الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

اتجاهات جديدة في فيتامين د: رؤى جديدة حول الفوائد الصحية

Vitamin D Trends: New Insights into Health Benefits

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطلاب:

مها جمال النجار **مهند قاسم دابله**

إشراف الدكتور:

حسام الدين شحرور

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1.المقدمة	5
2. فيزيولوجيا فيتامين د	6
1.2. مصادر فيتامين د وتركيبه واستقلابه	6
2.2. الآثار الهيكلية لفيتامين د	6
3.2. مستويات فيتامين د و25-هيدروكسي فيتامين د في المصل	7
3. تأثيرات فيتامين د على المناعة الفطرية	8
1.3. البلاعم والخلايا الوحيدة	8
3.2. الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا القاتلة الطبيعية	10
3.3. وظيفة البطانة الوعائية والنفاذية الوعائية	10
4.3. الظهارة المعوية وخلايا بانيث:	11
4. تأثيرات فيتامين د على المناعة التكيُّفية:	11
1.4. الخلايا اللمفاوية التائية (T lymphocytes)	11
2.4. الخلايا اللمفاوية البائية (B lymphocytes):	12
5. فيتامين د والأمراض المرتبطة بالمناعة:	13
1.5. الصدفية (Psoriasis):	13
2.5. الداء السكري النمط الأول (Type 1 Diabetes)	15
3.5. التصلُّب المتعدِّد (Multiple Sclerosis)	16
4.5. أمراض الأمعاء الالتهابية	20
5.5. التهاب المفاصل الروماتويدي:	21
6.5. السُّل:	22
7.5. الإنتان:	23

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
8.5. العدوى الفيروسية التنفسية وكوفيد-19:	24
6. فيتامين د وعوامل خطر أمراض القلب والأوعية الدموية:	26
1.6. ارتفاع ضغط الدم الشرياني:	26
2.6. البدانة:	27
3.6. استقلاب الغلوكوز وداء السكري من النوع 2:	28
4.6. أمراض الكلى المزمنة (CKD):	29
5.6. خلل البطانة الوعائية/تصلب الشرايين:	30
6.6. الدراسات الرصدية حول فيتامين د والأحداث القلبية الوعائية:	33
9. مفهوم الاستجابة الفردية لفيتامين د:	31
الاستبيان	33
المراجع	38

قائمة الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): أسباب نقص فيتامين د والأمراض والاضطرابات المرتبطة به.	5
الشكل (2): تأثير فيتامين د ومستقلباته على الأنظمة المناعية الفطرية والتكيفية.	9
الشكل (3): المؤشرات الكيميائية الحيوية لامرأة مصابة بالتصلب المتعدد تبلغ من العمر 52 عامًا والتي تلقت 40000 وحدة دولية يوميًا من فيتامين د3 لمدة 5 سنوات.	19
الشكل (4): المؤشرات الكيميائية الحيوية لرجل مصاب بالتصلب المتعدد يبلغ من العمر 32 عامًا والذي تلقى 54000 وحدة دولية يوميًا من فيتامين د3 لمدة 4 أشهر.	19
الشكل (5): الجينات المستجيبة لفيتامين د، والتي تباينت بين مجموعة الدراسة.	32

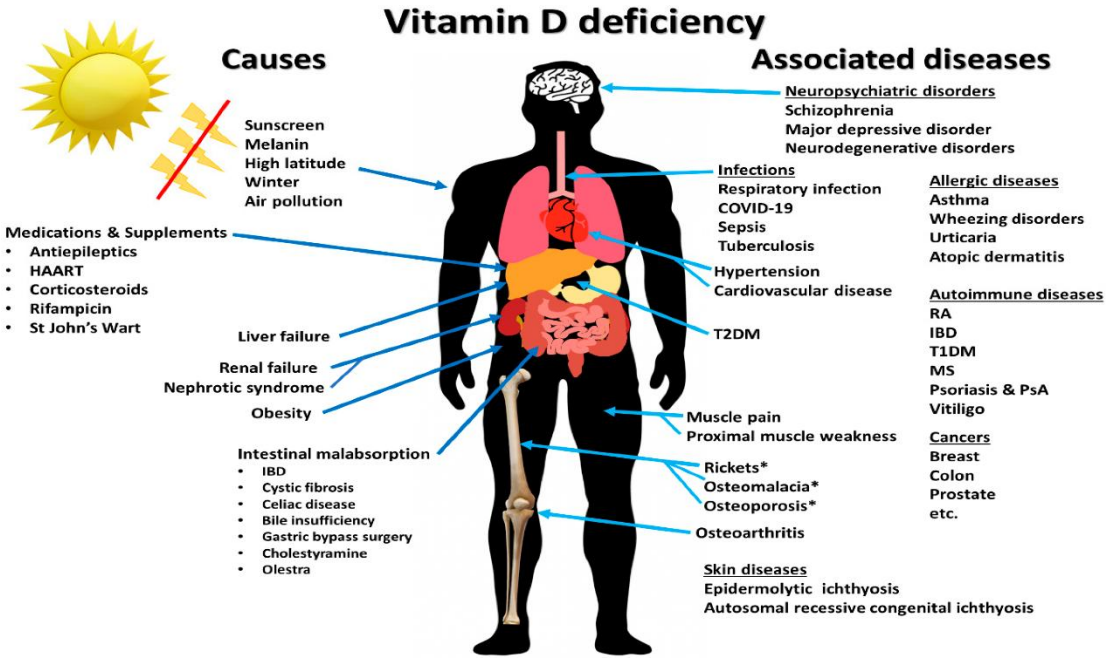
جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
مستقبل فيتامين د	VDR	Vitamin D Receptor
مُنشِّط مستقبل العامل النووي كابا-بي	RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B
هرمون الغدة الجار درقية	PTH	Parathyroid Hormone
عامل نمو الأرومة الليفية	FGF	Fibroblast Growth Factor
السُلّ	TB	Tuberculosis
مستقبل الريتينويد	RXR	Retinoid X Receptor
الخلايا المقدمة للمستضد	APCs	Antigen-Presenting Cells
إنزيم أوكسيد النتريك البطاني	eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
عديد السكاريد الشحمي	LPS	Lipopolysaccharide
الخلايا التائية القاتلة	CTL	Cytotoxic T Lymphocyte
مؤشر مساحة وحدة الصدفية	PASI	Psoriasis Area and Severity Index
التجارب المعشاة المضبوطة	RCTs	Randomized Controlled Trials
التصلب المتعدد	MS	Multiple Sclerosis
مستضدات الكريات البيضاء البشرية	HLA	Human Leukocyte Antigen
التصوير بالرنين المغناطيسي	MRI	Magnetic Resonance Imaging
أمراض الأمعاء الالتهابية	IBD	Inflammatory Bowel Disease
داء كرون	CD	Crohn's Disease
التهاب المفاصل الروماتويدي	RA	Rheumatoid Arthritis
الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض	DMARDs	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
عدوى الجهاز التنفسي الحادة	ARI	Acute Respiratory Infection
نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
ضغط الدم	BP	Blood Pressure
مؤشر كتلة الجسم	BMI	Body Mass Index
مرض الكلى المزمن	CKD	Chronic Kidney Disease
احتشاء عضلة القلب	MI	Myocardial Infarction

1. المقدمة:

يُعرف فيتامين د تقليديًا بتنظيمه استقلاب الكالسيوم والفوسفات. لا يقتصر دوره على الحفاظ على هيكل عظمي معَظمٍ صحي فحسب، بل هو أيضًا هرمون مُنظِّم للمناعة [1]. يُعبَّر عن مستقبل فيتامين د (VDR) والإنزيمات الاستقلابية الخاصة به في أنواع متعددة من الخلايا المناعية، بما في ذلك اللمفاويات، والخلايا الوحيدة، والبلاعم، والخلايا التغصنية [2]. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن لفيتامين د أنشطة بيولوجية كبيرة على الجهازين المناعي الفطري والتكيفي. كما بينت الدراسات أن إعطاء فيتامين د أو مستقلباته يؤدي إلى تغيرات في حدوث وتطور أمراض متنوعة مرتبطة بالمناعة [3]. وهذا يدعم البيانات السريرية والوبائية التي تربط فيتامين د بحدوث وشدة اضطرابات عديدة مثل الصدفية، والتصلب المتعدد، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والسكري من النوع الأول، والأمراض المعدية (الشكل 1).

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم الآثار البيولوجية لفيتامين د على الجهاز المناعي، والعلاقة بين فيتامين د وأنواع متعددة من الأمراض والحالات المرتبطة بالمناعة. كما يهدف إلى تقديم رؤية حول تباين الأدلة المتعلقة بتأثير فيتامين د في الوقاية من الأمراض المرتبطة بالمناعة وعلاجها، وإلى طرح مفهوم الاستجابة الفردية لفيتامين د كتفسير محتمل لهذا التباين.



الشكل 1. أسباب نقص فيتامين د والأمراض والاضطرابات المرتبطة به.

2. فيزيولوجيا فيتامين د:

1.2. مصادر فيتامين د وتركيبه واستقلابه:

يحصل الإنسان على فيتامين د من أشعة الشمس، والغذاء، والمكملات الغذائية. هناك شكلان رئيسيان لفيتامين د: فيتامين د$_2$ (D2) وفيتامين د$_3$ (D3). يُصنَّع فيتامين د$_2$ من الإرغوستيرول ويوجد في الخميرة والفطر المُجفَّف بالشمس والمعرض للأشعة فوق البنفسجية والنباتات. أمّا فيتامين د$_3$ فيُصنَّع داخل الجسم (بشكل داخلي المنشأ) من 7–ديهيدروكوليستيرول في الجلد، ويوجد طبيعيًا في زيت كبد الحوت والأسماك الدهنية.

بعد دخوله إلى الدورة الدموية، يخضع فيتامين د (حيث يمثل D كلاً من فيتامين د$_2$ و/أو د$_3$) لعملية استقلاب في الكبد بواسطة إنزيم فيتامين د–25–هيدروكسيلاز (CYP2R1) ليتحول إلى 25–هيدروكسي فيتامين د [(OH)D25]. بعد ذلك، يتحول (OH)D25 بوساطة إنزيم 25–هيدروكسي فيتامين د–α1–هيدروكسيلاز (CYP27B1) إلى الشكل النشط، 1,25–ديهيدروكسي فيتامين د [1,25(OH)$_2$D] [4].

يمارس 1,25(OH)$_2$D وظائفه الفسيولوجية في الأنسجة المستهدفة عن طريق الارتباط بمستقبل فيتامين د (VDR) في النواة، مما يؤدي إلى زيادة أو نقصان التعبير عن عدد كبير من الجينات [5].

تجدر الإشارة إلى أن الموقع الرئيسي لتحويل (OH)D25 إلى الشكل النشط بيولوجيًا الذي ينتشر في الجسم [1,25(OH)$_2$D] هو الكليتين. ومع ذلك، فإن إنزيم CYP27B1 يُعبَّر عنه أيضًا في العديد من الأنسجة الأخرى بما في ذلك البلاعم، والغدد جارات الدرقية، والخلايا الدِبْقِيَّة (microglia)، والثدي، والقولون، والخلايا الكيراتينية، حيث يُنتَج 1,25(OH)$_2$D ويمارس وظائفه الذاتية (autocrine) ونظيرة الصماوية (paracrine).

2.2. الآثار الهيكلية لفيتامين د Skeletal Effects of Vitamin D:

ينظِّم 1,25(OH)$_2$D استتباب الكالسيوم والفوسفات من خلال تأثيره على الأمعاء الدقيقة والكليتين والعظام. وهو يعزز تمعدن العظام بشكل غير مباشر (سلبي) عن طريق تحفيز امتصاص الكالسيوم والفوسفات في الأمعاء وإعادة امتصاص الكالسيوم في الأنابيب الكلوية، مما يساعد في الحفاظ على كمية كالسيوم–فوسفات كافية تتبلور في المادة الكولاجينية للعظم.

كما أن لـ $1,25D(OH)_2$ تأثيرات مباشرة على العظم، تشمل تحفيز التعبير عن الأوستيوكالسين (البروتين الرئيسي غير الكولاجيني في الهيكل العظمي)، وتحفيز ارتشاف العظام المعتمد على منشط مستقبل عامل نواة كابا–بي (RANK).

بالإضافة إلى ذلك، يشكل $1,25D(OH)_2$ نظامًا غديًا صمًّا (endocrine system) مع هرمون الغدة الجار درقية (PTH) وعامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23) لتنظيم استتباب الكالسيوم والفوسفات [6]. وكجزء من حلقات التغذية الراجعة السلبية، يثبط $1,25D(OH)_2$ إنتاج PTH بشكل مباشر، مما يؤدي إلى انخفاض ارتشاف العظام وزيادة إفراز الكالسيوم في البول، كما يحفز إنتاج FGF23 بواسطة الخلايا العظمية (osteocytes)، مما يؤدي إلى زيادة إفراز الفوسفات في البول [7].

3.2. مستويات فيتامين د و25–هيدروكسي فيتامين د في المصل:

ما زال هناك جدل حول كمية فيتامين د المطلوبة، وكيفية إعطائها (يومياً أو أسبوعياً أو شهرياً – جرعات عالية دفعة واحدة)، وما هو المستوى الأمثل لمستويات 25(OH)D في المصل من أجل الحفاظ على المناعة والفوائد الصحية العامة [8]. كما أنه من غير المعروف ما إذا كان الحفاظ على مستوى فيتامين د نفسه في المصل له تأثير مباشر في تعديل الوظيفة المناعية.

غير أن الأدلة التاريخية تشير إلى أن أسلافنا من الصيادين–الجامعين كانوا يحافظون على مستويات فيتامين د في الدم في نطاق 10–50 نانوغرام/مل (25–125 نانومول/لتر). وقد وُجد أن الشعوب الأصلية مثل رعاة الماساي وقبيلة الهادزا لديها مستويات مصلية من 25(OH)D تتراوح بين 40–60 نانوغرام/مل (100–150 نانومول/لتر) [9].

وتتفق هذه المستويات مع تلك المبلغ عنها في الدراسات السكانية باعتبارها مرتبطة بأدنى خطر للإصابة بأنواع متعددة من السرطانات، وأمراض القلب والأوعية الدموية، وأمراض المناعة الذاتية، والوفيات الناجمة عن جميع الأسباب [10]. للحفاظ على هذه المستويات الدموية مع الحد الأدنى من التعرض للشمس، يحتاج الفرد إلى تناول 4000–6000 وحدة دولية (IU) من فيتامين د يوميًا، مما يحافظ على مستويات فيتامين د في المصل في نطاق 20–40 نانوغرام/مل (50–100 نانومول/لتر) ومستويات 25(OH)D في المصل في نطاق 40–60 نانوغرام/مل (50–100 نانومول/لتر) [11].

تظهر الجرعة الموصى بها لتناول فيتامين د وفقًا لإرشادات جمعية الغدد الصماء (Endocrine Society Guidelines) لعلاج نقص فيتامين د والوقاية منه في الجدول 1.

الجدول 1. الجرعة الموصى بها لتناول فيتامين د للأفراد المعرضين لخطر نقص فيتامين د وجرعة العلاج للمرضى الذين يعانون من نقص فيتامين د.

الفئة العمرية	للأفراد المعرضين لخطر نقص فيتامين د		علاج مرضى نقص فيتامين د
	Daily Requirement	Upper Limit	
0–1 years	400–1000 IU	2000 IU	- 2000وحدة دولية/يوم أو 50000 وحدة دولية/أسبوع من فيتامين د2 أو د3 لمدة 6 أسابيع على الأقل لتحقيق تركيز 25 D(OH)في المصل <30 نانوجرام/مل (75 نانومول/لتر) العلاج المستمر بجرعة 400-1000 وحدة دولية/يوم
1–18 years	600–1000 IU	4000 IU	2000وحدة دولية/يوم أو 50000 وحدة دولية/أسبوع من فيتامين د2 أو د3 لمدة 6 أسابيع على الأقل لتحقيق تركيز 25 D(OH)في المصل <30 نانوجرام/مل (75 نانومول/لتر) العلاج المستمر بجرعة 600-1000 وحدة دولية/يوم
>18 years	1500–2000 IU	10,000 IU	6000وحدة دولية/يوم أو 50000 وحدة دولية/أسبوع من فيتامين د2 أو د3 لمدة 8 أسابيع لتحقيق تركيز 25 D(OH)في المصل <30 نانوجرام/مل (75 نانومول/لتر) العلاج المستمر بجرعة 1500-2000 وحدة دولية/يوم
Obese and malabsorptive patients	4000–6000 IU	10,000 IU	يجب زيادة الجرعة بمقدار 2-3 مرات

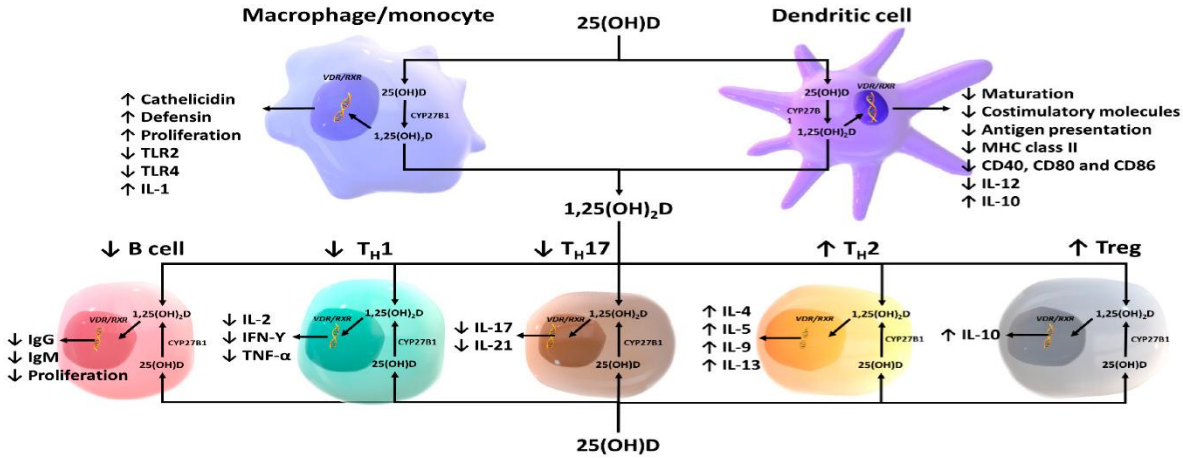
3. تأثيرات فيتامين د على المناعة الفطرية:

1.3. البلاعم والخلايا الوحيدة:

تتبع الأدلة التاريخية التي تربط فيتامين د بالمناعة الفطرية من تقارير تعود إلى منتصف القرن التاسع عشر وأوائل القرن العشرين (قبل عصر المضادات الحيوية) حول استخدام زيت كبد الحوت الغني بفيتامين د3 والتعرض لأشعة الشمس لعلاج السل (TB) [12].

وفيما بعد، كشفت الدراسات اللاحقة التفسير العلمي لتأثيرات زيت كبد الحوت وأشعة الشمس العلاجية. ففي حالة العدوى، تعبر البلاعم والخلايا الوحيدة المُنشَّطة (بواسطة إشارات مستقبلات تول مثل TLR2/1 وتأثير السيتوكينات الالتهابية مثل إنترفيرون-غاما IFN-Y) بشكل قوي عن إنزيم CYP27B1 الذي يحول (OH)D25 إلى الشكل النشط (OH)$_2$D1,25 [13]. ثم يعزز (OH)$_2$D1,25 النشاط المضاد للميكروبات في البلاعم والخلايا الوحيدة من خلال مسار إشارات مستقبل فيتامين د VDR ومستقبل الريتينويد (RXR)، مما يحفز بدوره إنتاج الببتيد المضاد للميكروبات الذاتي كاتليسيدين LL-37 [14].

يعمل الكاتليسيدين ضد البكتيريا والفطريات الغازية من خلال التأثير على الأغشية الميكروبية. كما يمتلك فعالية مضادة للعديد من الفيروسات مثل فيروسات الجهاز التنفسي عبر تعطيل الأغلفة الفيروسية والتأثير على العمليات الحيوية في الخلايا المضيفة المستهدفة [15]. يكون هذا النشاط واضحًا بشكل خاص في حالات الالتهاب الحُبيبي (Granulomatous inflammation) مثل: السل، والعدوى الفطرية، والساركويد، وبعض الأورام اللمفاوية. إنتاج البلاعم لـ (OH)$_2$D1,25 لا يقتصر فقط على تنظيم زيادة إنتاج الكاتليسيدين، بل تنتج أيضًا كميات كافية تخرج من الخلية وتؤثر على وظيفة الخلايا اللمفاوية المجاورة لكن من التبعات غير المقصودة لهذه الوظيفة أن البلاعم تنتج فائضًا من (OH)$_2$D1,25 يدور في مجرى الدم، ويحفز بشكل غير منضبط امتصاص الكالسيوم في الأمعاء وخروج الكالسيوم من العظام، مما يؤدي إلى حدوث بَوالٌ كُلْسِيّ (Hypercalciuria) و فَرْطُ كالسيومِ الدَّمHypercalcemia) يزداد احتمال حدوث هذه الحالة عندما تتجاوز مستويات (OH)D25 في الدوران الدموي 30 نانوغرام/مل (75 نانومول/لتر) ، وهذا يفسر سبب إصابة مرضى الاضطرابات الحُبيبية (مثل الساركويد) بفرط كالسيوم الدم خلال فصل الصيف [16].



الشكل 2. تأثير فيتامين د ومستقلباته على الأنظمة المناعية الفطرية والتكيفية.

3.2. الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا القاتلة الطبيعية:

يُعدِّل $(OH)_2D1,25$ تمايز ووظائف الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) عن طريق تحفيزها لتصبح خلايا بدئية(immature)، ويتميز ذلك بانخفاض التعبير عن معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الفئة الثانية (MHC class II) وجزيئات التكاثر المشترك (Co-stimulatory molecules) على سطح الخلية [17] (الشكل 2). مما يؤدي إلى انخفاض قدرة تقديم المستضد (Antigen presentation) وإنتاج الإنترلوكين-12 (IL-12)، وزيادة إنتاج إنترلوكين-10 (IL-10) [30]. كما يثبط $(OH)_2D1,25$ التعبير عن مستقبلات تول (Toll-like receptors) على الخلايا الوحيدة وإنتاج سيتوكينات التهابية محددة مثل IL-2 وIL-6 وIL-17 [18]. بالإضافة إلى ذلك، تشير الدراسات إلى أن علاج الخلايا بـ $(OH)_2D1,25$ يمكنه تعديل تمايز ووظائف الخلايا القاتلة الطبيعية (NK cells)، غير أن دور $(OH)_2D1,25$ في تحفيز أو تثبيط وظيفة الخلايا القاتلة الطبيعية ما زال غير واضح نظرًا لعدم اتساق البيانات المتعلقة بتأثيره على هذه الخلايا [19].

3.3. وظيفة البطانة الوعائية والنفاذية الوعائية:

أظهرت العديد من الدراسات أن فيتامين د ومستقلباته يُعدِّلان وظيفة البطانة الوعائية والنفاذية الوعائية عبر مسارات جينية ولا جينية متعددة. على سبيل المثال، أثبت جيبسون وزملاؤه [20] أن فيتامين $د_3$ و$(OH)D_325$ و$(OH)_2D_31,25$ يُثَبِّطان البطانة الوعائية بشكل فوق جيني، وأن فيتامين $د_3$ – الذي يوجد بتركيز أعلى بحوالي 100 مرة من $(OH)_2D_31,25$ – كان أقوى بعشر مرات على الأقل من $(OH)_2D_31,25$ وأقوى بأكثر من ألف مرة من $(OH)D_325$ في تثبيت البطانة الوعائية. كما أظهرت الدراسع أن $(OH)_2D_31,25$ يُعدِّل نسخياً إنزيم أكسيد النيتريك البطاني (eNOS)، مما يؤدي إلى زيادة التعبير عن جين eNOS وزيادة إنتاج أكسيد النيتريك البطاني [21]. ومن المثير للاهتمام أن موليناري وزملاؤه [22] لاحظوا أن تأثير $(OH)_2D_31,25$ على إنتاج أكسيد النيتريك البطاني يحدث بشكل مكثف خلال دقيقة واحدة من إعطائه، مما يشير إلى أن تأثيره غير جينومي. وقد ثبت أن تنشيط مستقبل فيتامين د (VDR) بواسطة $(OH)_2D1,25$ على غشاء الخلية البطانية يزيد نشاط eNOS عبر مسارات داخل خلوية، بما في ذلك مسار أدينيليل سيكلاز/أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (AC/cAMP) ومسار إينوزيتول ثلاثي الفوسفات/ثنائي أسيل الغليسيرول (IP3/DAG)، مما يزيد تركيز الكالسيوم داخل الخلايا.

بالإضافة لذلك، أظهر كوينكا وزملاؤه [23] أن $(OH)_2D_2$1,25 يعزز الوصلات الخلوية ويثبط تنظيم ألياف الإجهاد للأكتين (F–actin)، مما يمنع تشكل الفجوات داخل البطانة ويخفف الضرر البطاني في حالات أمراض الكلى المزمنة. من الواضح أن فيتامين د ومستقلباته يمارسان تأثيرات متعددة على البطانة الوعائية تحمي من الخلل الوعائي وتلف الأنسجة الناجم عن الالتهاب الموضعي والجهازي.

4.3. الظهارة المعوية وخلايا بانيث:

أظهرت دراسات متعددة أن فيتامين د يلعب دورًا في الحفاظ على سلامة الأمعاء واستتباب العلاقة بين المضيف والميكروبيوم المعوي. حيث تنظم إشارات فيتامين د حيوية الخلايا الظهارية المعوية وتخفف الضرر الظهاري الناجم عن عديد السكاريد الشحمي البكتيري (LPS) [24]. كما يعزز وظيفة الحاجز المخاطي عبر زيادة التعبير عن بروتينات التعرف على العوامل الممرضة داخل الخلايا وتعزيز البروتينات الغشائية الظهارية [25].

بالإضافة إلى ذلك، يحفز $(OH)_2D$ 1,25إنتاج وإفراز الببتيدات المضادة للميكروبات بواسطة الخلايا الظهارية المعوية وخلايا بانيث(Paneth cells) والخلايا اللمفاوية داخل الظهارة (intraepithelial lymphocytes). تؤدي هذه الآليات مجتمعةً إلى: الحد من انتقال البكتيريا المعوية إلى النسيج الخلالي، الحفاظ على الاستتباب المعوي وهي عمليات يُعتقد بتورطها في اضطرابات التهابية واستقلابية متعددة[26] .

4. تأثيرات فيتامين د على المناعة التكيُّفية:

1.4. الخلايا اللمفاوية التائية (T lymphocytes):

لوحظ في البداية أن خلايا الوحيدات البشرية U937، والخلايا التائية البشرية، والخلايا أحادية النوى في الدم المحيطي تُعَبِّر عن مستقبِل فيتامين د (VDR) [27]. وكشفت تحليلات لاحقة أن الوحيدات في الدم المحيطي تُعَبِّر عن VDR، بينما لم تُعَبِّر الخلايا اللمفاوية التائية الخاملة عنه. وعند تنشيط الخلايا التائية الخاملة باستخدام فيتوهيماغلوتينين (phytohemagglutinin)، أصبحت مُنَشَّطة وبدأت تُعَبِّر عن VDR [28].

بالإضافة لذلك، من المعروف أن الخلايا التائية المنشطة تُعَبِّر عن إنزيم CYP27B1 الذي يحفّز التحويل الموضعي لـ 25(OH)D إلى 1,25(OH)$_2$D، مما يُعتقد أنه يُحفِّز التفعيل داخل الخلوي لمستقبِل فيتامين د (الشكل 2).

بشكل عام، يؤدي إنتاج 1,25(OH)$_2$D موضعياً بواسطة الوحيدات/البالعات إلى تحوُّل جذري في الحالة المناعية من حالة التهابية إلى حالة خالية من الالتهاب. يثبِّط 1,25(OH)$_2$D تكاثر الخلايا اللمفاوية التائية، ويُنظِّم إنتاج السيتوكينات وتمايزها، بتأثيرات متنوعة على مجموعاتها الفرعية [29]. حيث يعزز التحوُّل من نمط TH1 وTH17 إلى نمط TH2 عبر كَبْت التعبير عن سيتوكينات TH1 (مثل: IL-2، IFN-γ، TNF-α) وTH17 (مثل: IL-17، IL-21)، بينما يحفِّز إنتاج سيتوكينات TH2 (مثل: IL-4، IL-5، IL-9، IL-13). كما يمكن لـ 1,25(OH)$_2$D تعزيز تمايز الخلايا التائية التنظيمية (Treg) مباشرةً أو غير مباشرة عبر تفاعله مع الخلايا المقدِّمة للمستضدّ، مما يؤدي إلى كَبْت الحالة الالتهابية [30]. ويُعزى هذا إلى أحد الآليات التي قد يُمارس بها فيتامين د تأثيرات وقائية ضد أمراض المناعة الذاتية.

على غرار الخلايا التائية المساعِدة، تُعَبِّر الخلايا التائية القاتلة (CTL) عن كلاً من CYP27B1 وVDR، كما يُلاحظ زيادة التعبير عن VDR استجابةً للعدوى، مما يشير إلى تنظيم متكامل لمسار إشارات VDR واستجابات CTL [31]. أظهرت الدراسات أن انخفاض نسبة CD4/CD8 (مؤشر على زيادة النشاط المناعي) ارتبط بمستويات منخفضة من 25(OH)D [32]، وأن تناول 5000–10,000 وحدة دولية من فيتامين D3 رفع نسبة CD4/CD8، مما يعكس كَبْتاً مناعياً. ومع ذلك، لا توجد معلومات كافية عن التأثير المباشر لفيتامين د على CTL. فآثار 1,25(OH)$_2$D على تمايز هذه الخلايا وتكاثرها ووظائفها قد تُمارَس عبر التفعيل داخل الخلوي المباشر لـ VDR، أو عبر تعديل إشارات السيتوكينات بواسطة الخلايا التائية المساعِدة والخلايا المقدِّمة للمستضدّ [33].

2.4. الخلايا اللمفاوية البائية (B lymphocytes):

لا تمتلك الخلايا البائية غير النشطة مستقبِل فيتامين د (VDR)، ولا تُعَبِّر عنه إلا عند تنشيطها وتكاثرها [34] (الشكل 2). في البداية، وُجِد أن 1,25(OH)$_2$D يثبِّط تركيب الغلوبولين المناعي وبالتالي يحدث تأثيراً ضاراً بالجهاز المناعي.

ومع ذلك، أظهرت دراسات عديدة أن $(OH)_2D1,25$ يُنَظِّم نشاط الخلايا البائية تمامًا كما ينظِّم وظيفة الخلايا التائية. عند وجودها في حالة نشاط مفرط، يبدو أن $(OH)_2D1,25$ يُخَفِّض الاستجابة المناعية للغلوبولين عبر آليات متنوعة: فهو يثبِّط تكوُّن الخلايا البلازمية ويحفِّز استماتة كل من الخلايا البائية المنشطة والخلايا البلازمية [35]. كما يثبِّط تنشيط الخلايا البائية بوساطة السيتوكينات عبر التأثير على الخلايا التائية المساعدة، ويعزِّز مباشرةً إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهاب في الخلايا البائية (IL−10، CCR10)، ويكبح تمايز الخلايا البائية الناضجة إلى خلايا بلازمية وخلايا ذاكرة بائية [36]. يُعتقد أن ضبط $(OH)_2D1,25$ لنشاط الخلايا البائية وتحولها إلى خلايا بلازمية يساعد على تقليل إنتاج الأجسام الذاتية المضادة، مما يقلل بالتالي خطر اضطرابات المناعة الذاتية بوساطة الأجسام المضادة مثل الذئبة الحمامية الجهازية [37].

5. فيتامين د والأمراض المرتبطة بالمناعة:

1.5. الصدفية (Psoriasis):

تم توثيق فعالية فيتامين $(OH)_2D1,25$ كعامل فعّال جدًا في تثبيط تكاثر الخلايا الخبيثة المتنوعة في المختبر (بما في ذلك سرطانات البروستاتا والقولون والثدي والخلايا اللوكيمية) وتحفيز تمايزها النهائي. ومع ذلك، لم يُطوَّر $(OH)_2D1,25$ أو نظائره بنجاح لعلاج أي سرطان. جُرّب استخدامه لعلاج مرحلة ما قبل اللوكيميا؛ لكنه تسبب ليس فقط في فرط كالسيوم الدم غير المرغوب، بل أصبحت الخلايا اللوكيمية أيضًا مقاومة لتأثيره المضاد للتكاثر [38].

أما الصدفية فهي اضطراب جلدي تكاثري مفرط غير خبيث، يصنف كمرض التهابي مزمن يُصيب 2−3% من سكان العالم. من المعروف أن البشرة هي الموقع الرئيسي لإنتاج فيتامين D_3 جلديًا. كما لُوحظ أن الخلايا الكيراتينية تُعَبِّر عن مستقبل فيتامين د (VDR)، وأن $(OH)_2D1,25$ كان فعالاً بشدة في التراكيز الفيزيولوجية – ليس فقط في تثبيط تكاثر الخلايا الكيراتينية المزروعة، بل أيضًا في تحفيز تمايزها النهائي [39]. وقد ولّدت هذه الملاحظات فكرة تطوير $(OH)_2D1,25$ لعلاج هذا الاضطراب الجلدي التكاثري [40].

سابقًا، لُوحظت مقاومة جزئية في الخلايا الليفية الجلدية المزروعة من مرضى الصدفية للنشاط المضاد للتكاثر لـ $1,25D_2(OH)$ [41]. وكشفت دراسات لاحقة أن نحو 20% فقط من مرضى الصدفية كانت خلاياهم الليفية تُظهر هذه المقاومة الجزئية لتأثير $1,25D_3(OH)_2$ المضاد للتكاثر. بينما استجابت الخلايا الكيراتينية المزروعة من مرضى الصدفية لتأثيره المضاد للتكاثر والمحفز للتمايز. أدت هذه النتائج إلى إجراء دراسات لتقييم فعالية $1,25D_3(OH)_2$ موضعيًا وفمويًا لتحديد فعاليته السريرية [42].

لكن كانت هناك مخاوف بشأن احتمال تسببه في فرط كالسيوم الدم عند الاستخدام السريري. مما حفّز تطوير نظير لـ $1,25D_3(OH)_2$ يمتلك تأثير على الكالسيوم. ووُجد أن هذا النظير – كالسيبوترين (50 ميكروغرام/غرام) – فعال عند تطبيقه موضعيًا لعلاج الصدفية. لم يُلاحظ فرط كالسيوم الدم إلا عند علاج مساحات كبيرة من الجلد. لكن الآثر الجانبي الرئيسي كان تهيج الجلد (خاصة في الوجه)، لذا لا يُوصى به لمناطق الوجه أو الجلد الحساس [43].

ثبت أن $1,25D_3(OH)_2$ فعال بتركيز 15 ميكروغرام/غرام، وآمن ولا يسبب تهيج الجلد. وطُوّر أخيرًا كعلاج موضعي بتركيبة 3 ميكروغرام/غرام. كما طُوّرت نظائر أخرى لعلاج آفات الصدفية التي عادةً ما تصيب أقل من 10% من سطح الجسم. وُجد أيضًا أن $1,25D_3(OH)_2$ الفموي آمن وفعال، لكن لم يُطوّر دوائيًا بسبب مخاوف فرط كالسيوم الدم.

من المعترف به الآن أن هناك تأثيرً مناعيًا يؤدي لتطور الصدفية. يرتبط التكاثر المفرط للخلايا الكيراتينية بالاستجابة الالتهابية من النمط TH1 وTH17 وTH22 ضد المستضدات الذاتية [44]. يمارس $1,25D_2(OH)$ تأثيرات مثبطة ضد النشاط الالتهابي المرتبط بالصدفية ليس فقط عبر كَبْت تمايز الخلايا التغصنية (dendritic cells) وتقديم المستضد، بل أيضًا بتثبيط إنتاج عدة سيتوكينات محفزة للالتهاب مثل IL-1β وIL-6 وIL-8 وTNF-α [45].

ارتبط نقص فيتامين د (المُعرَّف بمستوى مصلي لـ $25D(OH)$ < 20 نانوغرام/مل [50 نانومول/لتر]) كعامل خطر مستقل للصدفية. وجدت دراسات رصدية متعددة انتشارًا أعلى لنقص فيتامين د بين مرضى الصدفية مقارنة بعموم السكان [46]. التفسير المحتمل هو أن مرضى الصدفية أقل عرضة لأشعة الشمس (المصدر الرئيسي لفيتامين د). مع ذلك، وجد أن تصحيح النقص مفيد.

حاولت تجارب سريرية عديدة تقييم تأثير مكملات فيتامين د بأنواعها على علاج الصدفية. أظهرت دراسة مدتها 6 أشهر على مرضى الصدفية تلقوا 60,000 وحدة دولية من فيتامين D_2 مرة كل أسبوعين تحسنًا كبيرًا في مؤشر شدة ومساحة الصدفية (PASI) مع ارتباط مباشر بتحسن مستويات 25(OH)D في الدم [47]. في دراسة أولية أخرى، أدى إعطاء 35,000 وحدة دولية يوميًا من فيتامين D_3 لـ 9 مرضى صدفية و16 مريضًا بالبهاق (ذوي نقص أو عدم كفاية فيتامين د) لمدة 6 أشهر إلى تحسن كبير في PASI لدى جميع مرضى الصدفية، وإعادة تصبغ بنسبة 25–75% لدى 14 من 16 مريضًا بالبهاق، دون حدوث مضاعفات شديدة (مثل فرط كالسيوم الدم، حصوات الكلى، أو فرط كالسيوم البول) [48]. بالمقابل، كشفت دراسة أخرى أن شدة الصدفية كانت أقل لدى الأشخاص الذين لديهم مستويات 25(OH)D أعلى [49]. بناءً على هذه الأدلة، يُنصح بفحص وعلاج نقص فيتامين د لدى مرضى الصدفية للحفاظ على مستويات 25(OH)D في المجال الأمثل (40–60 نانوغرام/مل [100–150 نانومول/لتر]).

بالإضافة إلى ذلك، أظهر التناول الفموي لـ $1,25(OH)_2D_3$ (كالسيتريول) تأثيرات علاجية على الصدفية. أكدت دراسة متابعة طويلة الأمد فعاليته وسلامته: من بين 85 مريضًا تلقوا كالسيتريول الفموي لمدة 36 شهرًا، أظهر 88.0% تحسنًا في شدة المرض، بينما حقق 26.5% تحسنًا كاملاً و26.3% تحسنًا متوسطًا و25.3% تحسنًا طفيفًا. ارتفع الكالسيوم المصلي وإفراز الكالسيوم في البول بنسبة 3.9% (ضمن المعدل الطبيعي)، مع ثبات كثافة المعادن العظمية. اعتبار هام: أسلوب الجرعات. لتجنب تعزيز امتصاص الكالسيوم الغذائي، يُعطى $1,25(OH)_2D_3$ ليلاً. أظهر بيريز وزملاؤه [50] أن جرعات 2–4 ميكروغرام/ليلاً كانت جيدة التحمل. بينت دراسة إزكيرا [51] أن الجمع بين أسيتريتين و$1,25(OH)_2D_3$ الفموي حقق انخفاضًا أسرع في PASI مقارنة بالأسيتريتين وحده في الصدفية اللويحية المزمنة.

2.5. الداء السكري النمط الأول (Type 1 Diabetes):

تمتلك فنلندا أعلى معدل إصابة بالنوع الأول من السكري عالميًا. وُضعت نظريات عديدة لتفسير هذه الجائحة، مثل التعرُّض لمواد سامة محددة أو عدوى فيروس كوكساكي ب (coxsackievirus B) المحفزة للمناعة الذاتية [52]. إلا أن التفسير الأرجح هو نقص التعرض لأشعة الشمس المؤدي لمعدلات مرتفعة لنقص فيتامين د لدى الفنلنديين، خاصة في شمال فنلندا.

لا يستطيع سكان فنلندا – شأنهم شأن النرويجيين في أقصى الشمال – إنتاج فيتامين D_3 جلدياً عبر الشمس لأكثر من نصف العام خلال الشتاء وأوائل الربيع وأواخر الخريف [53]. وهذا ما يدعمه التقرير السابق بأن النوع الأول من السكري أكثر شيوعاً في دول خطوط العرض العالية وفترات النهار القصيرة [54].

رغم عدم الفهم الكامل لآلياته، يُعتقد أن النوع الأول من السكري يحدث عندما يطور المريض أجسام مضادة ذاتية وخلايا تائية مناعية ذاتية (TH1 وCTL)، مما يسبب تدميراً مناعياً لخلايا بيتا البنكرياسية المنتجة للأنسولين [55]. وُجد أن إعطاء $1,25(OH)_2D_3$ يعزز الخلايا التائية المنظمة (Treg) ويكبح TH1، مما يقلل من حدوث المرض. إضافةً لذلك، حفَّز $1,25(OH)_2D_3$ إفراز الأنسولين مباشرةً عبر تفاعله مع مستقبل فيتامين د (VDR) في خلايا بيتا [56]. هذه الآليات تفسر كيف يمارس فيتامين د دوراً وقائياً وعلاجياً محتملاً في تقليل خطر الإصابة، وتدعم الدراسات الرصدية التي ربطت بين زيادة تناوله من قبل الأطفال وانخفاض خطر الإصابة.

كشفت دراسة EURODIAB متعددة المراكز (825 مريضاً و2335 شاهد) أن مكملات فيتامين د (أي جرعة) ارتبطت بانخفاض خطر الإصابة بالمرض [57]. وأظهرت دراسة فنلندية شملت 10,366 طفلاً أن الأطفال الذين تلقوا 2000 وحدة دولية يومياً من فيتامين D_3 خلال عامهم الأول انخفض خطر إصابتهم بنسبة 88% [58].

أشارت أدلة من التجارب المعشاة المضبوطة (RCTs) إلى أن مكملات فيتامين د بصيغة 1α–هيدروكسي فيتامين [$1\alpha(OH)D_3$] D_3 وفيتامين D_3 قد تكون مفيدة في علاج النوع الأول من السكري. أظهر المرضى المعالجون انخفاضاً ملحوظاً في جرعة الإنسولين اليومية، وزيادة في مستويات الببتيد C الصيامي والمُحفَّز [59]. بالمقابل، لم تتمكن الدراسات التي قيَّمت فائدة مكملات فيتامين د للأمهات للوقاية من إصابة النسل بالنوع الأول من السكري من إثبات هذه العلاقة [60]. هذا متوقع، خاصةً أن هذا الاضطراب المناعي الذاتي ينشأ خلال الطفولة وليس في الرحم.

3.5. التصلُّب المتعدِّد (Multiple Sclerosis):

تزداد نسبة انتشار التصلُّب المتعدِّد (MS) في دول خطوط العرض العالية حيث يكون السكان أكثر عُرضة لنقص فيتامين د – مشابهًا لما لوحظ في النوع الأول من السكري [61]. يرتبط العيش جنوب خط عرض 35° خلال السنوات العشر الأولى من العمر بانخفاض خطر الإصابة بنحو 50% [62].

أفاد مونجر وزملاؤه في دراسة حالات وشواهد متداخلة (148 مريضًا و296 شاهد) أن خطر التصلُّب المتعدِّد انخفض بنسبة 41% لكل زيادة 20 نانوغرام/مل (50 نانومول/لتر) في مستويات 25(OH)D المصلي فوق 24 نانوغرام/مل (60 نانومول/لتر) [63]. كما أظهرت نفس المجموعة أن النساء اللاتي تناولن أكثر من 400 وحدة دولية يوميًا من فيتامين د انخفض خطر إصابتهنّ بنسبة 41% [64]. لذا يُعتقد أن نقص فيتامين د يسهم في تطور خلل تنظيمي في الخلايا التائية المساعدة والخلايا التائية القاتلة (CTL) والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والخلايا البائية، مما يؤدي إلى التهاب ذاتي في الجهاز العصبي المركزي يُتلف الخلايا العصبية والخلايا الدبقية قليلة التغصن (oligodendrocytes) في مرض التصلُّب المتعدِّد [65].

يحمل الأفراد ذوو أليلات معينة من مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) مثل HLA-DRB1*1501 خطرًا أعلى بشكل ملحوظ للإصابة. الجدير بالذكر أنه تم تحديد عناصر استجابة لفيتامين د في المنطقة المحفزة لجين HLA-DRB1، ويمكن تعديل تعبيره عبر تفعيل مستقبل فيتامين د (VDR) بواسطة $1,25D_2(OH)$، مما يعزز الرابط بين فيتامين د والتصلُّب المتعدِّد [66].

أظهرت العديد من الدراسات أن العديد من تأثيرات $1,25D_2(OH)$ على الجهاز المناعي تشبه آليات الإنترفيرون بيتا (interferon-beta) – وهو عامل تعديل مناعي يُستخدم لعلاج التصلُّب المتعدِّد – مما يشير لدور علاجي محتمل لفيتامين د. رغم تناقض نتائج التجارب المعشاة المضبوطة (RCTs) الحالية، أظهرت بعض الدراسات فوائد كبيرة لمكملات فيتامين د عالية الجرعة (حتى 14,000 وحدة دولية/يوم) سواءً كعلاج منفرد أو إضافي في خفض معدل الانتكاس وتحسين المؤشرات الالتهابية ونتائج التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) [67]. شملت معظم التجارب السريرية أعدادًا متفاوتة من المرضى، وتفاوتت جرعات فيتامين د المُستخدمة بشكل كبير بين الدراسات.

يقوم برنامج كويمبرا للبحوث السريرية في البرازيل بإجراء دراسات حول استخدام جرعات عالية جداً من فيتامين D3 لعلاج مجموعة من أمراض المناعة الذاتية، تشمل الصدفية والبهاق والتصلب المتعدد بالإضافة لأمراض مناعية أخرى. ووفقاً للتجربة السريرية الشخصية للمؤلف (MFH)، وُجد أن العلاج بجرعة عالية جداً من مكملات فيتامين D (50,000 وحدة دولية/يوم أو 1000 وحدة دولية/كجم/يوم) لرفع مستوى مصل 25(OH)D إلى 200–300 نانوغرام/مل (500–750 نانومول/لتر) كان فعالاً بشكل ملحوظ في السيطرة

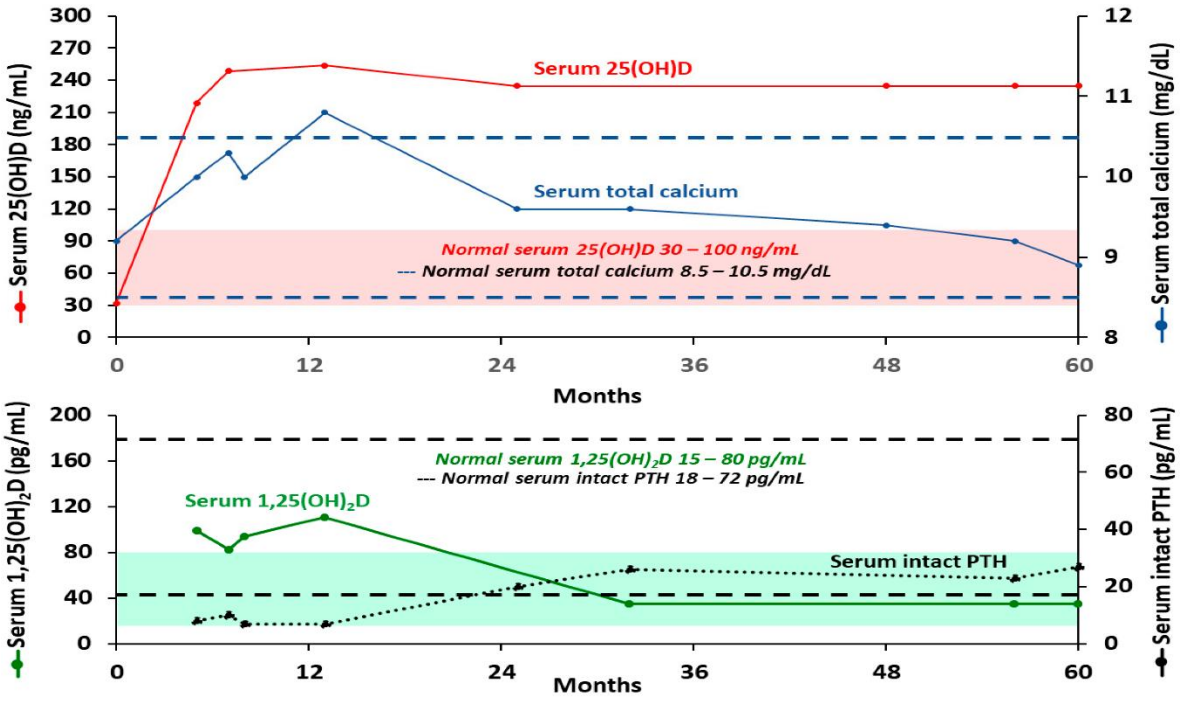
على أعراض التصلب المتعدد و/أو تحسينها، بالإضافة إلى تحسين نتائج التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) لدى خمسة مرضى لم يستجيبوا للعلاجات التقليدية أو رفضوها.

تم تقليل خطر الإصابة بفرط كالسيوم الدم وفرط كالسيوم البول إلى الحد الأدنى من خلال نصح المرضى باتباع حمية خالية تماماً من الكالسيوم. وهذا تطلَّب الاستغناء الكامل عن جميع منتجات الألبان وأي أطعمة أخرى تحتوي على كميات كبيرة من الكالسيوم.

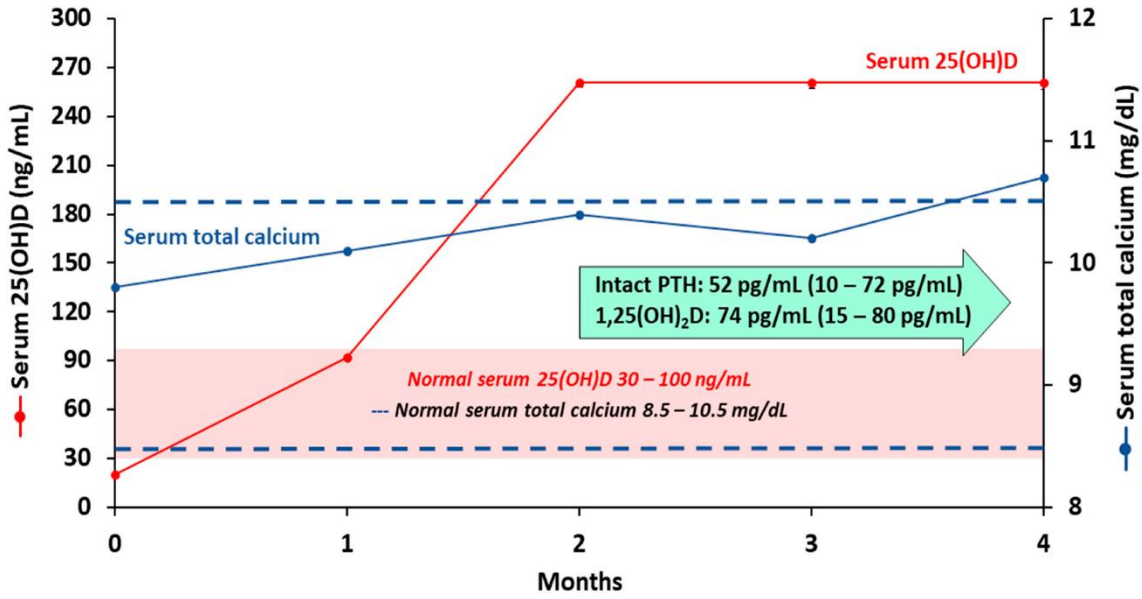
عولجت مريضة بالتصلب المتعدد (52 عاماً) بجرعة 40,000 وحدة دولية/يوم (1000 وحدة دولية/كغ/يوم) من فيتامين D3 لمدة خمس سنوات، مما أدى إلى تحسن أعراضها العصبية. ونُصحت بتجنب جميع المصادر الغذائية الغنية بالكالسيوم. كانت المستويات المصلية ل 25D(OH) لديها عند حوالي 250 نانوغرام/مل (625 نانومول/لتر)، بينما ارتفعت مستويات الكالسيوم الكلي في مصلها بشكل مؤقت بعد حوالي 12 شهراً من العلاج. كشف مراجعة نظامها الغذائي أنها كانت تتناول بعض الخضراوات المحتوية على كميات كبيرة من الكالسيوم.

وبعد استبعاد هذه المصادر، عاد الكالسيوم في المصل إلى المستويات الطبيعية وظل ضمن النطاق الطبيعي لمدة 5 سنوات. خلال السنة الأولى، كانت مستويات هرمون (PTH) في المصل عند الحد الأدنى الطبيعي، بينما تجاوزت مستويات 1,25(OH)2D)) المصلية النطاق الطبيعي. وبعد تعديل النظام الغذائي، عاد كلا المؤشرين إلى المستويات الطبيعية وظلا مستقرين ضمن النطاق الطبيعي (الشكل 3). لم يُلاحَظ فرط في كالسيوم البول أو حصوات كلوية أو تكلس كلوي.

يوضح الشكل 4 تغيرات مستويات الكالسيوم والهرمونات المنظمة للكالسيوم في مصل ذكر (32 عاماً) رفض العلاج التقليدي وتلقى 54,000 وحدة دولية/يوم من فيتامين D3، حيث تمكّن من رفع مستوى 25(OH)D في الدوران بسرعة والوصول إلى ثبات مستقر عند مستويات ≈250 نانوغرام/مل (625 نانومول/لتر) خلال شهرين، وقد حافظ على هذا المستوى لمدة 4 أشهر مع بقاء كل من هرمون PTH المَصلي و1,25(OH)2D المصلي وإفراز الكالسيوم في البول ضمن الحدود الطبيعية.



الشكل 3. المؤشرات الكيميائية الحيوية لامرأة مصابة بالتصلب المتعدد تبلغ من العمر 52 عامًا والتي تلقت 40000 وحدة دولية يوميًا من فيتامين د3 لمدة 5 سنوات.



الشكل 4. المؤشرات الكيميائية الحيوية لرجل مصاب بالتصلب المتعدد يبلغ من العمر 32 عامًا والذي تلقى 54000 وحدة دولية يوميًا من فيتامين د3 لمدة 4 أشهر.

4.5. أمراض الأمعاء الالتهابية:

من المعترف به على نطاق واسع أن مرضى أمراض الأمعاء الالتهابية (IBD) أكثر عُرضة لنقص فيتامين D، مما يعرضهم لخطر أعلى للإصابة بتلين العظام وهشاشة العظام والكسور المرضية. ويعزى ذلك إلى عدم قدرتهم على تكوين البنى الخطية (micelles) والكيلومكرون بكفاءة لامتصاص فيتامين D في القناة الهضمية [68]. لذا ينبغي فحص هؤلاء المرضى والتأكد من عدم إصابتهم بنقص فيتامين D ومعالجتهم بجرعات أعلى لتحقيق مستوى مصلي طبيعي لـ 25(OH)D لا يقل عن 30 نانوغرام/مل (75 نانومول/لتر). تشير أدلة إلى أن العلاقة بين مستويات فيتامين D وIBD قد تكون ثنائية الاتجاه. أظهرت بيانات من دراستين أن الأشخاص في المناطق ذات خطوط العرض المنخفضة لديهن خطر أقل للإصابة بـIBD مقارنة بمن في خطوط العرض الأعلى [69]. تدعم هذه الملاحظات دراسة أترابية شملت 72,719 امرأة، أظهرت النتائج أن ارتفاع مستويات 25(OH)D في المصل ارتبط بانخفاض خطر داء كرون (CD) بنسبة 46% وانخفاض خطر التهاب القولون التقرحي (UC) بنسبة 35% [70].

تتضمن الآلية الإمراضية لل IBD مزيجاً من خلل المناعة الفطرية والتكيفية، وضعف حاجز الخلايا الظهارية المعوية، واختلال توازن ميكروبيوم الأمعاء، مما يسبب اضطراباً التهابياً معوياً مزمناً متكرراً. يُعتقد أن CD يتطور بشكل رئيسي من خلال تحفيز TH1، في حين يرتبط UC بتحفيز TH2 [71]. كما تشارك خلايا TH17 في الاستجابة الالتهابية في كل من CD وUC. أفادت دراسات متعددة أن 1,25(OH)2D3 لا ينظم فقط نشاط الخلايا التائية عن طريق تعزيز Treg وتثبيط استجابات TH1 وTH17، بل يحافظ أيضاً على سلامة الحاجز المخاطي المعوي من خلال تعزيز التعبير عن بروتينات الوصلات الغشائية الظهارية وبروتينات التعرف على العوامل الممرضة داخل الخلايا، وتحفيز إنتاج المواد المضادة للبكتيريا مثل أنجيوجينين وكاتليسيدين وديفينسين بواسطة الخلايا الظهارية المعوية وخلايا بانيت والخلايا الليمفاوية داخل الظهارة [72].

"أظهر تحليل تلوي لـ 18 تجربة معشاة محكمة (RCT) أن تناول مكملات فيتامين D لدى مرضى أمراض الأمعاء الالتهابية (IBD) يرتبط بانخفاض معدل الانتكاس، مما يدعم الدور العلاجي لفيتامين D كعلاج مساعد لـ IBD [73].

بالإضافة لذلك أظهرت تجربة سريرية حديثة أن إعطاء 380,000 وحدة دولية من مكملات 25(OH)D فموياً لمرضى داء كرون (CD) يزيد من وفرة السلالات البكتيرية المفيدة [74]. وبينما تنتظر هذه الملاحظة تأكيداً من تجربة سريرية أكبر، فقد أظهرت تجربة معشاة محكمة أجريت على بالغين أصحاء يعانون من نقص فيتامين D وتلقوا 600 أو 4000 أو 10,000 وحدة دولية يومياً لمدة 6 أشهر تحسناً معتمداً على الجرعة في ميكروبيوم الأمعاء وزيادة السلالات المرتبطة بزيادة Treg وانخفاض الالتهاب [75]. وبالتالي، فإن تحسين مستويات فيتامين D لدى مرضى IBD مطلوب ليس فقط لتعديل الاستجابة المناعية بل أيضاً لتحسين ميكروبيوم الأمعاء.

باختصار، لا يستطيع مرضى IBD امتصاص فيتامين D بكفاءة، وبالتالي يحتاجون إلى جرعات مكملة أعلى بـ 2–3 مرات لتحقيق مستويات مصلية طبيعية من 25(OH)D. إن التكميل الكافي لفيتامين D في IBD لا يقتصر على تقليل خطر هشاشة العظام ولين العظام والكسور المرضية فحسب، بل يعتبر أيضاً عاملاً مناعياً مساعداً ثبت تحسينه لنشاط المرض.

5.5. التهاب المفاصل الروماتويدي:

أظهرت دراسات متعددة أن انخفاض مستويات 25(OH)D في المصل يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي (RA). حيث بيّنت ميرلينو وزملاؤها [76] في دراسة أترابية أن النساء اللواتي يتناولن فيتامين D بشكل دائم ينخفض خطر إصابتهن بالتهاب المفاصل الروماتويدي بنسبة 33% مقارنة بالنساء اللواتي لا يتناولن كمية كافية. كما أفادت بعض الدراسات بوجود ارتباط بين انخفاض مستويات 25(OH)D المصلية وزيادة نشاط المرض لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي [77]. ورغم إمكانية تفسير هذا الارتباط بمحدودية نشاط المرضى الخارجي وتعرضهم لأشعة الشمس، إلا أن فيتامين D ومستقلباته تملك نشاطاً علاجياً ضد التهاب المفاصل الروماتويدي بناءً على الفعالية المناعية لـ 1,25D2(OH) التي تثبط استجابات TH1 وTH17 وتعزز نشاط الخلايا التائية المنظمة (Treg) [78]. حيث يلعب الإفراط في التعبير عن TH1 وTH17 وضعف وظيفة Treg دوراً محورياً في تحفيز الالتهاب المزمن والتهاب المفاصل المتعدد المميز لالتهاب المفاصل الروماتويدي [79].

تتباين فعالية فيتامين D ومستقلباته كعلاج مساعد لالتهاب المفاصل الروماتويدي عبر التجارب السريرية. فقد أظهر جوبيناث وزملاؤه [80] في تجربة معشاة محكمة (RCT) أن إعطاء 500 وحدة دولية يومياً من فيتامين D3 مع الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) والكالسيوم لمرضى التهاب المفاصل الروماتويدي أدى إلى تخفيف الألم بشكل أكبر مقارنة بمن تلقوا DMARDs والكالسيوم فقط. بينما لاحظت دراسة أخرى لـ لي وزملاؤه [81] انخفاضاً ملحوظاً في عدد المفاصل المتورمة وتحسناً في مؤشر نشاط المرض (Health Assessment Questionnaire) لدى متلقي oxa−1,25(OH)2D−22 ومتلقي 1,25(OH)2D مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي.

6.5. السُّل:

في أوائل القرن العشرين، لاحظ فينسن أن التعرض لأشعة الشمس يحسّن بشكل كبير حالات السل الجلدي (الذئبة السِّلِّية) وحصل على جائزة نوبل عام 1903 لاكتشافه، مما أدى إلى استخدام المصابيح الشمسية كعلاج فعّال للسل. لا يزال السل حتى اليوم مشكلة صحية كبرى وهو سبب رئيسي للاعتلال والوفيات في العديد من البلدان النامية [82]. يُعرَّف السل بأنه الحالة التي يستجيب فيها الجهاز المناعي للمضيف بتكوين أورام حبيبية لاحتواء المتفطّرة السِّلِّية من أجل السيطرة على تكاثرها، وعندما تفشل هذه الأورام في الحدّ من التكاثر البكتيري يصبح المرضى مصابين ويُشخَّصون بالسل النشط [83]. يلعب فيتامين D دوراً أساسياً في مكافحة عدوى السل؛ حيث تنتج البالعات الكبيرة والخلايا الوحيدة المُفعَّلة استجابةً لوجود المستضدات 1,25(OH)2D الذي يحفّز بدوره إنتاج كاثليسيدين (وهو ببتيد مضاد للبكتيريا مسؤول عن قتل العوامل الممرضة مثل المتفطّرة السِّلِّية).

أفادت دراسات متعددة بانخفاض مستويات 25(OH)D المصلية لدى مرضى السل النشط، حيث أظهرت دراسة حالة–شاهد متداخلة لأيبانا وزملاؤه أن الأفراد ذوي المستويات المنخفضة من 25(OH)D في المصل زادت احتمالات إصابتهم بالسل النشط بنسبة 63%. وأكد تحليل تلوي لاحق لنفس الفريق شمل بيانات من سبع دراسات وجود احتمالات أعلى بنسبة 48% للإصابة بالسل لدى مجموعة نقص فيتامين D [84].

يُعتقد أن العلاقة بين نقص فيتامين D والسل ثنائية الاتجاه؛ ففي حالات الالتهاب الحبيبي الواضح، تؤدي الزيادة في 2D1,25(OH) المنتَجة من البالعات والخلايا الوحيدة إلى زيادة التعبير عن إنزيم CYP24A1 (المشفر لأنزيم 25–هيدروكسي فيتامين D–24–هيدروكسيلاز) الذي يحوّل بدوره D25(OH) و2D1,25(OH) إلى أحماض كربوكسيلية غير نشطة تذوب في الماء [85]. بالإضافة لذلك، قد تتأثر مستويات D25(OH) المصلية بالأدوية المضادة للسل وبعض العلاجات المتزامنة مثل الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية المستخدمة لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشرية [86]. ومن ناحية أخرى، قد يُعزى هذا الارتفاع إلى عدم كفاية كمية D25(OH) اللازمة للتحول إلى 2D1,25(OH) لتحفيز الاستجابة المناعية الحبيبية ضد الكائنات الغازية.

حتى الآن، تبقى فعالية مكملات فيتامين D كعلاج مساعد للسل غير واضحة؛ حيث أظهرت بعض التجارب المعشاة المحكمة (RCTs) تأثيراً إيجابياً على النتائج العلاجية مثل معدل تحويل المسحة ومعدل تحويل المزرعة والوقت اللازم لتحويل مزرعة البلغم وتحسن النتائج السريرية والإشعاعية [87].

خلاصة القول، يعد فيتامين D ضرورياً للاستجابة الالتهابية ضد السل، ويرتبط نقصه بزيادة خطر الإصابة بعدوى السل النشط، لكن ما زال دور فيتامين D في تحسين النتائج العلاجية للسل بحاجةٍ إلى توضيحٍ بسبب التباين في نتائج التجارب السريرية.

7.5. الإنتان:

الإنتان – وهو استجابة التهابية جهازية للمضيف ضد عامل ممرض – يمثل سبباً رئيسياً للوفيات بين المرضى في وحدات العناية المركزة [88]. أفادت دراسات رصدية متعددة بالارتباط بين انخفاض مستويات D25(OH) المصلية وحدوث الإنتان، فضلاً عن زيادة الاعتلال والوفيات وإطالة مدة البقاء في العناية المركزة لدى المرضى المصابين بالإنتان [89]. يمكن تفسير هذه العلاقة بتأثيرات 2D1,25(OH) التي تمنع الإفراط في إفراز السيتوكينات الالتهابية وتعزز الاستجابات المضادة للبكتيريا من خلال تحفيز المناعة الفطرية. إضافةً لذلك، يُمكن لفيتامين D3 ومستقلباته ممارسة تأثيرات لا جينية على الخلايا البطانية لمنع التسرب الوعائي، مما قد ينقذ الأرواح في حالة الصدمة الإنتانية [90].

كما قد تنتج المستويات المنخفضة من 25(OH)D في الإنتان عن تسرب بروتين ربط فيتامين D خارج الأوعية وزيادة نشاط أنزيم 25-هيدروكسي فيتامين 24-D-هيدروكسيلاز بسبب الالتهاب الجهازي.

أجريت عدة تجارب معشاة محكمة (RCTs) لبحث تأثير فيتامين D على النتائج السريرية والكيميائية الحيوية لدى مرضى الإنتان. في تجربة أولية، أدى إعطاء جرعة فموية وحيدة 400,000 وحدة دولية من فيتامين D3 لمرضى الإنتان مقارنةً بالدواء الوهمي إلى زيادة كاثليسيدين المصل [91]. بينما لم يُلاحظ نفس التأثير عند إعطاء 2 ميكروغرام وريدي من 2D31,25(OH) لمرضى الإنتان الشديد أو الصدمة الإنتانية [92]. أظهرت تجربة معشاة محكمة شملت 475 مريضاً يعانون من نقص فيتامين D (مستوى 2025> D(OH) نانوغرام/مل / 50 نانومول/لتر) أن إعطاء 540,000 وحدة دولية فموياً من فيتامين D3 متبوعة بجرعات شهرية 90,000 وحدة دولية لمدة 5 أشهر أدى إلى انخفاض وفيات المستشفيات ضمن مجموعة فرعية من 200 مريض يعانون من نقص حاد [93]. وفي تحليل لاحق بعد استبعاد المرضى الذين توفوا أو خرجوا خلال 7 أيام من بدء الدراسة، ارتبط العلاج التكميلي بفيتامين D بانخفاض الوفيات 410 مريضاً المتبقين [94]. بينما لاحظت دراسة أولية شملت 31 مريضاً يعانون من نقص فيتامين D والخاضعين للتهوية الآلية أن الجرعة الفموية الوحيدة 500,000 أو 250,000 وحدة دولية من فيتامين D3 خفضت مدة البقاء بالمستشفى مقارنةً بالدواء الوهمي [95].

"يمكن الاستنتاج بناءً على الأدلة الحالية أن المرضى المصابين بالإنتان معرضون لخطر مرتفع جدًا للإصابة بنقص فيتامين د، وبالتالي ينبغي فحصهم وعلاجهم. بل في الواقع، أظهرت بعض الدراسات فوائد محتملة لمكملات الفيتامين على النتائج السريرية خلال فترة الاستشفاء لهذه الفئة من المرضى.

8.5. العدوى الفيروسية التنفسية وكوفيد-19:

من المعروف أن تفشي عدوى الإنفلونزا دوريٌ ويحدث عادةً في الشتاء في خطوط العرض العليا، لكنه عشوائي على مدار العام في المناطق الاستوائية. أحد التفسيرات المقترحة هو أن التفشي الموسمي قد يعود إلى التباين الموسمي في مستويات 25(OH)D التي تصل إلى أدنى مستوياتها شتاءً [96]. وقد دعمت عدة دراسات هذه الفرضية حيث أبلغت عن ارتباط بين انخفاض مستوى مصل 25(OH)D وحدوث عدوى الجهاز التنفسي وشدتها لدى الأطفال والبالغين [97].

أظهرت دراسة أترابية أجريت على بالغين أصحاء في منطقة نيو إنجلاند انخفاضاً بمقدار الضعف في خطر الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي الحادة (ARI) لدى الأشخاص الذين كانت مستويات 25D(OH) في مصلهم 38 نانوغرام/مل (95 نانومول/لتر) أو أعلى. فيما وجدت دراسة حالات–شواهد على أطفال دون الثانية أن الأطفال الذين تطلبت حالتهم دخول المستشفى بسبب ARI كانت احتمالات إصابتهم بنقص فيتامين د أعلى بمقدار 1.7 ضعف مقارنةً بمن يعانون من حالة خفيفة من ARI [98]. وهذا يُشير إلى التأثيرات الوقائية للمستوى الكافي من فيتامين د ضد العدوى الفيروسية التنفسية.

تخترق الفيروسات التنفسية الظهارة التنفسية عبر مستقبلات الدخول الخاصة، حيث تسبب تلفاً في الخلايا والأنسجة وتُحفز الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية، مما يؤدي إلى التهاب مجرى الهواء، وفي الحالات الشديدة إلى إنتان مهدد للحياة أو متلازمة الضائقة التنفسية الحادة [99]. يمتلك 2D1,25(OH) فعالية مضادة للفيروسات ويُعدّل الاستجابة الالتهابية للعدوى الفيروسية عبر تحفيز إفراز الكاثليسيدين، وتنظيم التعبير عن مستقبلات تول–لايك (toll–like receptor) ووظيفة الخلايا القاتلة الطبيعية (NK cells)، وكبح الإفراط في التعبير عن السيتوكينات المحفزة للالتهاب [100]. وأظهر تحليل تلوي حديث لـ 25 تجربة معشاة محكمة أن مكملات فيتامين D2 أو D3 يمكن أن تحمي من تطور عدوى الجهاز التنفسي الحادة مقارنةً بالدواء الوهمي [101].

يشير ارتفاع جائحة كوفيد–19، والمعدل غير المتناسب للإصابة والاعتلال والوفيات بين الأمريكيين من أصل أفريقي والأفراد المصابين بالسمنة، إلى التأثير المحتمل لفيتامين د على استجابة الشخص وقابليته للعدوى، إذ من المعروف أن المصابين بالسمنة والأفراد ذوي البشرة السمراء معرضون بشكل أكبر لخطر نقص فيتامين د [102]. بخلاف التأثيرات المناعية المضادة للفيروسات، يعمل 2D1,25(OH) تحديداً كمُعدِّل لمسار الرينين–أنجيوتنسين ويُخفض التعبير عن الإنزيم المحول للأنجيوتنسين–2 (ACE2)، الذي يعمل كمستقبل للخلايا المضيفة والذي يسهل عدوى فيروس SARS–CoV–2 [103]. لذا يُقترح أن مكملات فيتامين د قد تُقلل من خطر الإصابة بكوفيد–19 وحدتها [104]. يُنصح بالحفاظ على تناول كافٍ من فيتامين د لكي يكون المستوى المصلي لل 25D(OH) (40–60 نانوغرام/مل) (100–150 نانومول/لتر) لتقليل خطر الإصابة بكوفيد–19 وحدة الإصابة.

ومن الموثق جيداً أن حوالي 40% من الأطفال والبالغين عالمياً لديهم مستويات 25(OH)D <20 نانوغرام/مل (50 نانومول/لتر)، ونحو 60% <30 نانوغرام/مل (75 نانومول/لتر) [105,106]. وبالتالي، فمن المرجح أن المرضى المراجعين للمستشفى المصابين بكوفيد-19 يعانون من نقص أو عدم كفاية فيتامين د.

لذا من المعقول اعتماد فيتامين د كمعيار رعاية من خلال إعطاء جرعة وحيدة لا تقل عن 50,000 وحدة دولية لجميع مرضى كوفيد-19 بأسرع وقت بعد دخول المستشفى. أما المرضى على أجهزة التنفس الصناعي والذين يتم تغذيتهم عبر أنبوب المعدة (G-tube)، فيجب علاجهم بالشكل السائل من فيتامين د. يُعد 'دريسدول' (Drisdol) تركيبة سائلة من فيتامين D2 للأطفال تحتوي على 8000 وحدة دولية/مل، ويمكن إعطاؤه يومياً لهؤلاء المرضى لعلاج نقص فيتامين د.

6. فيتامين د وعوامل خطر أمراض القلب والأوعية الدموية:

1.6. ارتفاع ضغط الدم الشرياني:

ارتبط نقص فيتامين د بمستويات أعلى من ضغط الدم، كما أظهرت معظم الدراسات، فضلاً عن تحليلات الدراسات الرصدية [107]. ورغم أن هذه البيانات الرصدية تدعم وجود ارتباط بين مستويات فيتامين د وضغط الدم، يجب الاعتراف بأنه لا يمكن استبعاد تأثير العوامل الأخرى المؤثرة على ضغط الدم. تشمل الآليات المحتملة لهذا الارتباط بين فيتامين د وضغط الدم العلاقة العكسية بين مستويات فيتامين د ونشاط نظام الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون (RAAS)، وتأثر وظيفة البطانة الوعائية، والوقاية من فرط نشاط الغدة الدرق الثانوي [108]. وفي هذا السياق، تجدر الإشارة إلى أن ارتفاع مستويات هرمون الغدة الجار درقية (PTH) هو سمة مميزة لنقص فيتامين د، وهو معروف بارتباطه بتضخم عضلة القلب وارتفاع مستويات ضغط الدم [109]. بالإضافة لذلك، تشير أدلة متزايدة إلى أن التفاعل بين فيتامين د وهرمون الغدة الجار درقية والألدوستيرون يتوسط الضرر القلبي الوعائي بشكل مستقل عن نظام RAAS [110]. أجرى كونوتسور وزملاؤه تحليل تَلوّي كبير لتقييم ارتباط المستويات الأساسية لفيتامين د بخطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم. وشمل التحليل 11 دراسة، تضمنت 283,537 مشاركاً و55,816 حالة إصابة بارتفاع ضغط الدم، بمتوسط متابعة 9 سنوات [111].

وأفاد الباحثون بوجود ارتباط عكسي ذي دلالة إحصائية بين مستويات فيتامين د في المصل وخطر حدوث ارتفاع ضغط الدم. وعند تقييم استجابة الجرعة في خمس دراسات وجد أن خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم انخفض بنسبة 12% لكل زيادة 10 نانوغرام/مل في مستويات 25(OH)D [112]. ورغم أن هذا التحليل التلوي يُعد الأكبر حتى الآن ويقدم أدلة قوية على العلاقة بين فيتامين د وضغط الدم (BP)، إلا أن البيانات حول السببية لا تزال غير كافية وتتطلب مزيداً من التجارب المعشاة المحكمة (RCTs).

أُجريت عدة تجارب معشاة محكمة (RCTs) لتقييم تأثير فيتامين د على مستويات ضغط الدم (BP) في مجموعات سكانية متنوعة [113]. أجرى لارسن وزملاؤه تجربة معشاة محكمة على 130 مريضاً مصاباً بارتفاع ضغط الدم، تلقوا مكملات من فيتامين د بجرعة 3000 وحدة دولية أو دواءً وهمياً (placebo) على مدى 20 أسبوعاً خلال فصل الشتاء في الدنمارك. ووجدوا انخفاضاً في ضغط الدم ومن المثير للاهتمام، أنه عند تحليل المرضى الذين يعانون فقط من قصور فيتامين د (25(OH)D < 3225 نانوغرام/مل)، انخفضت مستويات ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بشكل ملحوظ في مجموعة العلاج مقارنةً بالدواء الوهمي. هذا التأثير في المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم ونقص فيتامين د لوحظ أيضاً في دراسة فورمان وزملاؤه، الذين أجروا تجربة معشاة محكمة على أمريكيين من أصل أفريقي، المعروفين بكونهم عرضة لخطر مرتفع جداً للإصابة بنقص فيتامين د وارتفاع ضغط الدم. وشملت الدراسة 283 مشاركاً تم توزيعهم على مجموعات تلقت إما 1000 أو 2000 أو 4000 وحدة دولية من فيتامين د أو دواءً وهمياً على مدى ثلاثة أشهر. تمكن الباحثون من إثبات أن تناول مكملات فيتامين د في عينة غير مختارة من السود أدى إلى انخفاض قدره 0.2 ملم زئبق في ضغط الدم الانقباضي مقابل كل زيادة 1 نانوغرام/مل في مستويات فيتامين د خلال ثلاثة أشهر [114]. تشير هذه النتائج إلى وجود تأثير لفيتامين د على ضغط الدم، خاصةً لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم مع قصور/نقص فيتامين د.

2.6. البدانة:

ترتبط البدانة ارتباطاً وثيقاً بنقص فيتامين د [115]. وُضعت فرضية سابقة تشير إلى أن هذا قد يعود إلى انتقال فيتامين د إلى الأنسجة الدهنية، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات 25(OH)D في الدم [116].

فيما افترض آخرون وجود علاقة سببية لنقص فيتامين د تؤدي إلى البدانة [117]. لحل هذا السؤال البحثي، أجرى فيماليسواران وزملاؤه دراسة مندلية ثنائية الاتجاه (Mendelian Randomization) وأظهروا علاقة سببية أحادية الاتجاه، تشير إلى أن البدانة تؤدي إلى انخفاض مستويات فيتامين د وليس العكس. ضمت تلك الدراسة 21 مجموعة شملت 42,024 مريضاً. حلل الباحثون 12 تعدداً شكلية للنوكليوتيدات المفردة (SNPs) مرتبطة بمؤشر كتلة الجسم (BMI)، وأربع تعددات شكلية نموذجية مرتبطة بفيتامين د لإجراء هذه الدراسة المندلية ثنائية الاتجاه. تمكنوا من إظهار أن كل زيادة بمقدار وحدة واحدة في BMI ارتبطت بانخفاض 1.15% في مستويات 25(OH)D. واستنتج المؤلفون أنه يمكن اعتبار البدانة عامل خطر سببي لنقص فيتامين د، مسؤولة عن حوالي ثلث حالات نقص فيتامين د [118]. تشير هذه النتائج إلى أن الرابط بين البدانة ونقص فيتامين د يُدفع فقط بحقيقة أن ارتفاع BMI يخفض مستويات 25(OH)D. في المقابل، لا يبدو أن هناك تأثيراً كبيراً لمستويات فيتامين د على البدانة. بينما تُعد هذه النتائج مهمة لفهمنا للعلاقة السببية بين فيتامين د والبدانة.

3.6. استقلاب الغلوكوز وداء السكري من النوع 2:

ارتبطت المستويات المنخفضة من فيتامين د في الدراسات الرصدية بشكل كبير باضطرابات استقلاب الغلوكوز وزيادة خطر الإصابة بالسكري مستقبلاً. يجب أيضاً مراعاة أن نقص فيتامين د لدى مرضى السكري قد يكون جزئياً نتيجةً لانخفاض النشاط البدني وما يتبعه من بدانة، بالإضافة إلى محدودية التعرّض للشمس. لذا لا يمكن استبعاد تأثير العوامل الأخرى بسبب الارتباط الوثيق بين البدانة ونقص فيتامين د وعدم تحمل الغلوكوز [119]. من ناحية أخرى، يجب أن نأخذ في الاعتبار احتمالية وجود سببيّة عكسية، نظراً لوجود بيانات تشير إلى أن الالتهاب قد يخفض مستويات 25(OH)D [120]. مع ذلك، هناك عدة آليات محتملة قد تفسر ارتباط نقص فيتامين د باضطرابات استتباب الغلوكوز وداء السكري. يُعبَّر عن مستقبلات فيتامين د (VDR) وإنزيم 1-ألفا هيدروكسيليز في خلايا بيتا البنكرياسية، مما يشير إلى دور محتمل لفيتامين د في وظيفة خلايا بيتا [121]. كما وُضعت فرضية أن الكالسيوم – المهم لتخليق وإفراز الإنسولين – قد يلعب دوراً نظراً لأن فيتامين د ينظّمه بشكل رئيسي. آلية أخرى محتملة هي تحفيز الأوستيوكالسين بواسطة فيتامين د، مما قد يحسّن حساسية الإنسولين [122].

من جهة أخرى، فشلت التجارب المعشاة في إظهار فوائد واضحة لمكملات فيتامين د لتحسين غلوكوز الدم أو مقاومة الإنسولين [123]. بالتالي، ورغم أن بعض البيانات الأولية اقترحت تأثيراً هاماً لفيتامين د على استتباب الغلوكوز، إلا أن الأدبيات العلمية الحالية لا تدعم فكرة أن مكملات فيتامين د مفيدة للوقاية من داء السكري و/أو علاجه. ومع ذلك، هناك حاجة ملحة لمزيد من التجارب المعشاة المحكمة قبل استخلاص استنتاجات نهائية حول العلاقة بين فيتامين د والسكري.

4.6. أمراض الكلى المزمنة (CKD):

تكون مستويات فيتامين د في حال وجود أمراض الكلى المزمنة (CKD) أقل بشكل ملحوظ مقارنة بعموم السكان. على سبيل المثال، لوحظ نقص فيتامين د (قيم < 20 نانوغرام/مل) لدى أكثر من 70% من مرضى الغسيل الكلوي [124]. قد يعود هذا الأمر إلى انخفاض التعرّض للشمس بسبب تأثير المرض الكلوي، كما يُقترح ضعف تخليق فيتامين د في الجلد لدى هؤلاء المرضى. أظهرت عدة دراسات وبائية ارتباط مستويات (OH)D25 المنخفضة بالبيلة الألبومينية و/أو تقدم القصور الكلوي. بالإضافة لذلك، تم تحديد نقص فيتامين د كعامل خطر مستقل للوفيات الأعلى لدى مرضى CKD، والتي تُعزى بشكل رئيسي للوفيات القلبية الوعائية [125]. إلى جانب انخفاض (OH)D25، ارتبط انخفاض (OH)2D1,25 أيضاً بارتفاع معدلات الوفيات في معظم الدراسات التي تابعت مرضى CKD [126]. يحظى فيتامين د باهتمام خاص في مجال أمراض الكلى بسبب تأثيره المعروف في خفض مستويات هرمون PTH، وهو ذو أهمية سريرية عالية نظراً لكون PTH نفسه عامل خطر قلبي وعائي مستقل [127]، وشيوع فرط نشاط الغدة الدرقية الثانوي لدى مرضى CKD. يتحقق هذا التأثير العلاجي باستخدام مكملات فيتامين د النشطة ((OH)2D1,25) والطبيعية ((OH)D25)[128]. في تقييم دور العلاج بفيتامين د النشط لمرضى CKD، أجرى دورانتون وزملاؤه مراجعة منهجية وتحليل تَلوّي لـ 7 دراسات مستقبلية و7 رصدية بأثر رجعي على مرضى CKD عولجوا بـ(OH)2D1,25 أو نظائر مختلفة لفيتامين د النشط. وجد الباحثون انخفاضاً كبيراً في الوفيات الإجمالية وانخفاضاً بنسبة 37% في الوفيات القلبية الوعائية لدى المرضى المعالجين بالشكل الفعال من فيتامين د [129].

5.6. خلل البطانة الوعائية/تصلب الشرايين:

بما أن مستقبلات فيتامين د (VDR) يعبَّر عنها أيضاً في الأوعية الدموية، فمن المنطقي افتراض أن فيتامين د قد يحمي من الأمراض الوعائية بما في ذلك تصلب الشرايين وخلل البطانة الوعائية [130]. وفقاً للدراسات التجريبية، هناك بعض التأثيرات الواقية للأوعية الدموية المفترضة لفيتامين د عبر زيادة إنتاج أكسيد النيتريك (NO)، أو تثبيط تحول البالعات إلى خلايا رغوية، أو تقليل التعبير عن جزيئات الالتصاق في الخلايا البطانية [131]. يتوافق هذه النتائج مع تقارير من الدراسات الرصدية المقطعية التي أظهرت أن انخفاض مستويات فيتامين د يرتبط بخلل البطانة الوعائية وزيادة تصلب الشرايين [132]. البيانات السريرية من التجارب المعشاة المحكمة (RCTs) حول تأثيرات فيتامين د على الأمراض الوعائية. ومع ذلك، نُشرت نتائج واعدة حول فيتامين د ووظيفة البطانة الوعائية، حيث أظهرت بعض التجارب المعشاة المحكمة أن فيتامين د قد يحسن وظيفة البطانة الوعائية [133].

6.6. الدراسات الرصدية حول فيتامين د والأحداث القلبية الوعائية:

في عام 1981، اكتشف سكراغ علاقة عكسية بين وفيات القلب والأوعية الدموية والإشعاع فوق البنفسجي ب ومنذ ذلك الحين، أشارت العديد من الدراسات الرصدية المنشورة إلى ارتباط انخفاض مستويات فيتامين د بزيادة حدوث الأحداث القلبية الوعائية والوفيات [134]. حتى مرض الشريان التاجي ارتبط بانخفاض مستويات فيتامين د لدى مرضى السكري من النوع 2، كما لوحظ في دراسة رصدية حديثة [135]. ارتبط نقص فيتامين د بزيادة خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب (MI)، كما وُثِّقت علاقة عكسية كبيرة بين مستويات 25(OH)D و9–MMP وهو مؤشر إعادة تشكيل عضلة القلب بعد الاحتشاء الحاد [136]. يبدو أيضاً أن مستويات فيتامين د تتنبأ بخطر الأحداث الضارة بعد الأحداث القلبية الحادة وجراحات القلب، مما يشير إلى ارتفاع الخطر لدى المرضى ذوي المستويات المنخفضة، كما أفادت منشورات حديثة [137]. تشير بيانات الدراسات الرصدية إلى أن انخفاض مستويات فيتامين د يعتبر عامل خطر لحدوث السكتات الدماغية. أظهر تشودري وزملاؤه في تحليل تلوي لـ 7 دراسات شملت 47,809 شخص و926 شخصاً مصاب بمشاكل قلبية وعائية أن خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدماغية كان أقل بشكل ملحوظ لدى الأشخاص ذوي مستويات 25(OH)D العالية مقارنةً بمن يعانون نقصاً [138].

في التحليل التلوي الأكبر حالياً حول مستويات 25(OH)D المنتشرة وخطر الأمراض القلبية الوعائية (CVD)، أظهر وانغ وزملاؤه أن الأشخاص الذين لديهم مستويات متدنية من فيتامين د لديهم خطر أعلى بنسبة 52% لإصابة بالأمراض القلبية الوعائية الإجمالية مقارنة بالمستويات الأعلى من تركيز 25(OH)D. شملت الدراسة 19 بحثاً تضمنت 65,994 مريضاً و6,123 حالة أمراض قلبية وعائية. [139]. لا يمكن استبعاد العوامل الأخرى مثل التقدم في العمر أو ارتفاع معدل البدانة، وكذلك هرمون PTH والرينين والكالسيوم والفوسفور .[140]

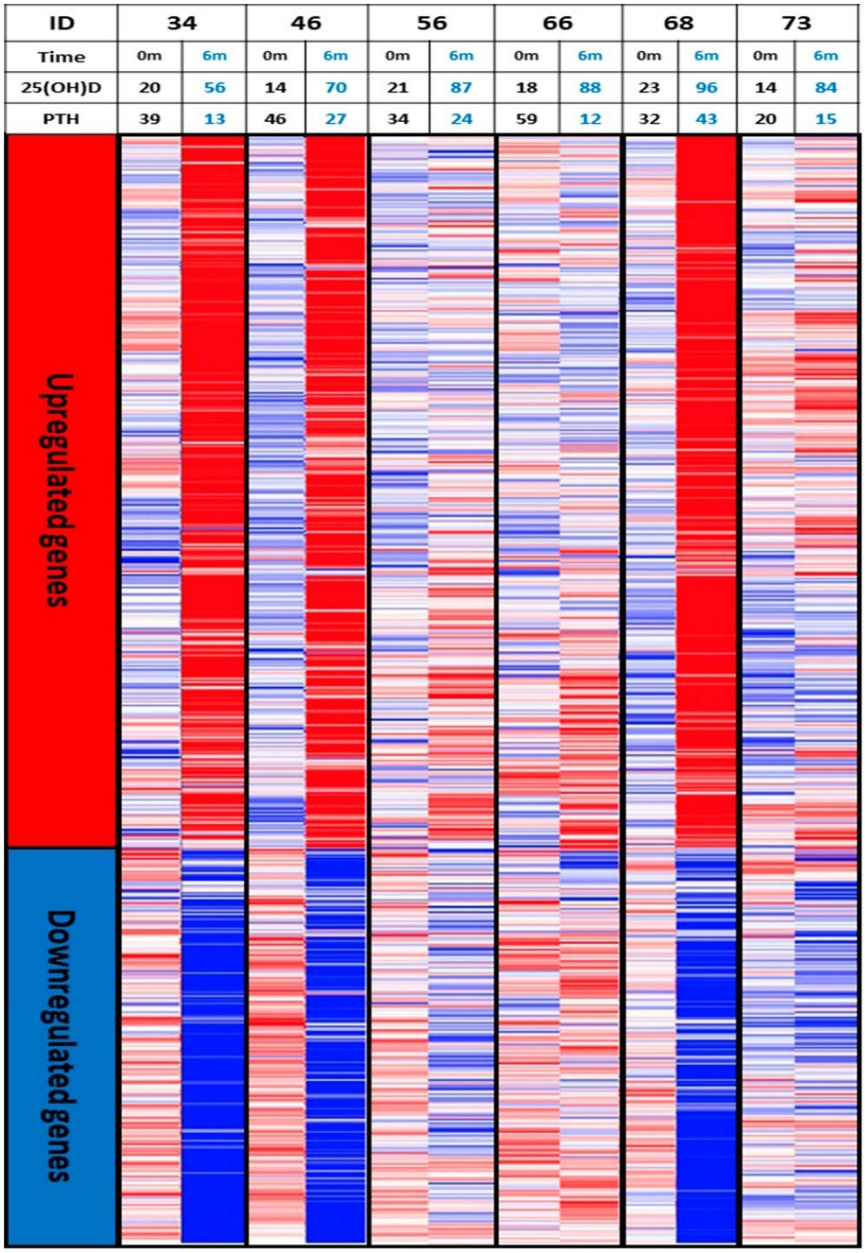
9. مفهوم الاستجابة الفردية لفيتامين د:

على الرغم من البيانات التجريبية الواعدة الدالة على التأثيرات المناعية لفيتامين د المدعومة بالارتباط الملاحظ بين انخفاض مستوى مصل 25(OH)D وأمراض مناعية متعددة، إلا أن هناك تبايناً ملحوظاً في نتائج التجارب السريرية لتحديد تأثير فيتامين د في علاج والوقاية من معظم الاضطرابات. يمكن تفسير ذلك بفروق في الجرعة، والشكل (فيتامين د أو 1,25D2(OH)، وطريقة الإعطاء (فموي، حقني)، وخصائص المرضى بما فيها المستويات الأساسية لـ 25(OH)D، وقياس النتائج.

ومن المهم معرفة أن بعض الأفراد قد يستفيدون من فيتامين د أكثر أو أقل من غيرهم حيث وُثق وجود اختلافات فردية عالية في التعبير الجيني الواسع في الخلايا الوحيدة النواة الدموية الطرفية (PBMCs) استجابةً لمكملات فيتامين د [141]. أعطى كارلبرغ وزملاؤه 3200 وحدة دولية يومياً من فيتامين D3 لـ 71 مريضاً في مرحلة ما قبل السكري لمدة 5 أشهر ووجدوا تغيرات قوية في التعبير الجيني الكلي في خلايا PBMCs فقط في نحو نصف الأفراد [142]. في تجربة سريرية أحدث لشيرفاني [143]، أظهر بالغون أصحاء يعانون نقص فيتامين د وتلقوا نفس جرعة فيتامين د ورفعوا مستويات 25(OH)D في دمهم إلى نفس الدرجة اختلافات واضحة في مستوى التعبير عن الجينات نفسها.

يوضح الشكل 5 هذا بشكل لافت حيث يُظهر أن 60% من البالغين الأصحاء الذين يعانون نقص فيتامين (د) وتلقوا 10,000 وحدة دولية يومياً لمدة 6 أشهر أظهروا استجابة قوية في التعبير الجيني مقارنةً بالـ 40% الآخرين الذين أظهروا استجابات أقل على الرغم من أن هؤلاء الأفراد رفعوا مستويات 25(OH)D في دمهم إلى النطاق نفسه (60–90 نانوغرام/مل) (150–225 نانومول/لتر).

بالإضافة إلى ذلك، لوحظت أنماط مختلفة للملف الاستقلابي المصلي أيضاً بين الأفراد ذوي الاستجابات القوية والاستجابات الأقل [144].

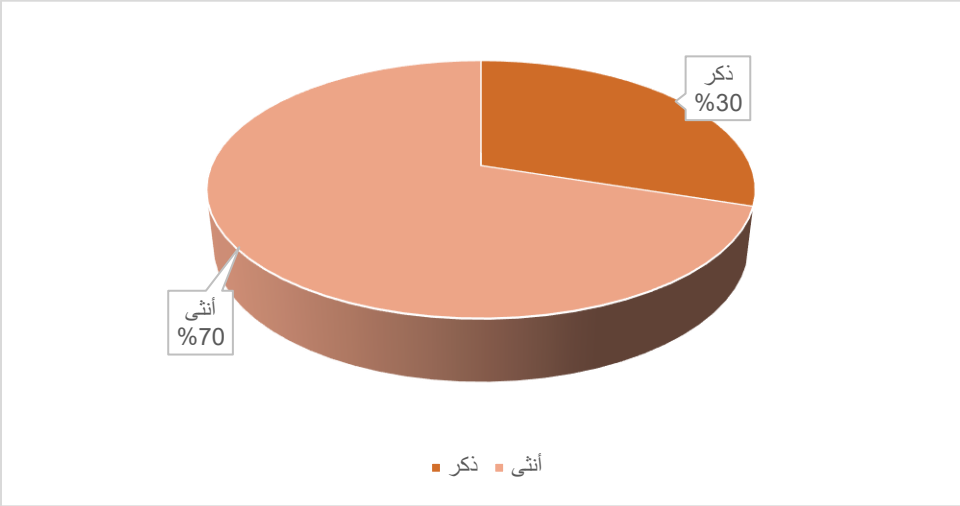


الشكل5. الجينات المستجيبة لفيتامين د، والتي تباينت بين مجموعة الدراسة.

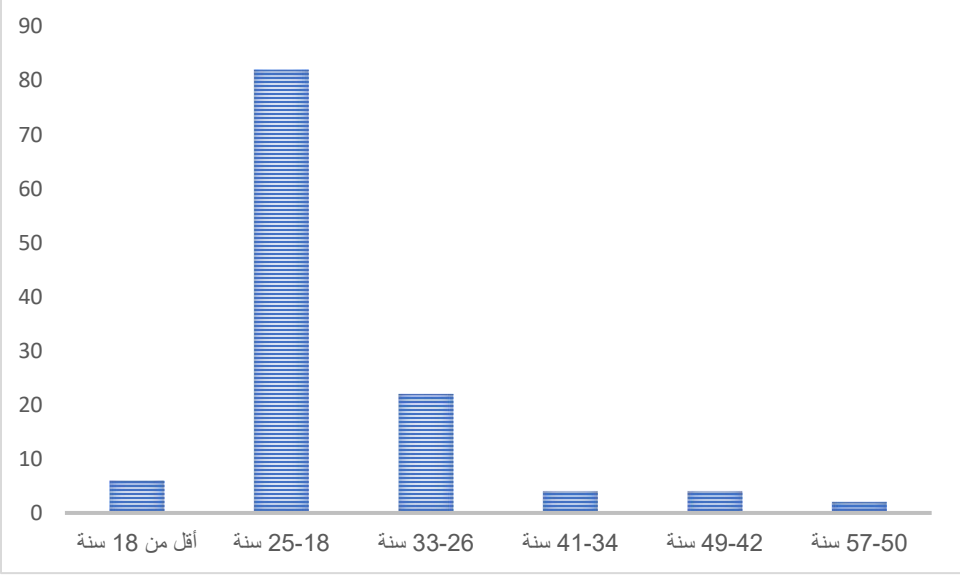
الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة فوائد Vit D في علاج العديد من الأمراض ومدى وعي المجتمع بأهميته. ومدى اهتمام الأشخاص بقياس ومعرفة مستويات فيتامين د وهل يتم استخدامه لتحسين الصحة والمناعة أو كعلاج مساعد في العديد من الأمراض، بلغ عدد المشاركين 120 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

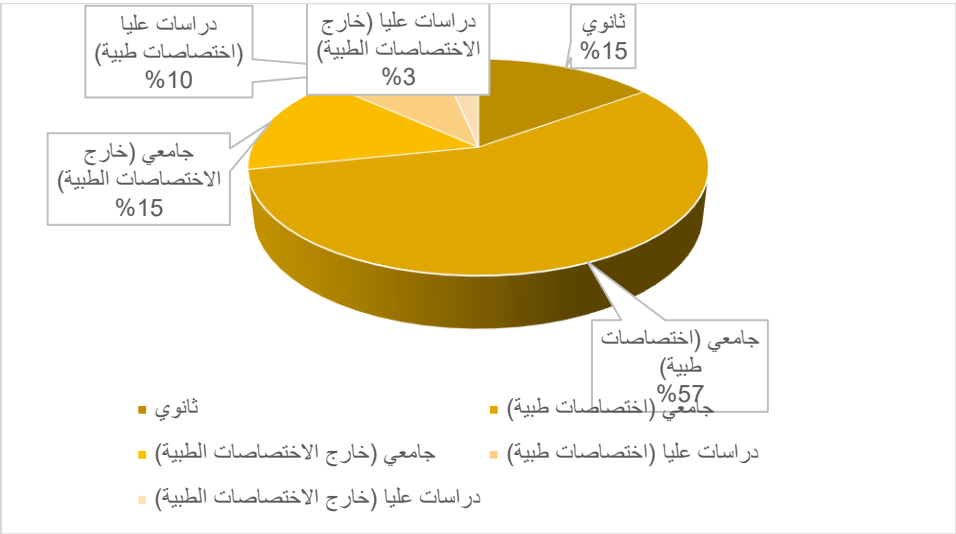
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



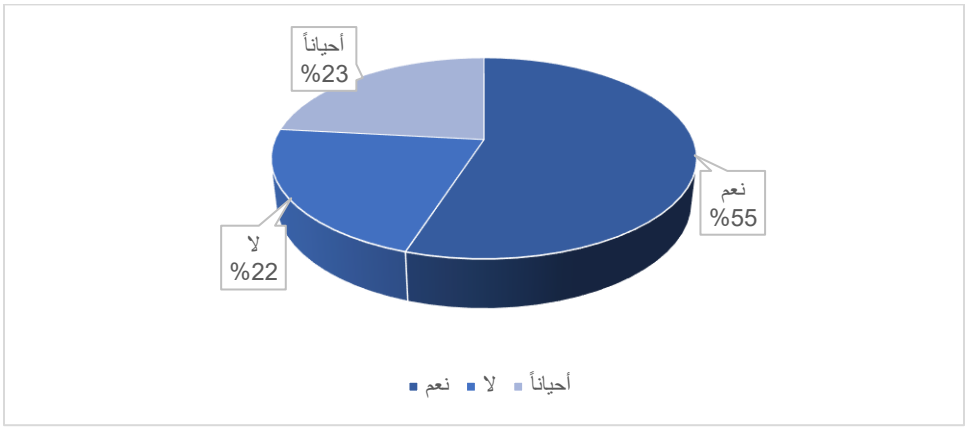
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



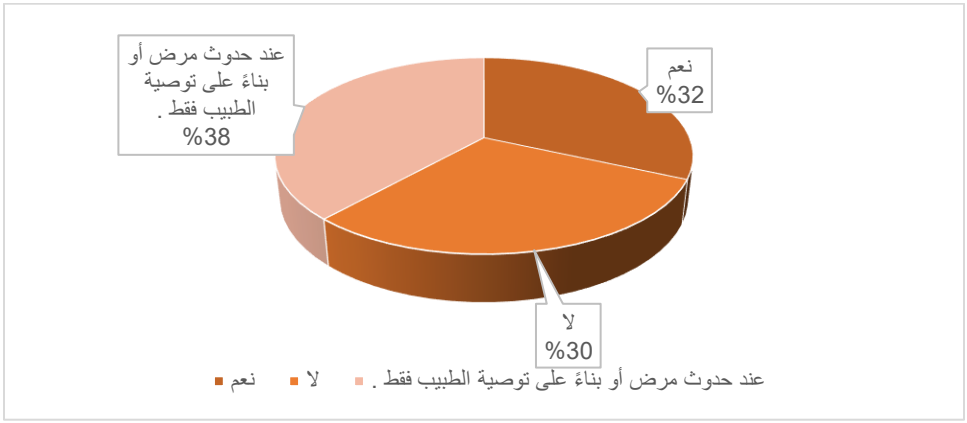
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



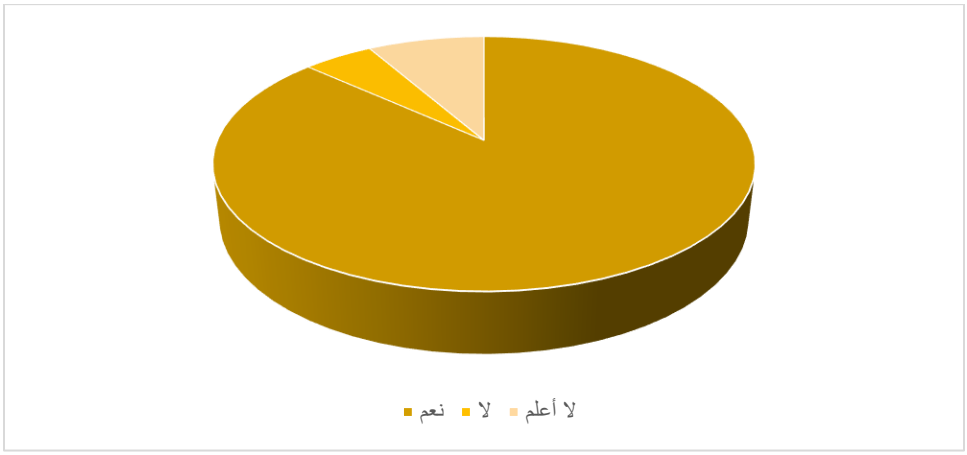
4. هل تقوم بتناول فيتامين D من أجل تحسين صحتك؟



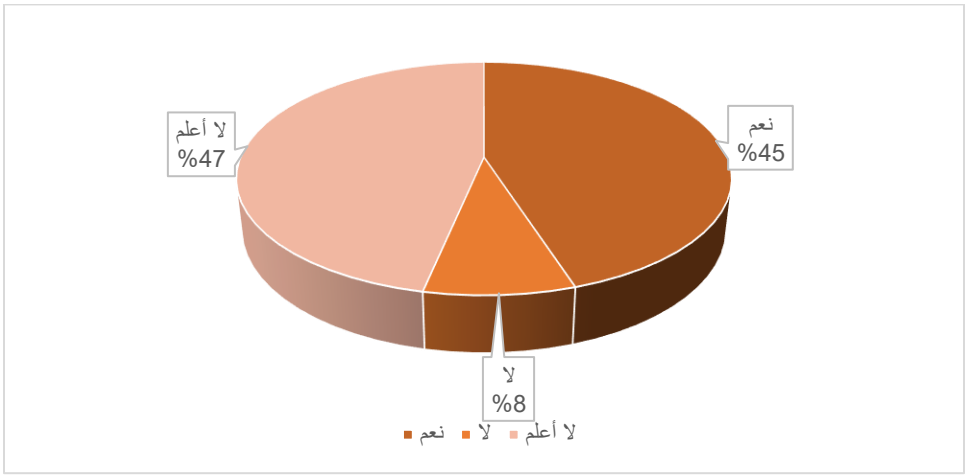
5. هل تقوم بالتأكد من أن مستويات فيتامين D لديك ضمن المستويات الطبيعية؟



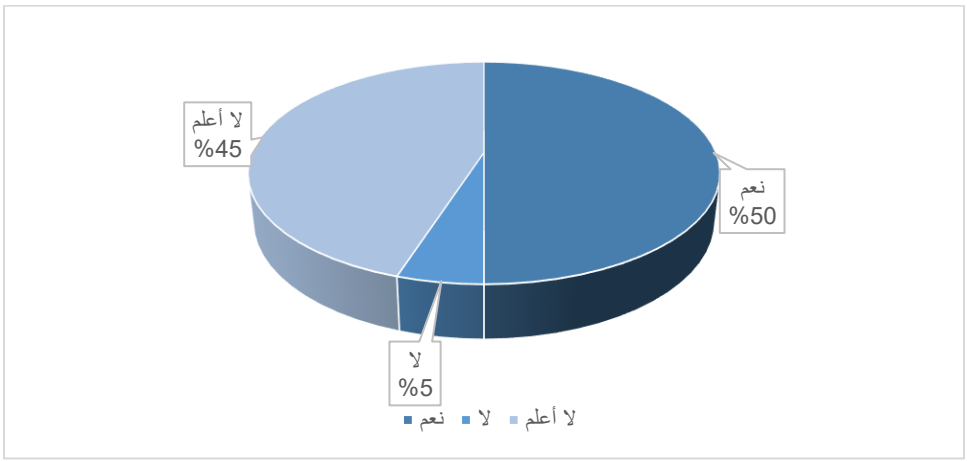
6. هل تعتقد أن فيتامين D يملك دور في تنظيم مناعة الجسم؟



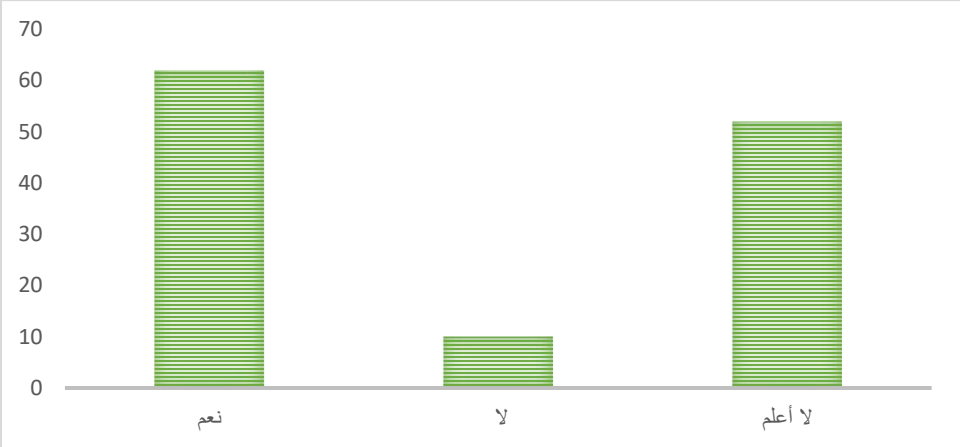
7. هل تعتقد أن تناول فيتامين D يقلل من شدة مرض الصدفية ويمكن استخدامه في علاج هذا المرض؟



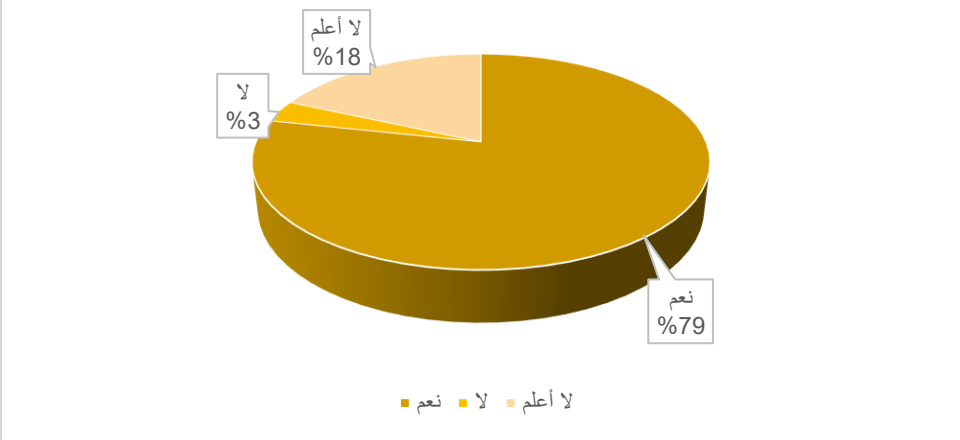
8. هل تعتقد أن فيتامين D يمكن أن يحسن الحالة الصحية لمرضى الداء السكري من النمط الأول؟



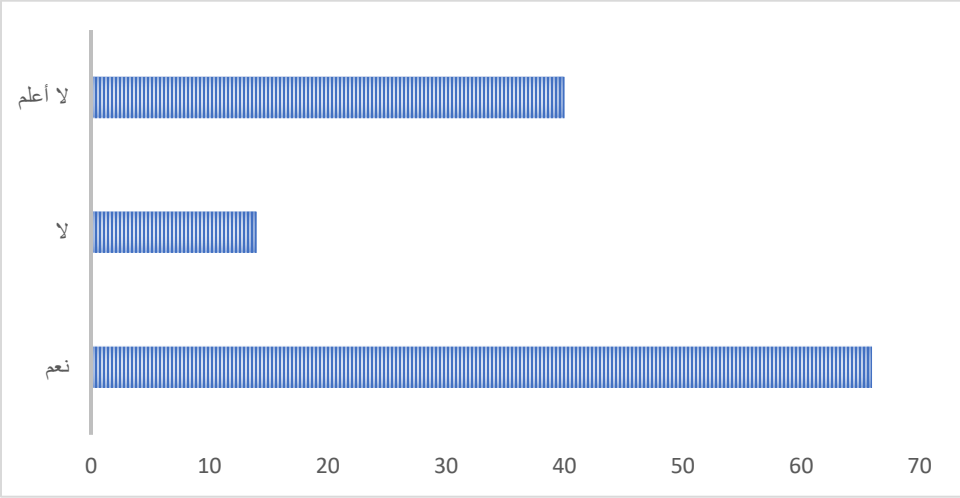
9. برأيك هل يملك فيتامين D دوراً في تحسين أمراض الأمعاء الالتهابية؟



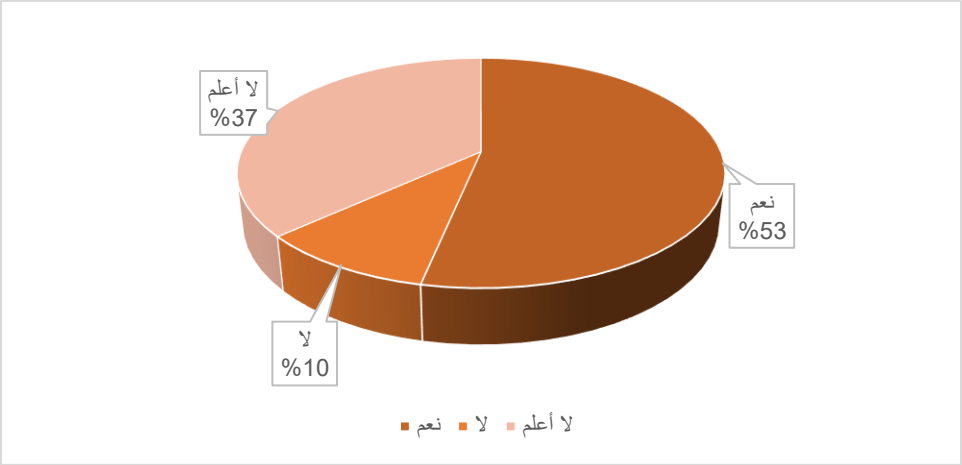
10. هل تعتقد أن فيتامين D يملك دوراً في تقليل شدة التهاب المفاصل الروماتيدي وتحسين حالة المرضى؟



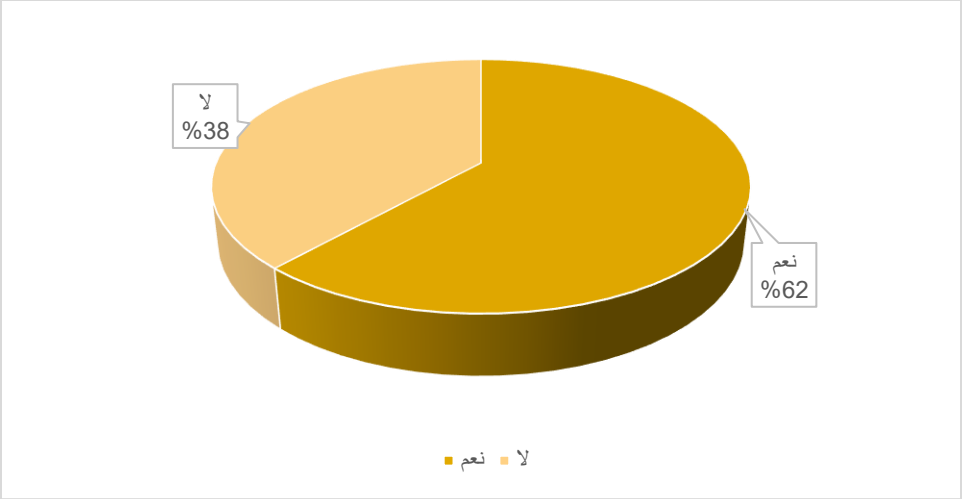
11. هل أن تعتقد أن فيتامين D يملك فعالية مضادة للعدوى والإنتان؟



12. برأيك هل تناول كميات كافية من فيتامين D يمكن أن يحسن من صحة القلب ويقي من الأمراض القلبية؟



13. هل سمعت من قبل عن مفهوم الاستجابة الفردية ل فيتامين D (بعض الأفراد قد يستفيدون من فيتامين د أكثر أو أقل من غيرهم)؟



References

1. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007, 357, 266–281. [Google Scholar] [CrossRef]
2. Battault, S.; Whiting, S.J.; Peltier, S.L.; Sadrin, S.; Gerber, G.; Maixent, J.M. Vitamin D metabolism, functions and needs: From science to health claims. Eur. J. Nutr. 2013, 52, 429–441. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Aranow, C. Vitamin D and the immune system. J. Investig. Med. 2011, 59, 881–886. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
4. Charoenngam, N.; Shirvani, A.; Holick, M.F. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J. Clin. Orthop. Trauma 2019, 10, 1082–1093. [Google Scholar] [CrossRef]
5. Haussler, M.R.; Haussler, C.A.; Jurutka, P.W.; Thompson, P.D.; Hsieh, J.C.; Remus, L.S.; Selznick, S.H.; Whitfield, G.K. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states. J. Endocrinol. 1997, 154, S57–S73. [Google Scholar] [PubMed]
6. Bergwitz, C.; Juppner, H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. Annu. Rev. Med. 2010, 61, 91–104. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
7. Charoenngam, N.; Rujirachun, P.; Holick, M.F.; Ungprasert, P. Oral vitamin D3 supplementation increases serum fibroblast growth factor 23 concentration in vitamin D-deficient patients: A systematic review and meta-analysis. Osteoporos. Int. 2019, 30, 2183–2193. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Charoenngam, N.; Shirvani, A.; Holick, M.F. The ongoing D-lemma of vitamin D supplementation for nonskeletal health and bone health. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2019, 26, 301–305. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
9. Holick, M.F. The Death D-fying Vitamin. Mayo Clin. Proc. 2018, 93, 679–681. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
10. Dudenkov, D.V.; Mara, K.C.; Petterson, T.M.; Maxson, J.A.; Thacher, T.D. Serum 25-Hydroxyvitamin D Values and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin. Proc. 2018, 93, 721–730. [Google Scholar] [CrossRef]
11. Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P.; Murad, M.H.; Weaver, C.M.; Endocrine, S. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, 1911–1930. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
12. Herr, C.; Greulich, T.; Koczulla, R.A.; Meyer, S.; Zakharkina, T.; Branscheidt, M.; Eschmann, R.; Bals, R. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. Respir. Res. 2011, 12, 31. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
13. Adams, J.S.; Ren, S.; Liu, P.T.; Chun, R.F.; Lagishetty, V.; Gombart, A.F.; Borregaard, N.; Modlin, R.L.; Hewison, M. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. J. Immunol. 2009, 182, 4289–4295. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

14. Sousa, F.H.; Casanova, V.; Findlay, F.; Stevens, C.; Svoboda, P.; Pohl, J.; Proudfoot, L.; Barlow, P.G. Cathelicidins display conserved direct antiviral activity towards rhinovirus. Peptides 2017, 95, 76–83. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
15. Papapoulos, S.E.; Clemens, T.L.; Fraher, L.J.; Lewin, I.G.; Sandler, L.M.; O'Riordan, J.L. 1, 25-dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcaemia of sarcoidosis. Lancet 1979, 1, 627–630. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Piemonti, L.; Monti, P.; Sironi, M.; Fraticelli, P.; Leone, B.E.; Dal Cin, E.; Allavena, P.; Di Carlo, V. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. J. Immunol. 2000, 164, 4443–4451. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
17. Urry, Z.; Xystrakis, E.; Richards, D.F.; McDonald, J.; Sattar, Z.; Cousins, D.J.; Corrigan, C.J.; Hickman, E.; Brown, Z.; Hawrylowicz, C.M. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. J. Clin. Investig. 2009, 119, 387–398. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
18. Banchereau, J.; Steinman, R.M. Dendritic cells and the control of immunity. Nature 1998, 392, 245–252. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. Weeres, M.A.; Robien, K.; Ahn, Y.-O.; Neulen, M.-L.; Bergerson, R.; Miller, J.S.; Verneris, M.R. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on in vitro human NK cell development from hematopoietic stem cells. J. Immunol. 2014, 193, 3456–3462. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
20. Gibson, C.C.; Davis, C.T.; Zhu, W.; Bowman-Kirigin, J.A.; Walker, A.E.; Tai, Z.; Thomas, K.R.; Donato, A.J.; Lesniewski, L.A.; Li, D.Y. Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium. PLoS ONE 2015, 10, e0140370. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
21. Ma, R.; Deng, X.L.; Du, G.L.; Li, C.; Xiao, S.; Aibibai, Y.; Zhu, J. Active vitamin D3, 1,25-(OH)2D3, protects against macrovasculopathy in a rat model of type 2 diabetes mellitus. Genet. Mol. Res. 2016, 15. [Google Scholar] [CrossRef]
22. Molinari, C.; Uberti, F.; Grossini, E.; Vacca, G.; Carda, S.; Invernizzi, M.; Cisari, C. 1α,25-Dihydroxycholecalciferol Induces Nitric Oxide Production in Cultured Endothelial Cells. Cell. Physiol. Biochem. 2011, 27, 661–668. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Vila Cuenca, M.; Ferrantelli, E.; Meinster, E.; Pouw, S.M.; Kovačević, I.; de Menezes, R.X.; Niessen, H.W.; Beelen, R.H.J.; Hordijk, P.L.; Vervloet, M.G. Vitamin D Attenuates Endothelial Dysfunction in Uremic Rats and Maintains Human Endothelial Stability. J. Am. Heart Assoc. 2018, 7, e008776. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
24. He, Y.; Wu, W.; Wu, S.; Zheng, H.-M.; Li, P.; Sheng, H.-F.; Chen, M.-X.; Chen, Z.-H.; Ji, G.-Y.; Zheng, Z.-D.-X.; et al. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis. Microbiome 2018, 6, 172. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
25. Wang, T.-T.; Dabbas, B.; Laperriere, D.; Bitton, A.J.; Soualhine, H.; Tavera-Mendoza, L.E.; Dionne, S.; Servant, M.J.; Bitton, A.; Seidman, E.G.; et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. J. Biol. Chem. 2010, 285, 2227–2231. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
26. Khan, M.F.; Wang, H. Environmental Exposures and Autoimmune Diseases: Contribution of Gut Microbiome. Front. Immunol. 2020, 10, 3094. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

27. Bhalla, A.K.; Amento, E.P.; Clemens, T.L.; Holick, M.F.; Krane, S.M. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: Presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983, 57, 1308–1310. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
28. Amento, E.P.; Bhalla, A.K.; Kurnick, J.T.; Kradin, R.L.; Clemens, T.L.; Holick, S.A.; Holick, M.F.; Krane, S.M. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces maturation of the human monocyte cell line U937, and, in association with a factor from human T lymphocytes, augments production of the monokine, mononuclear cell factor. J. Clin. Investig. 1984, 73, 731–739. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
29. Cantorna, M.T.; Snyder, L.; Lin, Y.D.; Yang, L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. Nutrients 2015, 7, 3011–3021. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
30. Gregori, S.; Giarratana, N.; Smiroldo, S.; Uskokovic, M.; Adorini, L. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. Diabetes 2002, 51, 1367–1374. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
31. Sarkar, S.; Hewison, M.; Studzinski, G.P.; Li, Y.C.; Kalia, V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2016, 53, 132–145. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Mao, X.; Hu, B.; Zhou, Z.; Xing, X.; Wu, Y.; Gao, J.; He, Y.; Hu, Y.; Cheng, Q.; Gong, Q. Vitamin D levels correlate with lymphocyte subsets in elderly patients with age-related diseases. Sci. Rep. 2018, 8, 7708. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
33. Eckard, A.R.; O'Riordan, M.A.; Rosebush, J.C.; Lee, S.T.; Habib, J.G.; Ruff, J.H.; Labbato, D.; Daniels, J.E.; Uribe-Leitz, M.; Tangpricha, V.; et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. Antivir. Ther. 2018, 23, 315–324. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. Chen, S.; Sims, G.P.; Chen, X.X.; Gu, Y.Y.; Chen, S.; Lipsky, P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J. Immunol. 2007, 179, 1634–1647. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
35. Lemire, J.M.; Adams, J.S.; Sakai, R.; Jordan, S.C. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. J. Clin. Investig. 1984, 74, 657–661. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
36. Shirakawa, A.K.; Nagakubo, D.; Hieshima, K.; Nakayama, T.; Jin, Z.; Yoshie, O. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. J. Immunol. 2008, 180, 2786–2795. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
37. Yamamoto, E.A.; Nguyen, J.K.; Liu, J.; Keller, E.; Campbell, N.; Zhang, C.J.; Smith, H.R.; Li, X.; Jorgensen, T.N. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. Nutrients 2020, 12, 291. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
38. Koeffler, H.P.; Hirji, K.; Itri, L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3: In vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. Cancer Treat. Rep. 1985, 69, 1399–1407. [Google Scholar]
39. Holick, M.F. The photobiology of vitamin D and its consequences for humans. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1985, 453, 1–13. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
40. Reichrath, J.; Perez, A.; Muller, S.M.; Chen, T.C.; Kerber, A.; Bahmer, F.A.; Holick, M.F. Topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) treatment of psoriasis: An

immunohistological evaluation. Acta Dermatol. Venereol. 1997, 77, 268–272. [Google Scholar] [CrossRef]
41. Holick, M.F. Active vitamin D compounds and analogues: A new therapeutic era for dermatology in the 21st century. Mayo Clin. Proc. 1993, 68, 925–927. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
42. MacLaughlin, J.A.; Gange, W.; Taylor, D.; Smith, E.; Holick, M.F. Cultured psoriatic fibroblasts from involved and uninvolved sites have a partial but not absolute resistance to the proliferation-inhibition activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985, 82, 5409–5412. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
43. Smith, E.L.; Pincus, S.H.; Donovan, L.; Holick, M.F. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis. Oral or topical use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 can be a safe and effective therapy for psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 1988, 19, 516–528. [Google Scholar] [CrossRef]
44. Dubertret, L.; Wallach, D.; Souteyrand, P.; Perussel, M.; Kalis, B.; Meynadier, J.; Chevrant-Breton, J.; Beylot, C.; Bazex, J.A.; Jurgensen, H.J. Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris. A randomized, double-blind, right/left comparative, vehicle-controlled study. J. Am. Acad. Dermatol. 1992, 27, 983–988. [Google Scholar] [CrossRef]
45. Kagami, S.; Rizzo, H.L.; Lee, J.J.; Koguchi, Y.; Blauvelt, A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. J. Investig. Dermatol. 2010, 130, 1373–1383. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
46. Barrea, L.; Savanelli, M.C.; Di Somma, C.; Napolitano, M.; Megna, M.; Colao, A.; Savastano, S. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2017, 18, 195–205. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
47. Orgaz-Molina, J.; Buendia-Eisman, A.; Arrabal-Polo, M.A.; Ruiz, J.C.; Arias-Santiago, S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. J. Am. Acad. Dermatol. 2012, 67, 931–938. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
48. Disphanurat, W.; Viarasilpa, W.; Chakkavittumrong, P.; Pongcharoen, P. The Clinical Effect of Oral Vitamin D2 Supplementation on Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Dermatol. Res. Pract. 2019, 2019, 5237642. [Google Scholar] [CrossRef]
49. Finamor, D.C.; Sinigaglia-Coimbra, R.; Neves, L.C.M.; Gutierrez, M.; Silva, J.J.; Torres, L.D.; Surano, F.; Neto, D.J.; Novo, N.F.; Juliano, Y.; et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. Dermatol. Endocrinol. 2013, 5, 222–234. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
50. Ingram, M.A.; Jones, M.B.; Stonehouse, W.; Jarrett, P.; Scragg, R.; Mugridge, O.; von Hurst, P.R. Oral vitamin D3 supplementation for chronic plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Dermatol. Treat. 2018, 29, 648–657. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
51. Perez, A.; Raab, R.; Chen, T.C.; Turner, A.; Holick, M.F. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. Br. J. Dermatol. 1996, 134, 1070–1078. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

52. Hyöty, H.; Leon, F.; Knip, M. Developing a vaccine for type 1 diabetes by targeting coxsackievirus B. Expert Rev. Vaccines 2018, 17, 1071–1083. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
53. Holick, M.F. Vitamin D: A millenium perspective. J. Cell. Biochem. 2003, 88, 296–307. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
54. Chen, Y.-L.; Huang, Y.-C.; Qiao, Y.-C.; Ling, W.; Pan, Y.-H.; Geng, L.-J.; Xiao, J.-L.; Zhang, X.-X.; Zhao, H.-L. Climates on incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in 72 countries. Sci. Rep. 2017, 7, 12810. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
55. Yoon, J.W.; Jun, H.S. Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. Am. J. Ther. 2005, 12, 580–591. [Google Scholar] [CrossRef]
56. Lee, S.; Clark, S.A.; Gill, R.K.; Christakos, S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: Vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology 1994, 134, 1602–1610. [Google Scholar] [CrossRef]
57. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1999, 42, 51–54. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
58. Hypponen, E.; Laara, E.; Reunanen, A.; Jarvelin, M.R.; Virtanen, S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. Lancet 2001, 358, 1500–1503. [Google Scholar] [CrossRef]
59. Ataie-Jafari, A.; Loke, S.C.; Rahmat, A.B.; Larijani, B.; Abbasi, F.; Leow, M.K.; Yassin, Z. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. Clin. Nutr. 2013, 32, 911–917. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
60. Dong, J.-Y.; Zhang, W.-G.; Chen, J.J.; Zhang, Z.-L.; Han, S.-F.; Qin, L.-Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. Nutrients 2013, 5, 3551–3562. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
61. Simpson, S.; Blizzard, L.; Otahal, P.; Van der Mei, I.; Taylor, B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011, 82, 1132. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
62. VanAmerongen, B.M.; Dijkstra, C.D.; Lips, P.; Polman, C.H. Multiple sclerosis and vitamin D: An update. Eur. J. Clin. Nutr. 2004, 58, 1095–1109. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
63. Munger, K.L.; Levin, L.I.; Hollis, B.W.; Howard, N.S.; Ascherio, A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. JAMA 2006, 296, 2832–2838. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
64. Munger, K.L.; Zhang, S.M.; O'Reilly, E.; Hernan, M.A.; Olek, M.J.; Willett, W.C.; Ascherio, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology 2004, 62, 60–65. [Google Scholar] [CrossRef]
65. Haines, J.D.; Inglese, M.; Casaccia, P. Axonal damage in multiple sclerosis. Mt. Sinai J. Med. 2011, 78, 231–243. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
66. Ramagopalan, S.V.; Maugeri, N.J.; Handunnetthi, L.; Lincoln, M.R.; Orton, S.-M.; Dyment, D.A.; Deluca, G.C.; Herrera, B.M.; Chao, M.J.; Sadovnick, A.D.; et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. PLoS Genet. 2009, 5, e1000369. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

67. McLaughlin, L.; Clarke, L.; Khalilidehkordi, E.; Butzkueven, H.; Taylor, B.; Broadley, S.A. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: A meta-analysis. J. Neurol. 2018, 265, 2893–2905. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
68. Lo, C.W.; Paris, P.W.; Clemens, T.L.; Nolan, J.; Holick, M.F. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. Am. J. Clin. Nutr. 1985, 42, 644–649. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
69. Schultz, M.; Butt, A.G. Is the north to south gradient in inflammatory bowel disease a global phenomenon? Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012, 6, 445–447. [Google Scholar] [CrossRef]
70. Ananthakrishnan, A.N.; Khalili, H.; Higuchi, L.M.; Bao, Y.; Korzenik, J.R.; Giovannucci, E.L.; Richter, J.M.; Fuchs, C.S.; Chan, A.T. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. Gastroenterology 2012, 142, 482–489. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
71. Nemeth, Z.H.; Bogdanovski, D.A.; Barratt-Stopper, P.; Paglinco, S.R.; Antonioli, L.; Rolandelli, R.H. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles. Cureus 2017, 9, e1177. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
72. Fletcher, J.; Cooper, S.C.; Ghosh, S.; Hewison, M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. Nutrients 2019, 11, 1019. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
73. Li, J.; Chen, N.; Wang, D.; Zhang, J.; Gong, X. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Medicine 2018, 97, e12662. [Google Scholar] [CrossRef]
74. Schäffler, H.; Herlemann, D.P.R.; Klinitzke, P.; Berlin, P.; Kreikemeyer, B.; Jaster, R.; Lamprecht, G. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. J. Dig. Dis. 2018, 19, 225–234. [Google Scholar] [CrossRef]
75. Charoenngam, N.; Shirvani, A.; Kalajian, T.A.; Song, A.; Holick, M.F. The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D3 Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. Anticancer Res. 2020, 40, 551–556. [Google Scholar] [CrossRef]
76. Merlino, L.A.; Curtis, J.; Mikuls, T.R.; Cerhan, J.R.; Criswell, L.A.; Saag, K.G. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004, 50, 72–77. [Google Scholar] [CrossRef]
77. Meena, N.; Singh Chawla, S.P.; Garg, R.; Batta, A.; Kaur, S. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. J. Nat. Sci. Biol. Med. 2018, 9, 54–58. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
78. Aslam, M.M.; John, P.; Bhatti, A.; Jahangir, S.; Kamboh, M.I. Vitamin D as a Principal Factor in Mediating Rheumatoid Arthritis-Derived Immune Response. Biomed. Res. Int. 2019, 2019, 3494937. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
79. Guo, Q.; Wang, Y.; Xu, D.; Nossent, J.; Pavlos, N.J.; Xu, J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res. 2018, 6, 15. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
80. Gopinath, K.; Danda, D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. Int. J. Rheum. Dis. 2011, 14, 332–339. [Google Scholar] [CrossRef]

81. Li, C.; Yin, S.; Yin, H.; Cao, L.; Zhang, T.; Wang, Y. Efficacy and Safety of 22-Oxa-Calcitriol in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Phase II Trial. Med. Sci. Monit. 2018, 24, 9127–9135. [Google Scholar] [CrossRef]
82. Floyd, K.; Glaziou, P.; Zumla, A.; Raviglione, M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: An overview in year 3 of the End TB era. Lancet Respir. Med. 2018, 6, 299–314. [Google Scholar] [CrossRef]
83. Sasindran, S.J.; Torrelles, J.B. Mycobacterium Tuberculosis Infection and Inflammation: What is Beneficial for the Host and for the Bacterium? Front. Microbiol. 2011, 2, 2. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
84. Aibana, O.; Huang, C.C.; Aboud, S.; Arnedo-Pena, A.; Becerra, M.C.; Bellido-Blasco, J.B.; Bhosale, R.; Calderon, R.; Chiang, S.; Contreras, C.; et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. PLoS Med. 2019, 16, e1002907. [Google Scholar] [CrossRef]
85. Holick, M.F. Vitamin D: A d-lightful solution for health. J. Investig. Med. 2011, 59, 872–880. [Google Scholar] [CrossRef]
86. Naik, A.L.; Rajan, M.G.; Manjrekar, P.A.; Shenoy, M.T.; Shreelata, S.; Srikantiah, R.M.; Hegde, A. Effect of DOTS Treatment on Vitamin D Levels in Pulmonary Tuberculosis. J. Clin. Diagn. Res. 2017, 11, BC18–BC22. [Google Scholar] [CrossRef]
87. Wejse, C.; Gomes, V.F.; Rabna, P.; Gustafson, P.; Aaby, P.; Lisse, I.M.; Andersen, P.L.; Glerup, H.; Sodemann, M. Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009, 179, 843–850. [Google Scholar] [CrossRef]
88. Rello, J.; Valenzuela-Sánchez, F.; Ruiz-Rodriguez, M.; Moyano, S. Sepsis: A Review of Advances in Management. Adv. Ther. 2017, 34, 2393–2411. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
89. de Haan, K.; Groeneveld, A.B.J.; de Geus, H.R.H.; Egal, M.; Struijs, A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis. Crit. Care 2014, 18, 660. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
90. Kempker, J.A.; Han, J.E.; Tangpricha, V.; Ziegler, T.R.; Martin, G.S. Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. Dermatol. Endocrinol. 2012, 4, 101–108. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
91. Kew, R.R. The Vitamin D Binding Protein and Inflammatory Injury: A Mediator or Sentinel of Tissue Damage? Front. Endocrinol. (Lausanne) 2019, 10, 470. [Google Scholar] [CrossRef]
92. Leaf, D.E.; Raed, A.; Donnino, M.W.; Ginde, A.A.; Waikar, S.S. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014, 190, 533–541. [Google Scholar] [CrossRef]
93. Amrein, K.; Schnedl, C.; Holl, A.; Riedl, R.; Christopher, K.B.; Pachler, C.; Urbanic Purkart, T.; Waltensdorfer, A.; Munch, A.; Warnkross, H.; et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: The VITdAL-ICU randomized clinical trial. JAMA 2014, 312, 1520–1530. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
94. Martucci, G.; McNally, D.; Parekh, D.; Zajic, P.; Tuzzolino, F.; Arcadipane, A.; Christopher, K.B.; Dobnig, H.; Amrein, K. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: A post hoc analysis from the VITDAL-ICU study

excluding the early deaths. Crit. Care 2019, 23, 200. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
95. Han, J.E.; Jones, J.L.; Tangpricha, V.; Brown, M.A.; Brown, L.A.S.; Hao, L.; Hebbar, G.; Lee, M.J.; Liu, S.; Ziegler, T.R.; et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. J. Clin. Transl. Endocrinol. 2016, 4, 59–65. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
96. Cannell, J.J.; Vieth, R.; Umhau, J.C.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Madronich, S.; Garland, C.F.; Giovannucci, E. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol. Infect. 2006, 134, 1129–1140. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
97. Gunville, C.F.; Mourani, P.M.; Ginde, A.A. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. Inflamm. Allergy Drug Targets 2013, 12, 239–245. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
98. Ingham, T.R.; Jones, B.; Camargo, C.A.; Kirman, J.; Dowell, A.C.; Crane, J.; Stanley, T.V.; Grimwood, K.; The Whiti Te Ra Study, G. Association of vitamin D deficiency with severity of acute respiratory infection: A case-control study in New Zealand children. Eur. Respir. J. 2014, 44, 439. [Google Scholar]
99. Matthay, M.A.; Zemans, R.L. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. Annu. Rev. Pathol. 2011, 6, 147–163. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
100. Beard, J.A.; Bearden, A.; Striker, R. Vitamin D and the anti-viral state. J. Clin. Virol. 2011, 50, 194–200. [Google Scholar] [CrossRef]
101. Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Hooper, R.L.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G.; Esposito, S.; Ganmaa, D.; Ginde, A.A.; et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017, 356, i6583. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
102. Fouad, M.N.; Ruffin, J.; Vickers, S.M. COVID-19 is Out of Proportion in African Americans. This Will Come as No Surprise. Am. J. Med. 2020, 30411–30413. [Google Scholar] [CrossRef]
103. Dietz, W.; Santos-Burgoa, C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. Obesity 2020, 28, 1005. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
104. Cui, C.; Xu, P.; Li, G.; Qiao, Y.; Han, W.; Geng, C.; Liao, D.; Yang, M.; Chen, D.; Jiang, P. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. Redox Biol. 2019, 26, 101295. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
105. Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients 2020, 12, 988. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
106. Hossein-nezhad, A.; Holick, M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. Mayo Clin. Proc. 2013, 88, 720–755. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
107. Pilz, S.; Tomaschitz, A. Role of vitamin D in arterial hypertension. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2010, 8, 1599–1608. [Google Scholar] [CrossRef]
108. Forman, J.P.; Williams, J.S.; Fisher, N.D.L. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. Hypertension 2010, 55, 1283–1288. [Google Scholar] [CrossRef]

109. Snijder, M.B.; Lips, P.; Seidell, J.C.; Visser, M.; Deeg, D.J.H.; Dekker, J.M.; van Dam, R.M. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: A population-based study in older men and women. J. Intern. Med. 2007, 261, 558–565. [Google Scholar] [CrossRef]
110. Tomaschitz, A.; Ritz, E.; Pieske, B.; Fahrleitner-Pammer, A.; Kienreich, K.; Horina, J.H.; Drechsler, C.; März, W.; Ofner, M.; Pieber, T.R.; et al. Aldosterone and parathyroid hormone: A precarious couple for cardiovascular disease. Cardiovasc. Res. 2012, 94, 10–19. [Google Scholar] [CrossRef]
111. Tomaschitz, A.; Fahrleitner-Pammer, A.; Pieske, B.; Verheyen, N.; Amrein, K.; Ritz, E.; Kienreich, K.; Horina, J.H.; Schmidt, A.; Kraigher-Krainer, E.; et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Endocr. Disord. 2012, 12, 19. [Google Scholar] [CrossRef]
112. Kunutsor, S.K.; Apekey, T.A.; Steur, M. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. Eur. J. Epidemiol. 2013, 28, 205–221. [Google Scholar] [CrossRef]
113. Larsen, T.; Mose, F.H.; Bech, J.N.; Hansen, A.B.; Pedersen, E.B. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: A randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Hypertens. 2012, 25, 1215–1222. [Google Scholar] [CrossRef]
114. Forman, J.P.; Scott, J.B.; Ng, K.; Drake, B.F.; Suarez, E.G.; Hayden, D.L.; Bennett, G.G.; Chandler, P.D.; Hollis, B.W.; Emmons, K.M.; et al. Effect of vitamin d supplementation on blood pressure in blacks. Hypertension 2013, 61, 779–785. [Google Scholar] [CrossRef]
115. Earthman, C.P.; Beckman, L.M.; Masodkar, K.; Sibley, S.D. The link between obesity and low 25-hydroxyvitamin D concentrations: Considerations and implications. Int. J. Obes. (Lond.) 2012, 36, 387–396. [Google Scholar] [CrossRef]
116. Wortsman, J.; Matsuoka, L.Y.; Chen, T.C.; Lu, Z.; Holick, M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am. J. Clin. Nutr. 2000, 72, 690–693. [Google Scholar]
117. Foss, Y.J. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. Med. Hypotheses 2009, 72, 314–321. [Google Scholar] [CrossRef]
118. Vimaleswaran, K.S.; Berry, D.J.; Lu, C.; Tikkanen, E.; Pilz, S.; Hiraki, L.T.; Cooper, J.D.; Dastani, Z.; Li, R.; Houston, D.K.; et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med. 2013, 10, e1001383. [Google Scholar] [CrossRef]
119. Kabadi, S.M.; Lee, B.K.; Liu, L. Joint effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes: Results from the NHANES 2001–2006. Diabetes Care 2012, 35, 2048–2054. [Google Scholar] [CrossRef]
120. Reid, D.; Toole, B.J.; Knox, S.; Talwar, D.; Harten, J.; O'Reilly, D.S.; Blackwell, S.; Kinsella, J.; McMillan, D.C.; Wallace, A.M. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. Am. J. Clin. Nutr. 2011, 93, 1006–1011. [Google Scholar] [CrossRef]
121. Wolden-Kirk, H.; Overbergh, L.; Christesen, H.T.; Brusgaard, K.; Mathieu, C. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. Mol. Cell. Endocrinol. 2011, 347, 106–120. [Google Scholar] [CrossRef]

122. Wu, Y.-Y.; Yu, T.; Zhang, X.-H.; Liu, Y.-S.; Li, F.; Wang, Y.-Y.; Wang, Y.-Y.; Gong, P. 1,25(OH)2D3 inhibits the deleterious effects induced by high glucose on osteoblasts through undercarboxylated osteocalcin and insulin signaling. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2012, 132, 112–119. [Google Scholar] [CrossRef]
123. Mitri, J.; Muraru, M.D.; Pittas, A.G. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. Eur. J. Clin. Nutr. 2011, 65, 1005–1015. [Google Scholar] [CrossRef]
124. Drechsler, C.; Pilz, S.; Obermayer-Pietsch, B.; Verduijn, M.; Tomaschitz, A.; Krane, V.; Espe, K.; Dekker, F.; Brandenburg, V.; März, W.; et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. Eur. Heart J. 2010, 31, 2253–2261. [Google Scholar] [CrossRef]
125. Drechsler, C.; Verduijn, M.; Pilz, S.; Dekker, F.W.; Krediet, R.T.; Ritz, E.; Wanner, C.; Boeschoten, E.W.; Brandenburg, V. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: Results from the NECOSAD study. Nephrol. Dial. Transplant. 2011, 26, 1024–1032. [Google Scholar] [CrossRef]
126. Kendrick, J.; Cheung, A.K.; Kaufman, J.S.; Greene, T.; Roberts, W.L.; Smits, G.; Chonchol, M. Associations of plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations with death and progression to maintenance dialysis in patients with advanced kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2012, 60, 567–575. [Google Scholar] [CrossRef]
127. Hagström, E.; Hellman, P.; Larsson, T.E.; Ingelsson, E.; Berglund, L.; Sundström, J.; Melhus, H.; Held, C.; Lind, L.; Michaëlsson, K.; et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. Circulation 2009, 119, 2765–2771. [Google Scholar] [CrossRef]
128. Kovesdy, C.P.; Lu, J.L.; Malakauskas, S.M.; Andress, D.L.; Kalantar-Zadeh, K.; Ahmadzadeh, S. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: A randomized controlled trial. Am. J. Kidney Dis. 2012, 59, 58–66. [Google Scholar] [CrossRef]
129. Duranton, F.; Rodriguez-Ortiz, M.E.; Duny, Y.; Rodriguez, M.; Daurès, J.-P.; Argilés, A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Am. J. Nephrol. 2013, 37, 239–248. [Google Scholar] [CrossRef]
130. Brewer, L.C.; Michos, E.D.; Reis, J.P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. Curr. Drug Targets 2011, 12, 54–60. [Google Scholar] [CrossRef]
131. Molinari, C.; Uberti, F.; Grossini, E.; Vacca, G.; Carda, S.; Invernizzi, M.; Cisari, C. 1α,25-Dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. Cell. Physiol. Biochem. 2011, 27, 661–668. [Google Scholar] [CrossRef]
132. Oh, J.; Weng, S.; Felton, S.K.; Bhandare, S.; Riek, A.; Butler, B.; Proctor, B.M.; Petty, M.; Chen, Z.; Schechtman, K.B.; et al. 1,25(OH)2 vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2009, 120, 687–698. [Google Scholar] [CrossRef]
133. Harris, R.A.; Pedersen-White, J.; Guo, D.-H.; Stallmann-Jorgensen, I.S.; Keeton, D.; Huang, Y.; Shah, Y.; Zhu, H.; Dong, Y. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. Am. J. Hypertens. 2011, 24, 557–562. [Google Scholar] [CrossRef]
134. Pilz, S.; Kienreich, K.; Tomaschitz, A.; Lerchbaum, E.; Meinitzer, A.; März, W.; Zittermann, A.; Dekker, J.M. Vitamin D and cardiovascular disease: Update and outlook. Scand. J. Clin. Lab. Investig. Suppl. 2012, 243, 83–91. [Google Scholar]

135. Joergensen, C.; Reinhard, H.; Schmedes, A.; Hansen, P.R.; Wiinberg, N.; Petersen, C.L.; Winther, K.; Parving, H.-H.; Jacobsen, P.K.; Rossing, P. Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. Diabetes Care 2012, 35, 168–172. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
136. Khalili, H.; Talasaz, A.H.; Salarifar, M. Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction. Clin. Res. Cardiol. 2012, 101, 321–327. [Google Scholar] [CrossRef]
137. Ng, L.L.; Sandhu, J.K.; Squire, I.B.; Davies, J.E.; Jones, D.J.L. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. Int. J. Cardiol. 2013. [Google Scholar] [CrossRef]
138. Chowdhury, R.; Stevens, S.; Ward, H.; Chowdhury, S.; Sajjad, A.; Franco, O.H. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Epidemiol. 2012, 27, 581–591. [Google Scholar] [CrossRef]
139. Wang, L.; Song, Y.; Manson, J.E.; Pilz, S.; März, W.; Michaëlsson, K.; Lundqvist, A.; Jassal, S.K.; Barrett-Connor, E.; Zhang, C.; et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2012, 5, 819–829. [Google Scholar] [CrossRef]
140. Palmer, S.C.; Hayen, A.; Macaskill, P.; Pellegrini, F.; Craig, J.C.; Elder, G.J.; Strippoli, G.F.M. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2011, 305, 1119–1127. [Google Scholar] [CrossRef]
141. Carlberg, C.; Haq, A. The concept of the personal vitamin D response index. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2018, 175, 12–17. [Google Scholar] [CrossRef]
142. Carlberg, C.; Seuter, S.; de Mello, V.D.F.; Schwab, U.; Voutilainen, S.; Pulkki, K.; Nurmi, T.; Virtanen, J.; Tuomainen, T.-P.; Uusitupa, M. Primary vitamin D target genes allow a categorization of possible benefits of vitamin D_3 supplementation. PLoS ONE 2013, 8, e71042. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
143. Shirvani, A.; Kalajian, T.A.; Song, A.; Holick, M.F. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. Sci. Rep. 2019, 9, 17685. [Google Scholar] [CrossRef]
144. Shirvani, A.; Kalajian, T.A.; Song, A.; Allen, R.; Charoenngam, N.; Lewanczuk, R.; Holick, M.F. Variable Genomic and Metabolomic Responses to Varying Doses of Vitamin D Supplementation. Anticancer Res. 2020, 40, 535–543. [Google Scholar] [CrossRef]
145.