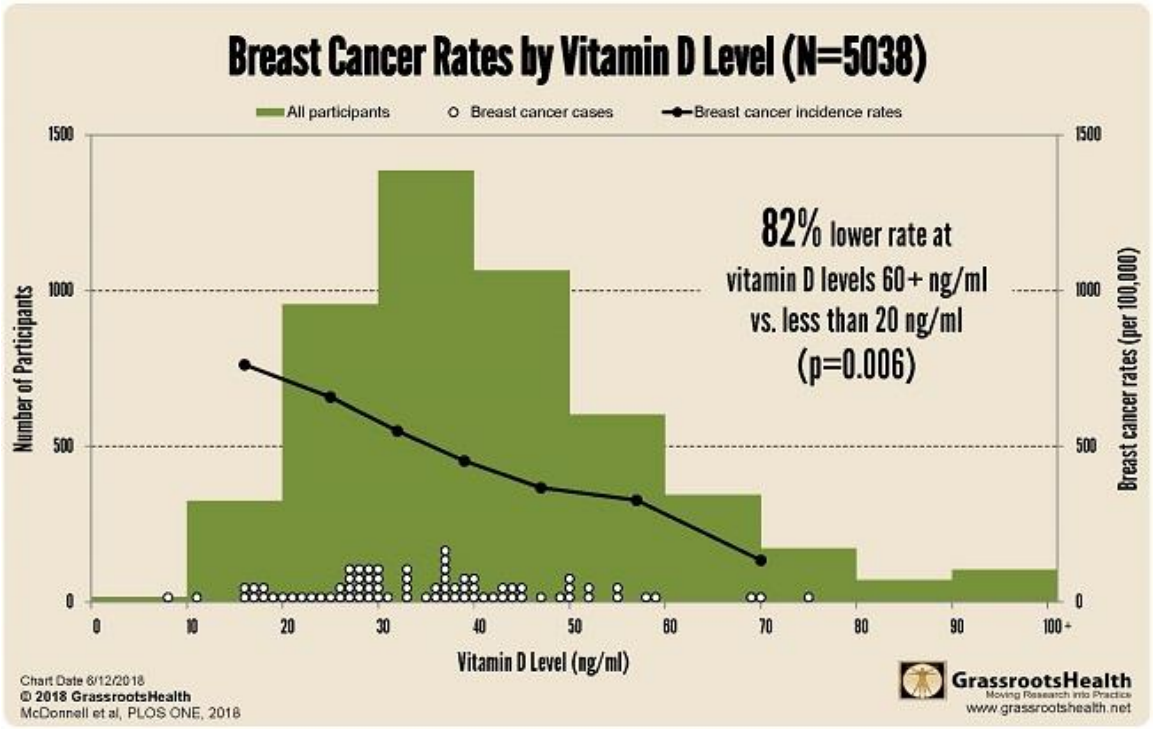
ويعد إفراز السيتوكينات والبروستاغلاندين ضروريًا لانتشار الخلايا السرطانية، لكن فيتامين د من خلال تقليل تثبيط NFκB و(COX-2) cyclooxygenase 2، يمكن أن يخفف من إفرازها، بالتالي يقلل السرطان. [106]

من ناحية أخرى، لاحظ بوليك وزملاؤه [107] أن فيتامين د ينظم انتشار جزء معين من الخلايا الليمفاوية مثل زيادة عدد الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة T helper lymphocytes (Th2)، والخلايا التائية التنظيمية T regulatory (Treg)، والخلايا المحببة granulocytes ، والخلايا الليمفاوية B، ولكن يقلل من خلايا TCD4 + و TCD8 + في نموذج سرطان الغدة الثديية عند الفئران وكان ذلك مصحوبًا بتعديل مستوى السيتوكينات المسببة للورم في الدم.

ومن المثير للاهتمام أن فيتامين د يُستخدم أيضًا في علاج الأورام الحميدة مثل الأورام الليفية الرحمية، المشتقة من خلايا العضلات الملساء للرحم. كما استعرضه Ciebiera وزملاؤه [108]، أظهرت بعض الدراسات السريرية أن انخفاض مستويات فيتامين د يرتبط بحدوث الأورام الليفية الرحمية وهكذا، مع الأخذ في الاعتبار الخصائص المضادة للتكاثر والمضادة للتليف لفيتامين د، اقترح المؤلفون آثاره المفيدة المحتملة ليس فقط في الوقاية، ولكن أيضًا في علاج الأورام الليفية الرحمية.

وأظهرت الدراسات أن فيتامين د له تأثيرات قوية مضادة للتكاثر ومؤيدة للتمايز على الخلايا السرطانية في الزجاج، ويقلل فيتامين د من غزو الورم، وتولد الأوعية الدموية في الورم، وتشكل النقائل. [109]

أظهرت الدراسات حول مستويات فيتامين د ونتائج الوفيات لدى مرضى السرطان أن ارتفاع مستويات فيتامين د في المصل له دور وقائي في سلسلة من أنواع السرطان مثل سرطان الثدي، وسرطان القولون والمستقيم، وسرطان البروستات والأورام الخبيثة الدموية. [110]



الشكل 17: مستويات فيتامين د في الدم وعلاقتها بمعدلات سرطان الثدي.

5.6. دوره في الاكتئاب

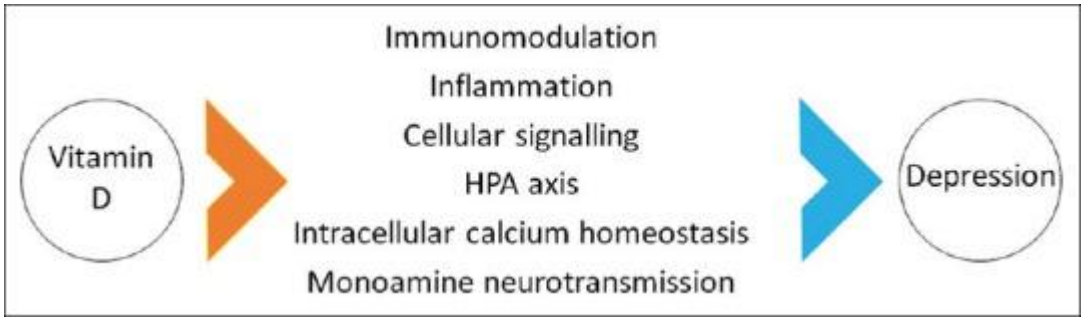
إن الآليات البيولوجية الدقيقة التي تربط فيتامين د بالاكتئاب ليست مفهومة بالكامل، ومع ذلك تشمل الاليات المحتملة خللًا في توازن الكالسيوم في داخل الخلايا وخارجها واحتمالية حدوث اختلال التوازن بين الغلوتامات وهو ناقل عصبي منبه، Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) هو ناقل عصبي مثبط وهذا بدوره يؤثر على الإشارات الخلوية.

كما أظهرت الدراسات أن تناول فيتامين د ينظم مستويات السيتوكينات الالتهابية في النماذج الحيوانية وهذا يربط بدوره في الاكتئاب، لأن الأدلة تشير إلى أن الاكتئاب هو حالة تتصف بمستويات مرتفعة من الالتهاب الجهازي، وقد ذكر أن تأثير فيتامين د على الفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب قد يكون أيضًا بسبب خصائصه المحفزة للمناعة. [111]

وقد لوحظ زيادة التعبير عن VDRs في القشرة الجبهية، ومنطقة المهاد، اللوزة الدماغية، والحصين، وكلها مناطق في الدماغ تتؤثر في الفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب، ومن المعتقد أن زيادة التعبير عن مستقبلات فيتامين د في مناطق المخ المعروفة بأنها تلعب دورًا مهمًا في تنظيم المزاج (مثل القشرة الجبهية والقشرية الحزامية) قد تكون فعالة في منع تطور الاكتئاب [112]

علاوة على ذلك، ينظم فيتامين د محور الغدة النخامية والكظرية hypothalamic-pituitary-adrenal ، الذي ينظم إنتاج الناقلات العصبية أحادية الأمين مثل الإبينفرين والنورإبينفرين والدوبامين في قشرة الغدة الكظرية ويحمي أيضًا من استنفاد الدوبامين والسيروتونين. [113]

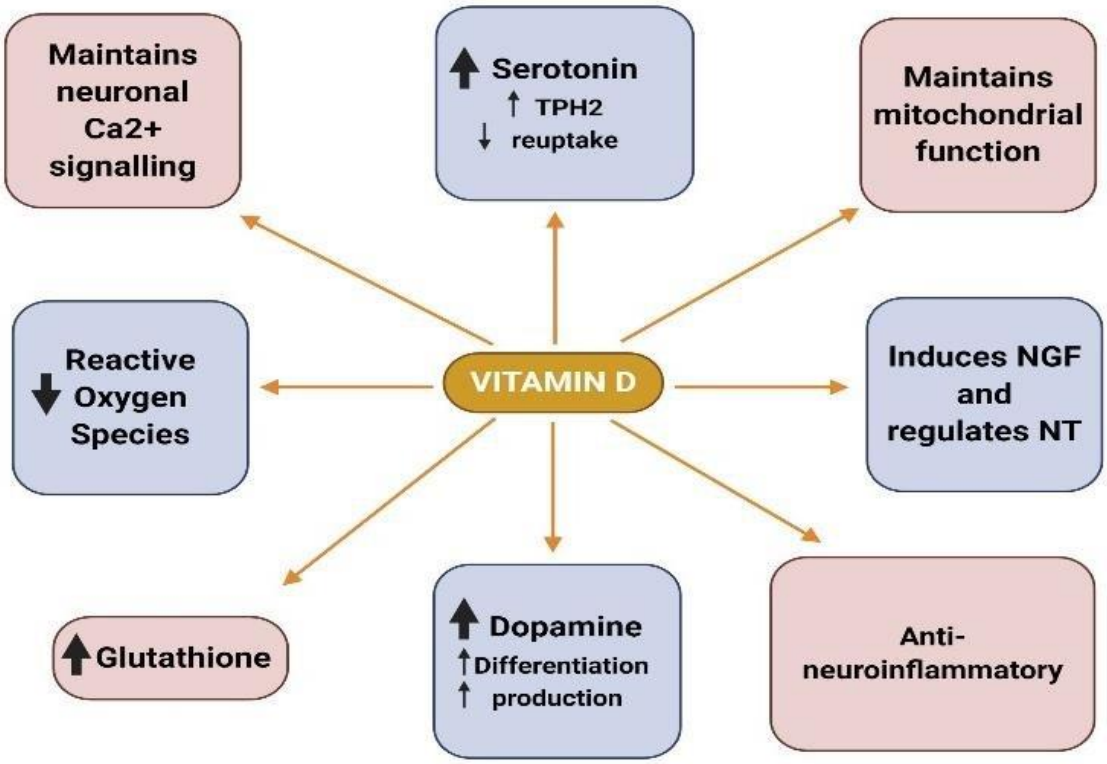
يمكن أن تؤدي الإصابة بالاكتئاب إلى زيادة خطر نقص فيتامين د لدى الفرد الذي يعاني من الاكتئاب، حيث أن الأفراد المصابون بالاكتئاب قد يتجنبوا النشاط الخارجي لفترات طويلة من الزمن مما يؤدي إلى تقليل التعرض لأشعة الشمس؛ وقد يؤدي ضعف الشهية إلى نقص التغذية وبالتالي نقص الوارد الغذائي من فيتامين د. [114]



الشكل 18: علاقة فيتامين د بالاكتئاب.

كما أن فيتامين د يزيد من صحة الخلايا العصبية السيروتونينية من خلال تأثيره العصبي ويدعم إصطناع السيروتونين من خلال زيادة التعبير الجيني للأنزيمات اللازمة للاصطناع، مما يؤدي لنقص اصطناع السيروتونين في حالة نقص فيتامين د.[115]

عندما تم فحص الدراسات الوبائية والسريرية، وجد أن هناك علاقة عكسية بين تركيز فيتامين د في الدم وأعراض الاكتئاب، وتم التأكيد في جميع الدراسات على أن الأفراد الذين لديهم مستويات عالية من فيتامين د هم أقل عرضة للإصابة بأعراض الاكتئاب، وتبين أن الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين د كانوا أكثر عرضة بنسبة 75٪ للإصابة بالاكتئاب عند مقارنتهم بالأفراد الذين لديهم مستويات كافية من فيتامين د. [116]



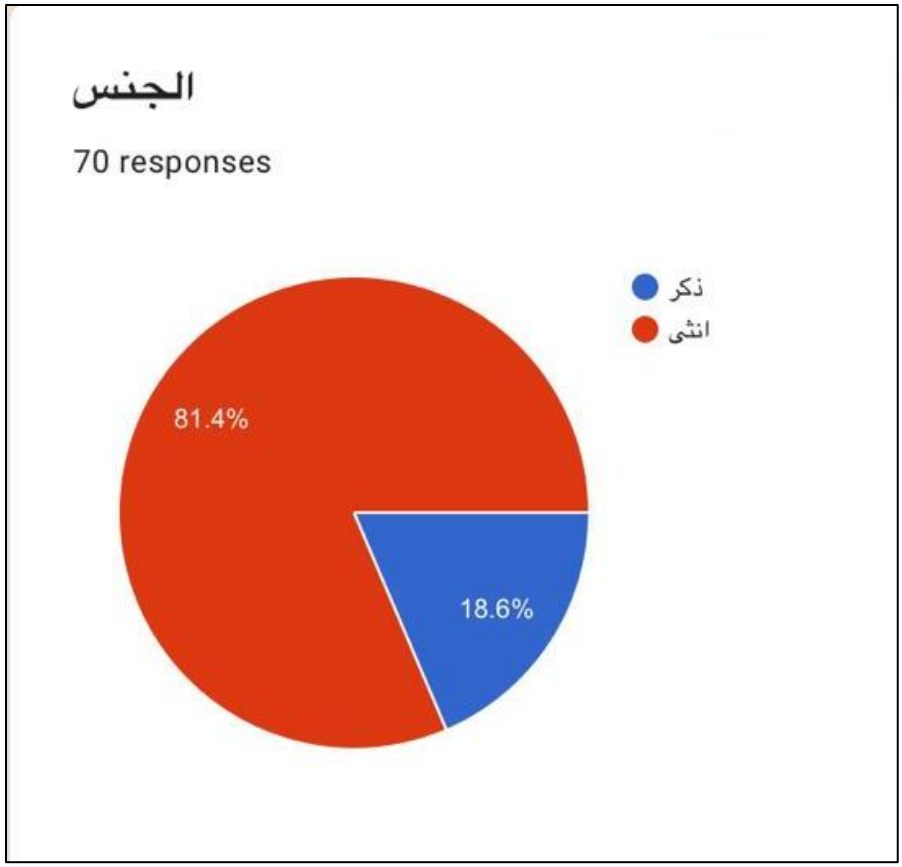
الشكل 19: دور فيتامين د بالوقاية من الاكتئاب.

الفصل الثالث: القسم العملي

تم إجراء إستبيان بعنوان " الوعي بأهمية فيتامين د وآثاره الصحية على كامل الجسم" و تم نشره من تاريخ 2024-06-25 إلى تاريخ 2024-07-01، وقد تضمن الإستبيان خمسة عشر سؤال، وهو يهدف إلى معرفة وعي المجتمع بأهمية فيتامين د، ومدى معرفة المجتمع وآثاره الصحية على الجسم ودوره في الوقاية وعلاج بعض الأمراض مثل السكري، العقم والاكتئاب.

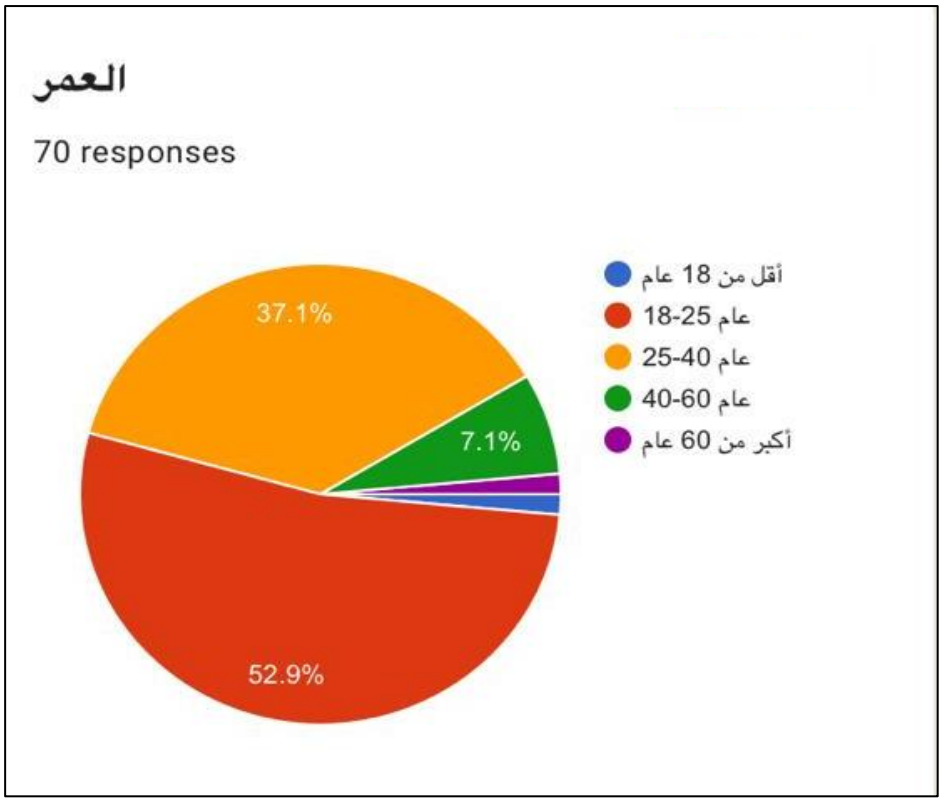
تم طرح الاستبيان إلكترونياً من خلال شبكة الإنترنت، وعلى مواقع التواصل الاجتماعي لضمان وصوله إلى فئة واسعة من الأشخاص وكان عدد المشاركين 70.

تضمنت الاسئلة ونسب الأجوبة مايلي:



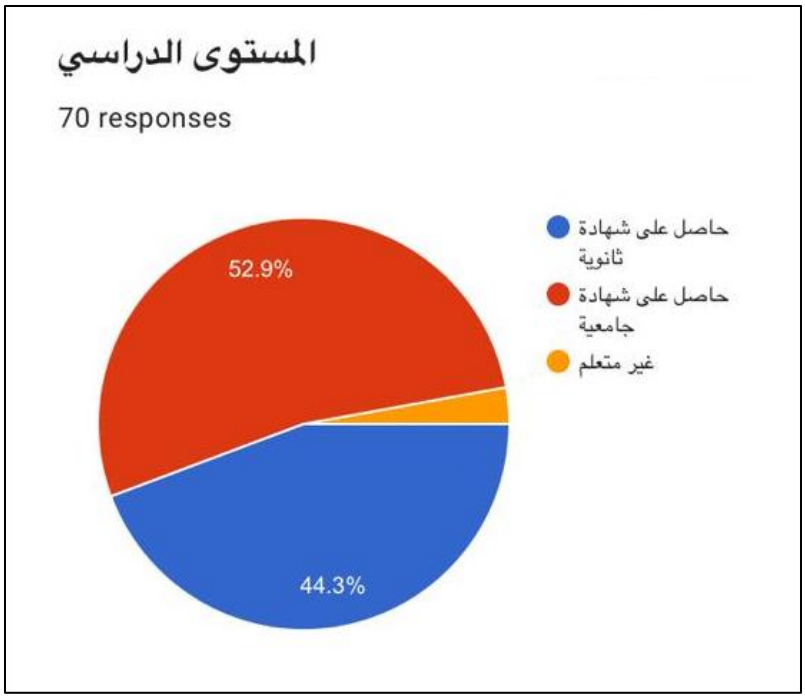
الشكل 20: جنس المشاركين في الاستبيان.

- أجاب عن الاستبيان 70 شخصاً تضمنوا 81% من الإناث و 19% من الذكور، وبذلك كانت النسبة الأكبر من الاناث.



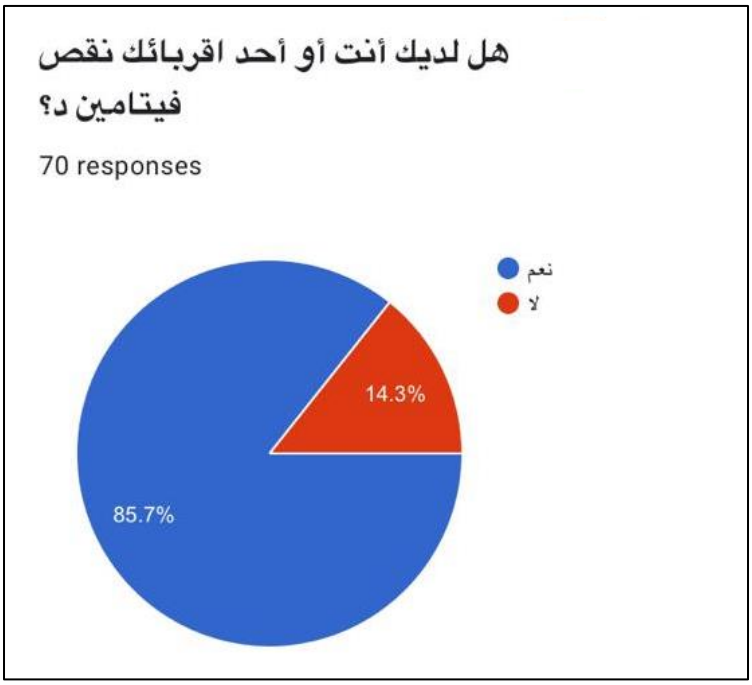
الشكل 21: عمر المشاركين في الاستبيان.

- شملت الأجوبة كل الفئات العمرية، حيث تمت الإجابة على الاستبيان من قبل أشخاص يبلغون من العمر بين 18-25 عام بنسبة 53%، وهي النسبة الاكبر و كانت نسبة 37% للمشاركين الذين كانت أعمارهم بين 25-40، وكانت النسبة 7% للمشاركين البالغين بين 40-60 عام، كما في الشكل (21).



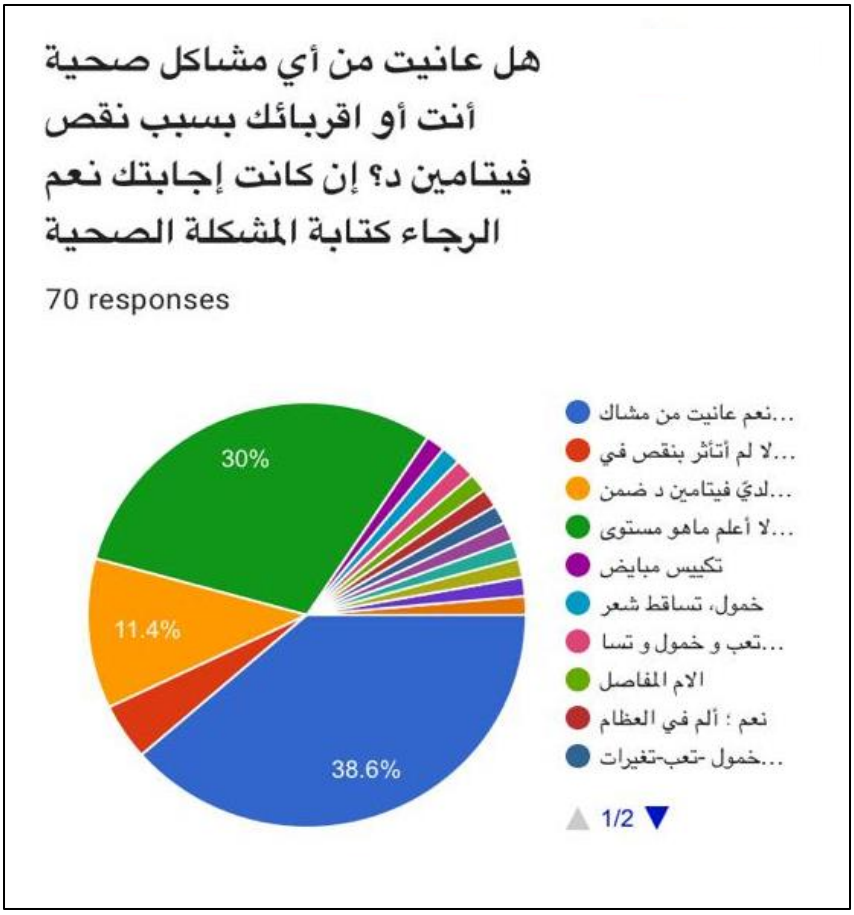
الشكل 22: المستوى الدراسي للمشاركين في الاستبيان.

- شملت دراستنا الطبقة المتعلمة من المجتمع، حيث كان 53% من الأشخاص حاصلين على شهادة جامعية، و 44% من الأشخاص حصلوا على شهادة ثانوية.



الشكل 23: نقص فيتامين د عند المشاركين في الاستبيان.

- إن 85% من المشاركين بالإستبيان مصابين بنقص فيتامين د هم أو أحد أقربائهم، مما يدل على انتشار نقص فيتامين د لدى المجتمع، وقد ذكر في الدراسة النظرية أن معدلات انتشار نقص فيتامين د تزداد سنوياً ويعود ذلك لعدة أسباب أهمها نقص التعرض لأشعة الشمس ونقص الوارد الغذائي.

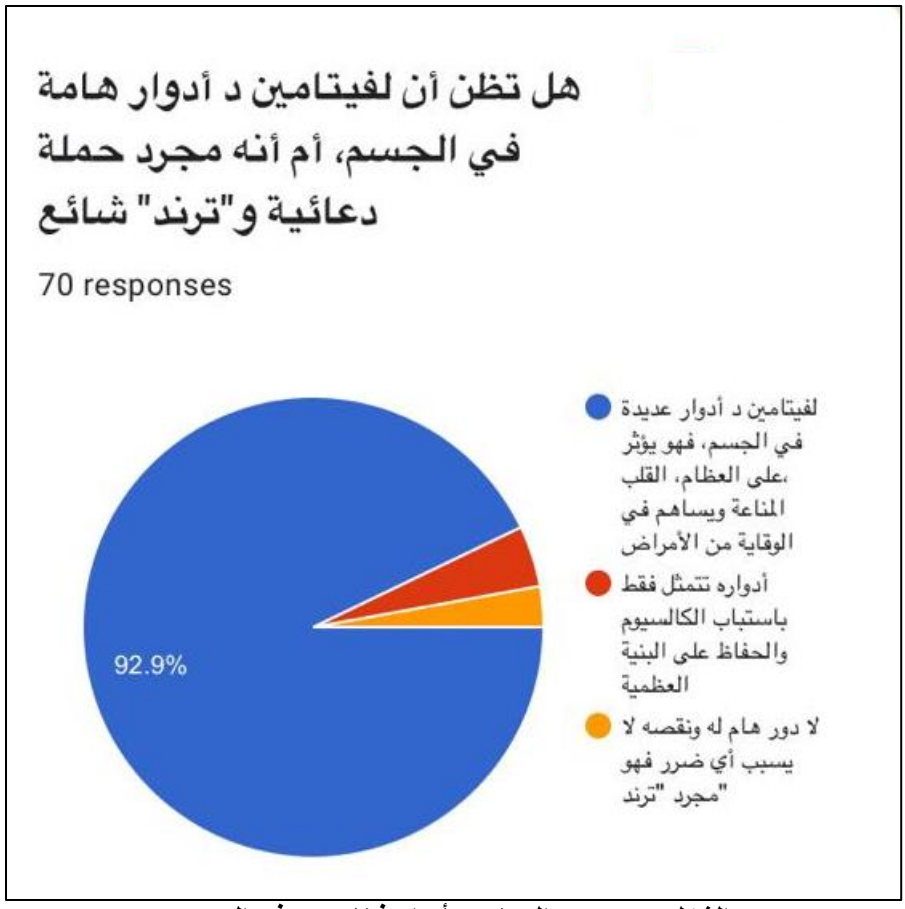


الشكل 24: أعراض نقص فيتامين د عند المشاركين في الاستبيان.

- حول سؤالنا عن أعراض نقص فيتامين د وحول المشاكل الصحية المرتبطة بنقصه، أجاب 38% من المشاركين أنهم عانوا من مشاكل صحية عديدة، وقد كانت معظم الإجابات تتمحور حول (الخمول، التعب، الام العظام والمفاصل، تغيرات في المزاج، وتساقط الشعر) وكانت النسبة الأكبر من الإجابات المتكررة هي الخمول.

بينما أجاب 30% أنه لا يعلم نسبة فيتامين د لديه، بالتالي لا يعلم علاقة نقص فيتامين د بأي عرض صحي مرافق، وكان لدى 11% فيتامين د ضمن المجال الطبيعي.

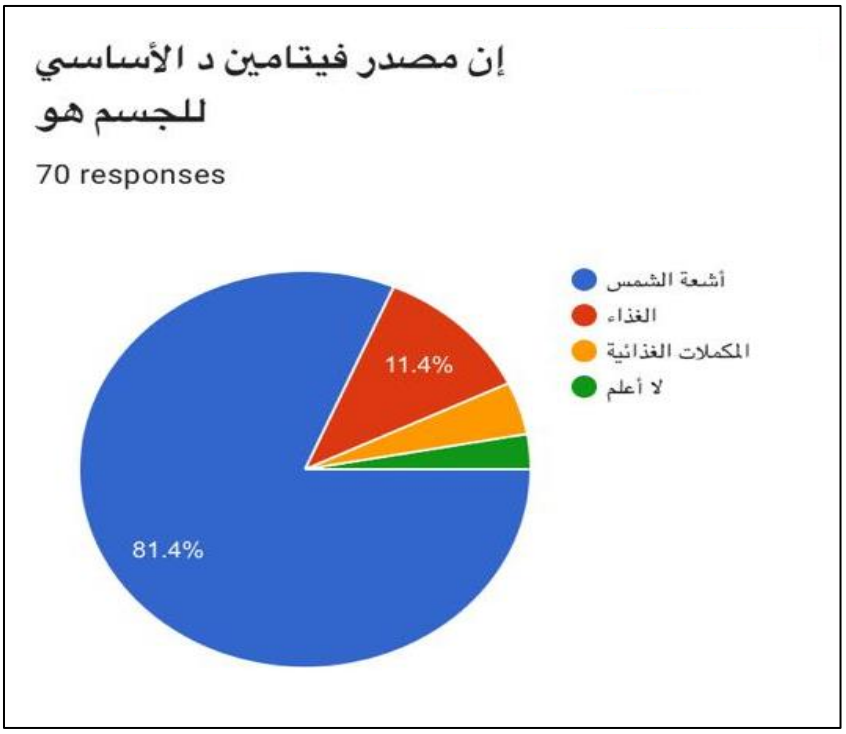
وكما ذكرت دراستنا النظرية فإن أهم اعراض فيتامين د لدى البالغين هي التعب، الام المفاصل والعظام وتساقط الشعر.



الشكل 25: وعي المجتمع بأدوار فيتامين د في الجسم.

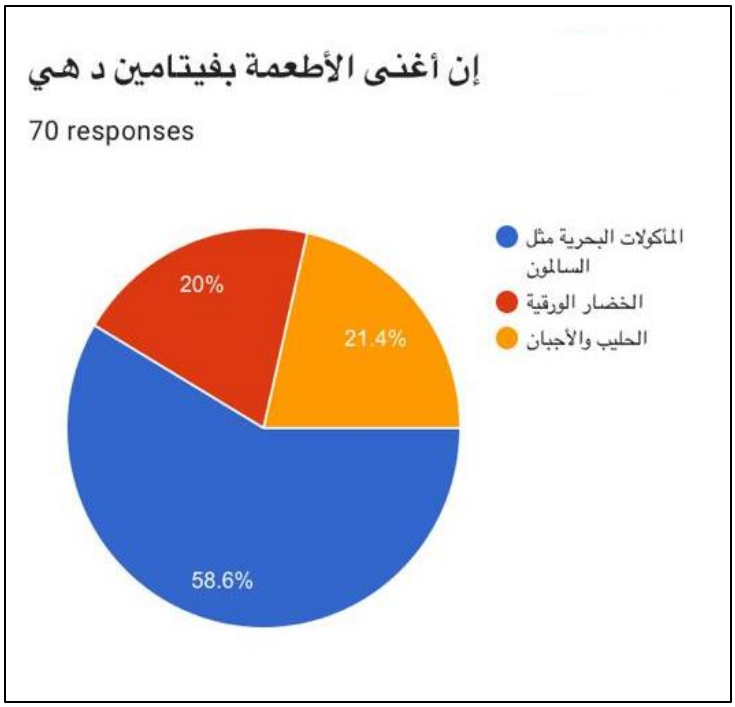
- أجاب 92% من المشاركين بأن لفيتامين د أدوار عديدة في الجسم، فهو يؤثر على العظام، القلب، المناعة ويساهم في الوقاية من الأمراض مما يدل على معرفة المجتمع بأدوار فيتامين د في المجتمع، بالتالي معرفة أهميته.

بينما أجاب 5% أن أدواره تتمثل في استباب الكالسيوم فقط، و3% أجابوا أن لا دور هام له فهو مجرد مكمل غذائي لا يسبب نقصه أي ضرر وأن جميع المعلومات حول أدواره هي مجرد حملات دعائية لزيادة مبيعات المكملات لأهداف ربحية.



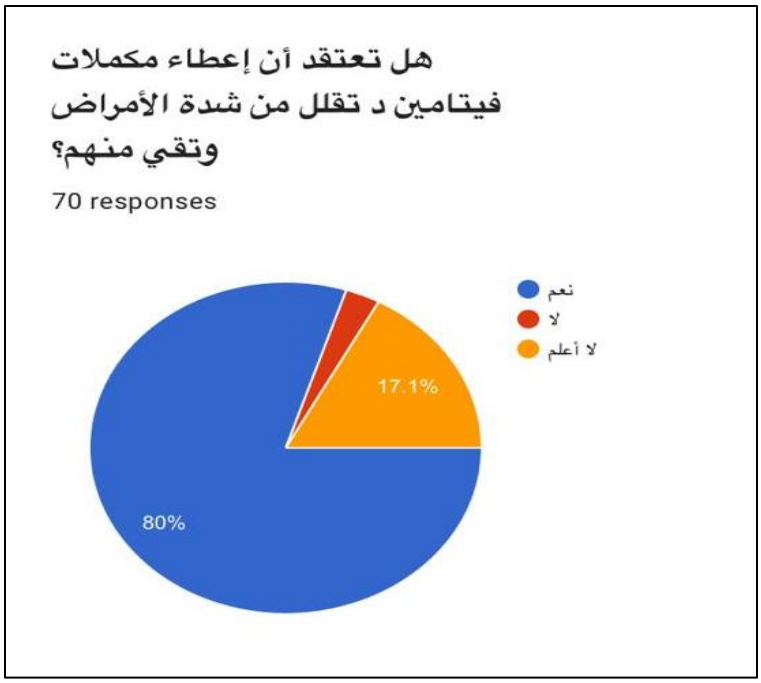
الشكل 26: السؤال حول مصدر فيتامين د في الجسم.

- أجاب 81% من المشاركين أن أشعة الشمس هي المصدر الرئيسي لفيتامين د، وهو متوافق مع الدراسات العالمية كما ذكر سابقاً، وأجاب 11% أن الغذاء هو المصدر الرئيسي له، ولم يعد يعتبر الغذاء المصدر الرئيسي لنقص الوارد الغذائي من الاسماك الغنية به. [14]



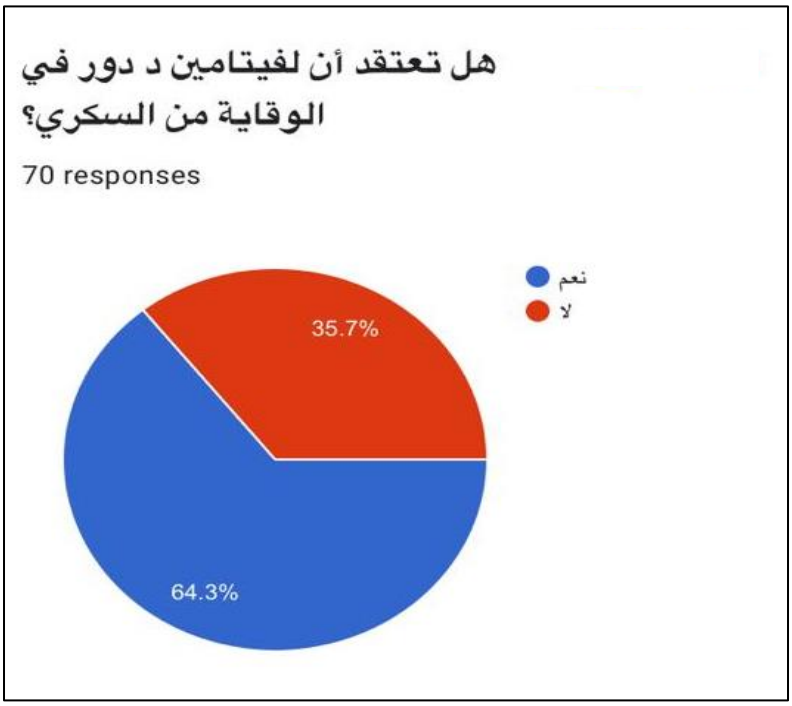
الشكل 27: السؤال حول أغنى الأطعمة بفيتامين د.

- أجاب 59% من المشاركين أن المأكولات البحرية هي أغنى الأطعمة بفيتامين د، وهو متوافق مع الدراسات العالمية كما ذكر سابقاً، و أجاب 21% أن الحليب والأجبان هي من أغنى الاطعمة، لكنها تعد مصدر ثانٍ للفيتامين د.



الشكل 28: إعتقاد المشاركين بعلاقة فيتامين د مع شدة الأمراض.

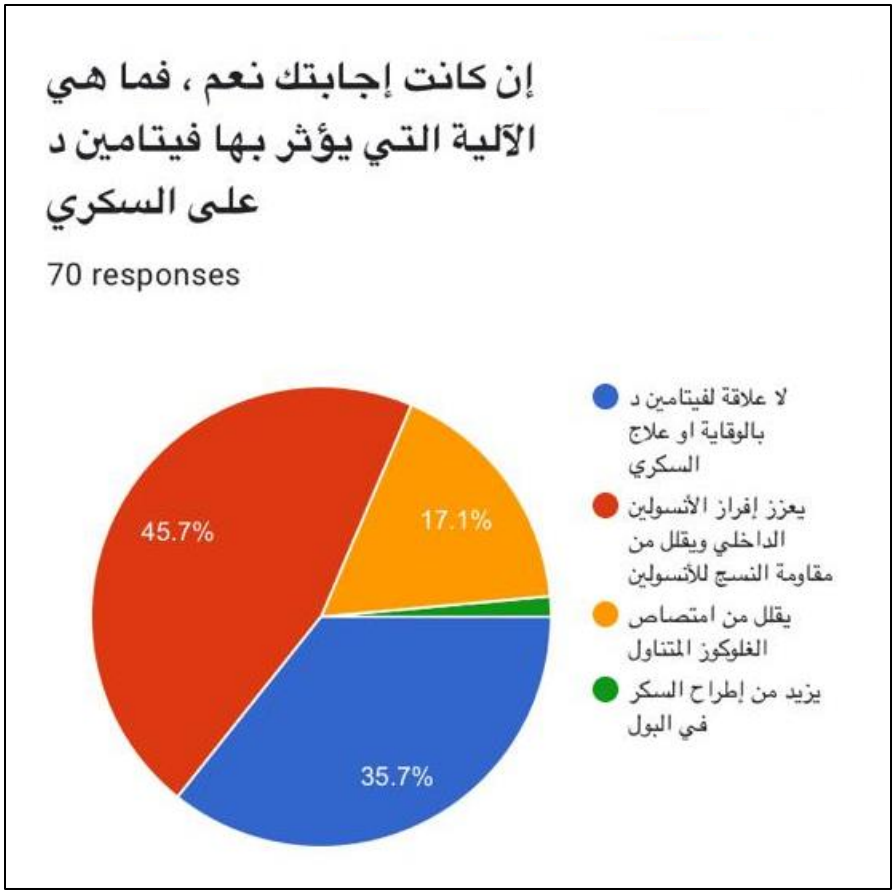
- 80% من المشاركين أجاب أنه إعطاء مكملات فيتامين د تقلل من شدة الأمراض و تقي منهم، مما يدل على وجود وعي في المجتمع حول أهمية المكملات الحاوية على فيتامين د، وأجاب 17% من المشاركين أنه لا يعلم بدور مكملات فيتامين د في الوقاية من الأمراض مما يوضح أهمية تعريف المجتمع بذلك، وكما ذكر في الدراسة النظرية أن تواجد مستقبلات فيتامين د في العديد من الأنسجة يجعله ذو أدوار متعددة وهامة في العديد من الأمراض.



الشكل 29: إعتقاد المشاركين بعلاقة فيتامين د بالوقاية من السكري.

- اعتقد 64% من المشاركين أن لفيتامين د دور هام في الوقاية من السكري، وتبين من خلال الدراسة النظرية أن فيتامين د قلل من مستويات سكر الدم الصيامي وقلل من تطور مرض السكري لدى المرضى المعرضين للإصابة به.

وأجاب 36% من المشاركين أنه لا يوجد أي علاقة بين فيتامين د ومرض السكري.

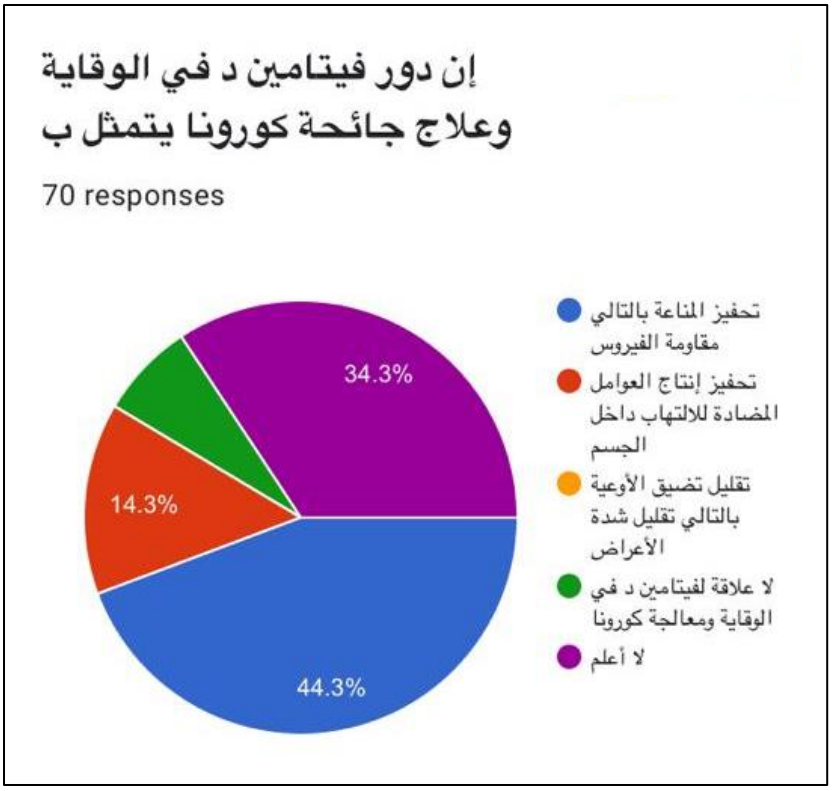


الشكل 30: اجابات المشاركين عن اليات فيتامين د في الوقاية وعلاج السكري.

- أجاب 46% من المشاركين أن فيتامين د يعزز من إفراز الأنسولين ويقلل من مقاومة الأنسولين بالتالي يقلل من تطور مرض السكري ويخفض سكر الدم، وهذه هي الآلية الأساسية لفيتامين د في العلاج والوقاية من السكري.

كما أن هناك عدة تأثيرات وقائية لفيتامين د على الاصابة بمرض السكري، بسبب خصائصه المضادة للالتهابات، وتأثيراته على استقلاب الكالسيوم والذي له دور هام في عملية إفراز الأنسولين.[95]

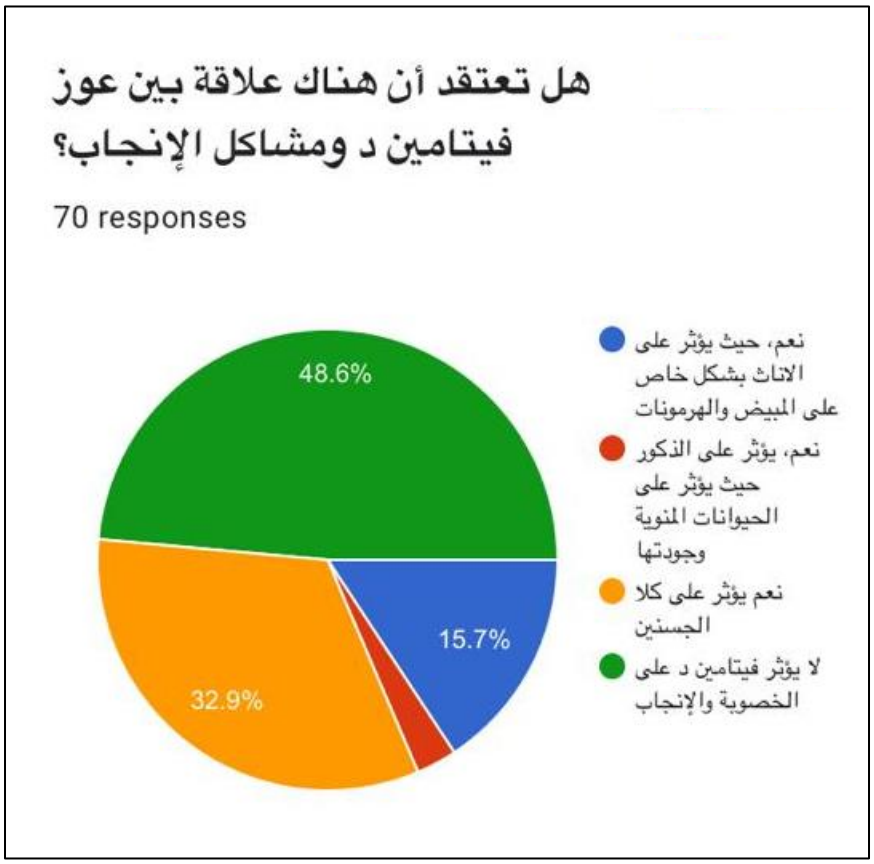
بينما أجاب 36% من المشاركين أنه لا يوجد علاقة بين فيتامين د والسكري، مما يعكس ضرورة تثقيف المجتمع ومرضى السكري خاصة بعلاقة فيتامين د وتطور المرض لديهم، وضرورة إجراء المزيد من الدراسات السريرية حول ذلك.



الشكل 31: اجابات المشاركين عن دور فيتامين د في الوقاية وعلاج كورونا.

- أجاب 44% من المشاركين أن فيتامين د يحفز الاستجابة المناعية ويقلل مقاومة الفيروس لها، و34% منهم أجاب انه لا يعلم حول الية فيتامين د في الوقاية من كورونا.

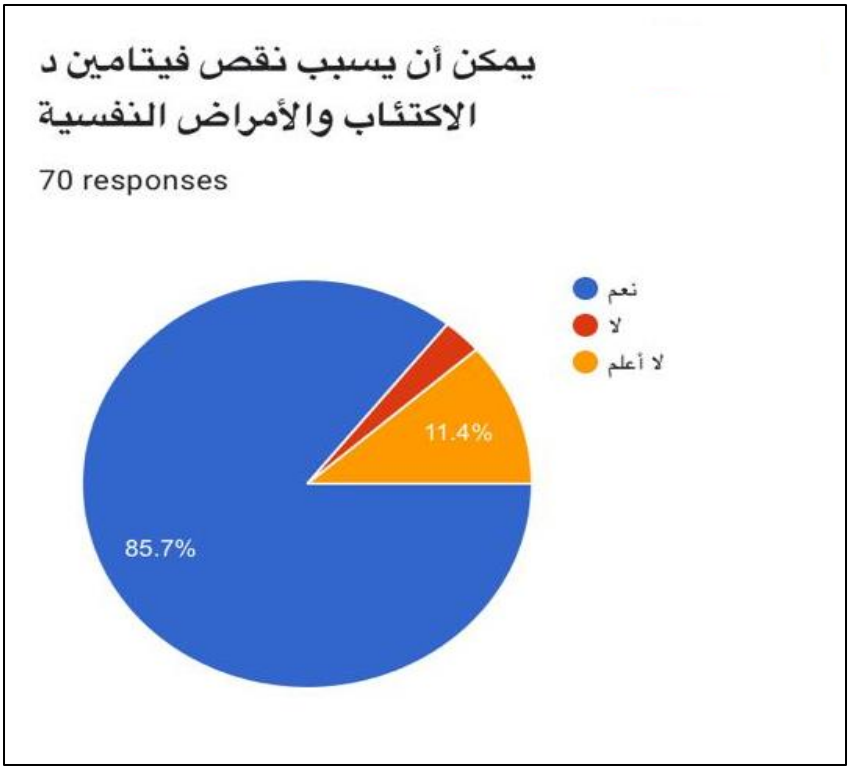
أثبتت الدراسات أن لفيتامين د دور هام في تحسين معدلات البقاء على قيد الحياة بعد الإصابة بكورونا، وتخفيف شدة الاعراض عند الإصابة به وذلك من خلال تحفيز الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية وتقليل السيتوكينات المحفزة للالتهاب بشكل أساسي.



الشكل 32: اجابات المشاركين عن علاقة نقص فيتامين د في العقم.

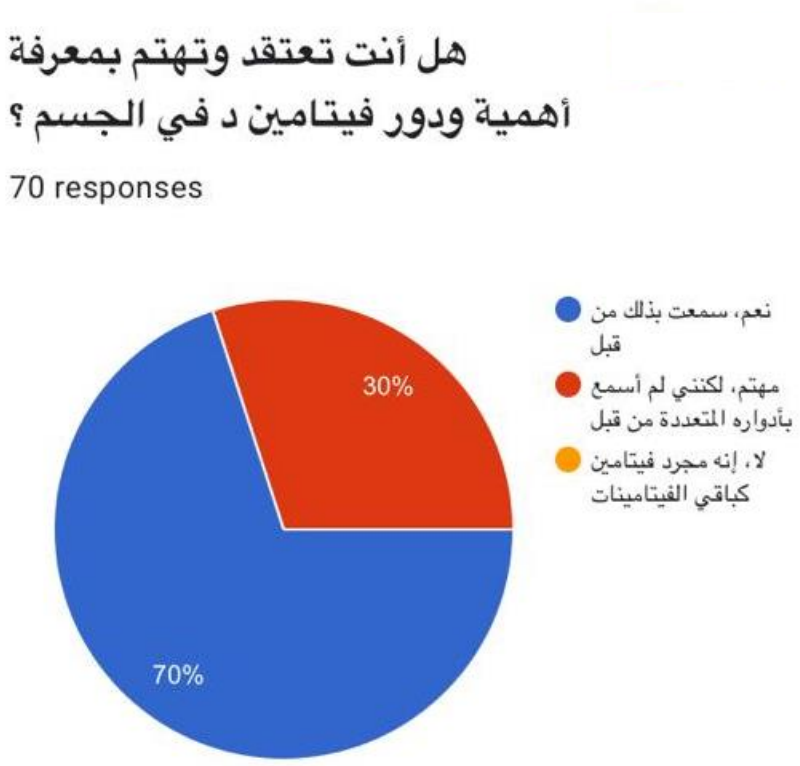
- أجاب معظم المشاركين بنسبة 49% بأن لا علاقة لفيتامين د بالخصوبة والإنجاب، وأن نقص فيتامين د لا يؤثر عليهم.

بينما أجاب 33% من المشاركين أن نقص فيتامين د يؤثر على كلا الجنسين في الإنجاب، وقد ثبت أن إعطاء مكملات فيتامين د قد حسن من معدلات الحمل لدى النساء بعدة آليات وقد حسن من عدد وشكل الحيوانات المنوية عند الذكور. [54-66]



الشكل 33: اجابات المشاركين عن علاقة نقص فيتامين د والاكتئاب.

- أجاب 86% من المشاركين أن نقص فيتامين د يسبب الاكتئاب والأمراض النفسية، وقد تبين أن المجتمع يعلم أن من اعراض نقص فيتامين د هي الاكتئاب، وكشفت الدراسات أن علاقة فيتامين د بالاكتئاب علاقة عكسية حيث يسبب نقص فيتامين د الاكتئاب ويمكن أن يؤدي الاكتئاب إلى الاصابة بنقص فيتامين د.[116]



الشكل 34: رغبة المشاركين بمعرفة دور فيتامين د في الجسم.

- 70% من المشاركين سمع بأدوار فيتامين د وعرف بأهمية مكملات فيتامين د في الوقاية من الأمراض بينما أجاب 30% أنه لم يسمع بأدواره المتعددة من قبل لكنه مهتم بذلك، مما يدل على أهمية البحث حول ذلك وتثقيف المرضى حول أهمية فيتامين د ومعرفة إن كان لديهم نقص به لعلاج النقص والوقاية من الأمراض.

النتائج

- يعتبر نقص فيتامين د مشكلة عالمية يعاني منها البالغين والأطفال ولا تقتصر آثار نقصه على هشاشة العظم والكساح فقط، إنما يساهم نقص فيتامين د بالعديد من الأمراض.
- يعود سبب نقص فيتامين د إلى نقص التعرض لأشعة الشمس، ونقص الوارد الغذائي، والأمراض الكبدية المزمنة والأدوية المحفزة لأنزيمات السيتوكروم.
- تتمثل آثار نقص فيتامين د على الجسم في مجموعتين هما الآثار الهيكيلية فهو يسبب الكساح وهشاشة العظم، ويساهم في العديد من الاثار الغير هيكلية مثل دوره في وداء السكري، ارتفاع ضغط الدم، واضطرابات القلب والأوعية الدموية والسمنة ونمو السرطان.
- وجد أن إعطاء مكملات فيتامين د تحسن من فرص الحمل لدى النساء والرجال المصابين بالعقم وخاصة بالجرعات المعتدلة اليومية، وأن مكملات فيتامين د كانت فعالة في خفض ضغط الدم لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم ونقص فيتامين د وقد قللت من الأمراض القلبية الوعائية مثل تكلس الشرايين.
- إن نقص فيتامين يساهم في الإصابة بمرض السكري، حيث يقلل من وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية، ويزيد من مقاومة الأنسولين مما يؤدي إلى ارتفاع سكر الدم.
- إعطاء مكملات فيتامين د لمرضى كوفيد-19 قد حسن من معدلات البقاء على قيد الحياة وقد قلل من شدة الأعراض المصاحبة للإصابة.
- إن انخفاض مستوى فيتامين د يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالسرطان وزيادة شدة الأعراض وإمكانية انتشار الأورام الخبيثة بشكل أكبر.
- هناك علاقة عكسية بين تركيز فيتامين د في الدم وأعراض الاكتئاب، وتبين أن الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين د كانوا أكثر عرضة بنسبة 75٪ للإصابة بالاكتئاب.
- تم إجراء دراسة استبيانية وكانت نتائج الدراسة أن المجتمع لديه معرفة حول أدوار فيتامين د في الجسم، ويعلم بأهمية علاج نقص فيتامين د، وتبين أن 70% من المشاركين سمع مسبقاً بأدواره، و30% مهتم بمعرفة أدواره وفائدة استخدام مكملات فيتامين د.
- لم يكن لدى المجتمع المعلومات الكافية حول دور فيتامين د في الوقاية والعلاج من السكري، ودوره في علاج العقم مما يوضح أهمية تثقيف المرضى حول ذلك.

التوصيات

- نوصي بإجراء المزيد من الأبحاث حول علاقة فيتامين د بالأمراض الاخرى مثل الأمراض المناعية الذاتية، والأمراض الوراثية المكتسبة والأمراض النادرة.
- نوصي بإجراء دراسات حول الجرعات التي يجب استخدامها في علاج ووقاية الأمراض.
- نوصي بإجراء حملات توعوية بأهمية قياس مستويات فيتامين د في الدم لمعرفة وجود نقص ولعلاجه إن وجد
- نوصي بإجراء العديد من المحاضرات التثقيفية الاكترونية أو الحية والتي توضح دور فيتامين د وأهميته في الجسم.

References

1. Yang A, Lv Q, Chen F, Wang D, Liu Y, Shi W. Identification of Recent Trends in Research on Vitamin D: A Quantitative and Co-Word Analysis. Med Sci Monit. 2019 Jan 22;25:643-655. doi: 10.12659/MSM.913026. PMID: 30668558; PMCID: PMC6350455.
2. Duerbeck NB, Dowling DD, Duerbeck JM. Vitamin D: hero or hype. Obstet Gynecol Surv. 2013 Dec;68(12):799-810. doi: 10.1097/ogx.0000000000000003. PMID: 25102017.
3. Bouillon, R., Manousaki, D., Rosen, C. *et al.* The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* **18**, 96–110 (2022). https://doi.org/10.1038/s41574-021-00593-z
4. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. 3, Overview of Vitamin D.
5. Yang, Pan & Ma, Yongxi. (2021). Recent advances of vitamin D in immune, reproduction, performance for pig: a review. Animal Health Research Reviews. 22. 1-11. 10.1017/S1466252321000049.
6. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JTJ, Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. Science 1980; 210: 203–205.
7. Raimundo FV, Lang MAB, Scopel L, Marcondes NA, Araújo MGA, Faulhaber GAM and Furlanetto TW (2015) Effect of fat on serum 25-hydroxyvitamin D levels after a single oral dose of vitamin D in young healthy adults: a double-blind randomized placebo-controlled study European Journal of Nutrition 54, 391–396
8. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. [Updated 2021 Dec 31]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
9. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004; 79: 362–371.
10. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Clin Nutr 1995; 61: 638S–645S.
11. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. Endocrine 2008; 33: 90–94.
12. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 88: 582S–586S.

13. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Kodera Y, Kawaguchi Y, Hosoya T, Kato S. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)2D3 in intact animals. Endocrinology. 1999;140(5):2224–2231.
14. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021; 11(4):255. https://doi.org/10.3390/metabo11040255
15. Haddad, J.G. Vitamin D—Solar rays, the Milky Way, or both? N. Engl. J. Med. **1992**, 326, 1213–1215.
16. Maislos, M.; Silver, J.; Fainaru, M. Intestinal absorption of vitamin D sterols: Differential absorption into lymph and portal blood in the rat. Gastroenterology **1981**, 80, 1528–1534.
17. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. American Journal of Clinical Nutrition. 2008;88(2):558S–64S.
18. Margolis RN, Christakos S. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. An update. Ann N Y Acad Sci. 2010 Mar;1192:208-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05227.x. PMID: 20392238.
19. Dominguez, Ligia & Farruggia, Mario & Veronese, Nicola & Barbagallo, Mario. (2021). Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. Metabolites. 11. 255. 10.3390/metabo11040255.
20. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Jun;39(2):255-69, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.007. PMID: 20511050; PMCID: PMC2879406.
21. Zella LA, Kim S, Shevde NK, Pike JW. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Mol Endocrinol. 2006 Jun;20(6):1231-47. doi: 10.1210/me.2006-0015. Epub 2006 Feb 23. PMID: 16497728.
22. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. Nutr Rev. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S73-87. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00105.x. PMID: 18844850.
23. Zhang J, Chalmers MJ, Stayrook KR, Burris LL, Wang Y, Busby SA, Pascal BD, Garcia-Ordonez RD, Bruning JB, Istrate MA, Kojetin DJ, Dodge JA, Burris TP, Griffin PR. DNA binding alters coactivator interaction surfaces of the intact VDR-RXR

complex. Nat Struct Mol Biol. 2011 May;18(5):556-63. doi: 10.1038/nsmb.2046. Epub 2011 Apr 10. PMID: 21478866; PMCID: PMC3087838.

24. Türkmen, Ayse Sonay & Kalkan, Indrani. (2018). Vitamin D Deficiency in Children: Health Consequences and Prevention. 10.1016/B978-0-12-811442-1.00015-8.
25. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. J Pharmacol Pharmacother. 2012 Apr;3(2):118-26
26. Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, Connie M. Weaver, Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 7, 1 July 2011, Pages 1911–1930, https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385
27. Plotnikoff GA. Weather or not: the importance of vitamin D status monitoring and supplementation. *Minn Med.* 2009;92(11):43-46
28. Czernichow S, Fan T, Nocea G, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. Curr Med Res Opin. 2010 Jul;26(7):1667-74. [PubMed]
29. Naeem Z. Vitamin d deficiency- an ignored epidemic. Int J Health Sci (Qassim). 2010 Jan;4(1):V-VI. [PMC free article] [PubMed]
30. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med. 1998 Mar 19;338(12):777-83.
31. Griffiths, M., Goldring, S., Griffiths, C., et al., 2015. Effects of pre-natal vitamin d supplementation with partial correction of vitamin d deficiency on early life healthcare utilisation: a randomised controlled trial. PLoS One 10 (12), 145–303.
32. Hollis, B.W., Wagner, C.L., 2011. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. Curr. Opin.Endocrinol. Diabetes Obes. 18 (6), 371–375.
33. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. Dermatoendocrinol. 2012 Apr 01;4(2):158-66.
34. Tellioglu, A., Basaran, S., 2013. Vitamin D in the light of current knowledge. Arch. Med. Rev. J. 22 (2), 259–271.
35. Ogus, E., Surer, H., Kilinc, A.S., et al., 2015. Evaluation of vitamin D levels by months, sex and age. Ankara Med. J. 15 (1), 1–5.
36. McNally, J.D., O'Hearn, K., Lawson, M.L., et al., 2015. Prevention of vitamin D deficiency in children following cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 16, 402–416.

37. Cobayashi, F., Lourenço, B.H., Cardoso, M.A., 2015. 25-Hydroxyvitamin D3 levels, bsmı polymorphism and insulin resistance in Brazilian Amazonian children. Int. J. Mol. Sci. 16, 12531–12546.
38. Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., et al., 2009. Vitamin D: an evidence-based review. J. Am. Board Fam. Med. 22, 698–706.
39. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012 Jun;95(6):1357-64.
40. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM., Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30.
41. Sizar O, Khare S, Goyal A, et al. Vitamin D Deficiency. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
42. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical application, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 3rd. Favus MJ, editor. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996. pp. 74–81.
43. Lips P. Vitamin D physiology. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2006;92(1):4–8.
44. Yasuda H, Higashio K, Suda T. Vitamin D and osteoclastogenesis, Vitamin D. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. Vol. 1. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2005. pp. 665–85.
45. Yamamoto M, Kawanobe Y, Takahashi H, Shimazawa E, Kimura S, Ogata E. Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat. Journal of Clinical Investigation. 1984;74(2):507–13.
46. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. American Journal of Public Health 2007. 97 1746–1754. (10.2105/AJPH.2006.091736)
47. Uday S, Högler W. Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: revised concepts, public health, and prevention strategies. Current Osteoporosis Reports 2017. 15 293–302.
48. Reid IR. Vitamin D effect on bone mineral density and fractures. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2017. 46 935–945.
49. Scragg R. The vitamin D Assessment (ViDA) study—design and main findings. J Steroid Biochem Mol Biol. England. 2020;198:105562. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105562.

50. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. JAMA. 2019;322:736–745. doi: 10.1001/jama.2019.11889.
51. Suda T, Takahashi N, Abe E. Role of vitamin D in bone resorption. J Cell Biochem. United States. 1992;49:53–58. doi: 10.1002/jcb.240490110.
52. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int J Establ Result Coop Betw Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2016;27:367–376. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
53. Pike JW, Shevde NK, Hollis BW, Cooke NE, Zella LA. Vitamin D—binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D-3 but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. Endocrinology. 2008;149(7):3656–67.
54. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health--a Trojan Horse or the Golden Fleece? Nutrients. 2015 May 29;7(6):4139-53. doi: 10.3390/nu7064139. PMID: 26035242; PMCID: PMC4488777.
55. Irani M., Minkoff H., Seifer D.B., Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99:E886–E890. doi: 10.1210/jc.2013-4374.
56. Ott J., Wattar L., Kurz C., Seemann R., Huber J.C., Mayerhofer K., Vytiska-Binstorfer E. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: A prospective cohort study. Eur. J. Endocrinol. 2012;166:897–902. doi: 10.1530/EJE-11-1070.
57. Yildizhan R., Kurdoglu M., Adali E., Kolusari A., Yildizhan B., Sahin H.G., Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Arch. Gynecol. Obstet. 2009;280:559–563. doi: 10.1007/s00404-009-0958-7.
58. Christakos S., Hewison M., Gardner D.G., Wagner C.L., Sergeev I.N., Rutten E., Pittas A.G., Boland R., Ferrucci L., Bikle D.D. Vitamin D: Beyond bone. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2013;1287:45–58. doi: 10.1111/nyas.12129.
59. Firouzabadi Rd, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. Complement Ther Clin Pract. 2012 May;18(2):85-8. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.01.005. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22500844.
60. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3517–3522.
61. Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:1980–1.
62. Muindi JR, Adjei AA, Wu ZR, Olson I, Huang H, Groman A, Tian L, Singh PK, Sucheston LE, Johnson CS, Trump DL, Fakih MG. Serum vitamin D metabolites in colorectal cancer patients receiving cholecalciferol supplementation: correlation with polymorphisms in the vitamin D genes. Horm Cancer. 2013;4:242–50.
63. Ajkab C, Pl C, Sjwbs C, Hlfbs B, Mm D, Ying C, Co E, Fdhdp B, Pcca B. g NSMPDabcf: Effect of a 6-week "Mediterranean" dietary intervention on invitro humanembryo development: the Preconception Dietary Supplements in Assisted

Reproduction double-blinded randomized controlled trial. Fertil Steril. 2020;113:260–269.
64. Somigliana E, Sarais V, Reschini M, Ferrari S, Makieva S, Cermisoni GC, Paffoni A, Papaleo E, Vigano P. Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2021;225:283.e281–283.e210.
65. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J Bone Miner Res. 2011;26:2341–2357.
66. Güngör K, Güngör ND, Başar MM, Cengiz F, Erşahin SS, Çil K. Relationship between serum vitamin D levels semen parameters and sperm DNA damage in men with unexplained infertility. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Jan;26(2):499-505. doi: 10.26355/eurrev_202201_27875. PMID: 35113426.
67. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. J Biol Chem. United States. 2007;282:29821–29830. doi: 10.1074/jbc.M705495200.
68. Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? Curr Hypertens Rep. United States. 2022.
69. Witham MD, Ireland S, Houston JG, Gandy SJ, Waugh S, Macdonald TM, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. Hypertens (Dallas, Tex 1979). United States. 2014;63:706–712.
70. Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, Lee VW. Vitamin D in vascular calcification: a double-edged sword? Nutrients. 2018;10:652.
71. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. JAMA. 2020;324:1855–1868.
72. Challoumas D, Stavrou A, Pericleous A, Dimitrakakis G. Effects of combined vitamin D–calcium supplements on the cardiovascular system: should we be cautious? Atherosclerosis Ireland. 2015;238:388–398.
73. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int. United States.* 2001;60:472–479. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060002472.x.
74. Carvalho LSF, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: are we ready for that? *Atherosclerosis Ireland.* 2015;241:729–740. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.034.
75. Wang J-H, Keisala T, Solakivi T, Minasyan A, Kalueff AV, Tuohimaa P. Serum cholesterol and expression of ApoAI, LXRbeta and SREBP2 in vitamin D receptor knock-out mice. *J Steroid Biochem Mol Biol. England.* 2009;113:222–226. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.01.003.
76. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ. 2014;348:g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903.

77. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EHJM, de Groot L, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. BMJ. 2014;348:g3656. doi: 10.1136/bmj.g3656.
78. Zhang P, Guo D, Xu B, Huang C, Yang S, Wang W, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with cardiovascular outcomes and all-cause mortality in individuals with prediabetes and diabetes: results from the UK biobank prospective cohort study. Diabetes Care. United States. 2022;45:1219–1229. doi: 10.2337/dc21-2193.
79. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2019;380:33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
80. Sluyter JD, Camargo CAJ, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D Supplementation on central blood pressure parameters: a randomized controlled trial substudy. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006802.
81. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med. United States. 2010;152:315–323.
82. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2018;5:87.
83. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta- Analysis J. Clin. Endocrinol. Metab.. 2007;92(6):2017–2029
84. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta- Analysis J. Clin. Endocrinol. Metab.. 2007;92(6):2017–2029
85. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas J. Endocrinol.. 1999;160:87–95
86. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells Endocr J.. 2000;47:383–391
87. Christakos S. Mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium absorption Rev Endocr Metab Disord.. 2012;13(1):39–44
88. Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle ProcNutrSoc. 2004;63:275–278
89. Williams PF, Caterson ID, Cooney GJ, Zilkens RR, Turtle JR. High affinity insulin binding and insulin receptor-effector coupling: modulation by Ca2+ Cell Calcium. 1990;11:547–556
90. Brown AJ, Ritter CS. The Vitamin D Analog 1a,25-Dihydroxy- 2b- (3-Hydroxypropyloxy) Vitamin D3 (Eldecalcitol) is a Potent Regulator of Calcium and Phosphate Metabolism, Calcif Tissue Int.. 2011;89:372–378
91. Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art Trends Endocrinol. Metab.. 2005;16(6):261–266

92. Fronczak CM, Baron AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children Diabetes Care. 2003;26:3237–3242
93. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study Lancet.. 2001;358:1500–1503
94. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle J. Biol. Chem.. 1985;260(15):8882–8891
95. Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, Leung PS. A novel role for vitamin D: Modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets Diabetologia.. 2011;54:2077–2081
96. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. Diabetes Care. United States. 2006;29:2244–2246. doi: 10.2337/dc06-0946.
97. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. United States. 2020;43:1650–1658. doi: 10.2337/dc19-1708.
98. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Metabolism. United States. 2017;73:67–76.
99. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018;10:375.
100. Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. Netherlands. 2012;23:465–469.
101. Irwinda R, Hiksas R, Lokeswara AW, Wibowo N. Vitamin D supplementation higher than 2000 IU/day compared to lower dose on maternal-fetal outcome: systematic review and meta-analysis. Womens Health (Lond Engl). United States; 2022;18:17455057221111066.
102. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. Eur J Endocrinol. England. 2020;183:R133–R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665.
103. 105. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2021;27:484–493.
104. 106. Katz J, Yue S, Xue W. Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency. Nutrition. United States; 2021;84:111106.
105. 107. Jude EB, Ling SF, Allcock R, Yeap BXY, Pappachan JM. Vitamin D deficiency is associated with higher hospitalization risk from COVID-19: a retrospective case-control study. J Clin Endocrinol Metab. United States. 2021;106:e4708–e4715. doi: 10.1210/clinem/dgab439.
106. Medrano M., Carrillo-Cruz E., Montero I., Perez-Simon J.A. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:2663. doi: 10.3390/ijms19092663
107. Pawlik A., Anisiewicz A., Filip-Psurska B., Nowak M., Turlej E., Trynda J., Banach J., Gretkierewicz P., Wietrzyk J. Calcitriol and Its Analogs Establish the

Immunosuppressive Microenvironment That Drives Metastasis in 4T1 Mouse Mammary Gland Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:2116. doi: 10.3390/ijms19072116.
108. Ciebiera M., Włodarczyk M., Ciebiera M., Zaręba K., Łukaszuk K., Jakiel G. Vitamin D and Uterine Fibroids-Review of the Literature and Novel Concepts. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:2051. doi: 10.3390/ijms19072051
109. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer. England. 2007;7:684–700. doi: 10.1038/nrc2196.
110. Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. The Role of Vitamin D in Health and Disease: A Narrative Review on the Mechanisms Linking Vitamin D with Disease and the Effects of Supplementation. Drugs. 2023 Jun;83(8):665-685. doi: 10.1007/s40265-023-01875-8. Epub 2023 May 6. PMID: 37148471; PMCID: PMC10163584.
111. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol. 2016;16:22–34.
112. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. Brain Struct Funct. 2008;213:93–118.
113. Muscogiuri G, Altieri B, Penna-Martinez M, Badenhoop K. Focus on vitamin D and the adrenal gland. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab. 2015;47:239–46.
114. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? Nutr Rev. 2009;67:481–92.
115. Berridge MJ. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms. Pharmacol Rev. 2017;69(2):80–92. doi: 10.1124/pr.116.013227.
116. Briggs R, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased likelihood of incident depression in community-dwelling older adults. J Am Med Dir Assoc. 2019;20(5):517–523. doi: 10.1016/j.jamda.2018.10.006.