

دور فيتامين D في مكافحة الأمراض المزمنة

أمل الهادي محمد العجيلي

قسم الكيمياء، كلية التربية / جامعة الزاوية . ليبيا

am.salem@zu.edu.ly

<https://orcid.org/0009-0008-8584-2042>

المخلص:-

يتناول البحث دور فيتامين D في مكافحة الأمراض المزمنة، كما يهدف البحث إلى تحديد الجرعة المناسبة من فيتامين D لكل مرض حتى تكون أكثر أمان من زيادة خطر مضاعفات المرض ويعتمد هذا علي تحديد المستوى المناسب في الدم والذي يتمثل في قياس المركب 25-OH D_3 (كوليالكسيفرول D_3) وهو الشكل النشط لفيتامين داخل الجسم. وبمقارنة في مستويات فيتامين D بين كل الدراسات السابقة نستنتج انه كلما ارتفع مستوى $25(\text{OH})\text{D}_3$ في الدم كلما يزيد التحسن من المرض، ويعتبر التركيز 30-50 ng/ml من الفيتامين في الدم هو المستوي المطلوب والأكثر أمان للوقاية من مضاعفات نقص فيتامين D. وتوصل البحث الى مجموعة من النتائج أهمها: نقص مستوى فيتامين D في الدم يزيد من مضاعفات العديد من الأمراض، والمستوى الأكثر أمان من فيتامين D في الدم من 30 الى 50 ng/ml. وتوصيات منها: توفير الجرعات المناسبة من الفيتامين لكل الأعمار داخل المراكز العامة، وتوعية المواطنين بأهمية فيتامين D وذلك بإقامة ورش عمل وندوات وخاصة داخل المدارس العامة.

Abstract:

This research examines the role of Vitamin D in combating chronic diseases and aims to determine the appropriate dosage for specific conditions to ensure safety and minimize the risk of disease-related complications. This determination relies on identifying optimal blood levels by measuring 25-OH D_3 (cholecalciferol), the active form of the vitamin within the body. A comparison of previous studies indicates that higher blood levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$ correlate with improved health outcomes regarding these diseases; a concentration of 30–50 ng/mL is identified as the optimal and safest level for preventing complications associated with Vitamin D deficiency. The research concludes that low blood levels of Vitamin D exacerbate complications in numerous diseases and reaffirms that the safest blood concentration range is 30–50 ng/mL. Recommendations include providing appropriate Vitamin D dosages for all age groups at public health centers and raising public awareness about the importance of Vitamin D through workshops and seminars, particularly in public schools.

المقدمة

الفيتامينات مواد عضوية يحتاجها الجسم بكميات قليلة للقيام بوظائف حيوية، وقد اكتشفت سنة 1881 من قبل العالم لونين (Lunin)، وحيث أن معظم الفيتامينات لا يمكن لجسم الإنسان تخليقها إنما يتحصل عليها من الغذاء بشكل يومي ، باستثناء فيتامين D وحمض النيكوتين ⁽¹⁾ . ويؤدي نقص الفيتامينات إلى حدوث اختلال واضطراب العمليات الحيوية المختلفة مما يؤدي إلى ضعف النمو أو ظهور أعراض الكثير من الأمراض وتكمن أهمية معظم الفيتامينات في أنها تدخل في تركيب مرافقات الإنزيمات التي لا يمكن لكثير من التفاعلات الحيوية أن تتم بدونها. وفيتامين D يعد أحد الفيتامينات الذائبة في الدهون وهو مهم جدا لتنظيم الكثير من الوظائف الحيوية التي يحتاجها الجسم وكذلك لبناء عظام صحية والحفاظ عليها وذلك لان الجسم لا يمكنه امتصاص الكالسيوم المكون الرئيسي للعظام إلا بوجود فيتامين D، وهو ينتج بشكل أساسي فيجلد الإنسان ويوجد في صورتين رئيسيتين هما ارقوكالسيفيرول D_2 و كوليالكالسيفيرول D_3 . حيث يتحول مركب 7-ديهيدروكوليستيرون إلى فيتامين D عند تعرض الطبقة الجلدية للأشعة فوق البنفسجية وتتوقف كمية فيتامين D التي ينتجها الجلد على العديد من العوامل مثل الوقت من اليوم والفصل والارتفاع عن سطح الأرض ولون البشرة. (2)

ويلعب فيتامين D دورا محوريا يتجاوز صحة العظام فهو يعمل كهرمون حيوي ينظم عمل الجهاز المناعي ويساهم المستوى الطبيعي منه في تقليل خطر الإصابة بالعديد من أمراض المزمنة مثل الأورام الخبيثة وأمراض المناعة الذاتية وتكشف الأبحاث العلمية التي تتناول استخدام فيتامين D للوقاية من الأمراض أن الفيتامين يساعد في الوقاية من السرطان. (3)

فيتامين D من الفيتامينات الذائبة في الدهون ويتم الحصول عليه بشكل رئيسي عن طريق التعرض لأشعة الشمس التي تحفز تخليقه في الجلد، وكذلك عن طريق مصادر غذائية مثل الأسماك الدهنية ومنتجات الألبان المدعمة.

وفي السنوات الأخيرة برز فيتامين D كأحد العناصر الغذائية المهمة التي تتجاوز وظيفته التقليدية في تنظيم أيض الكالسيوم وصحة العظام فقد أظهرت دراسات عديدة أن لفيتامين D دورا مهما في تنظيم الاستجابة المناعية ، وتقليل الالتهابات ، والتحكم في التعبير الجيني ، مما يجعله عاملا وقائيا

محتملا ضد العديد من الأمراض المزمنة، وتعد الأمراض المزمنة غير المعدية مثل السكري، أمراض القلب، الأوعية الدموية، السرطان، أمراض المناعة الذاتية وهشاشة العظام من الأسباب الرئيسية للوفاة والعجز على مستوى العالم، وقد تزايدت معدلات الإصابة بها بشكل ملحوظ خلال العقود الأخيرة نتيجة لتغير نمط الحياة، والنظام الغذائي، وقلة التعرض لأشعة الشمس.⁽⁴⁾

مشكلة البحث: -

تختلف كمية فيتامين D اللازمة للوصول إلى المستوى المطلوب بين عامة السكان والأفراد الذين يعانون من حالات سريرييه مختلفة، ومن هنا تكمن المشكلة الرئيسية للبحث في تحديد الجرعة القياسية المناسبة لفيتامين D التي تناسب الحالات السريرية المختلفة وشكل أو طريقة الإعطاء. و تختلف تركيزات 25 -هيدروكسيفيتامين $[D_3(OH)D_{25}]$ المثلى في الدم باختلاف الحالات المرضية مثل أمراض العظام وداء السكري بالإضافة لأمراض الأورام الخبيثة، على الرغم من الدور المعروف لفيتامين D في صحة العظام، إلا أن الدراسات الحديثة تشير إلى ارتباط نقصه بزيادة معدلات الإصابة بالأمراض المزمنة، وتكمن مشكلة البحث في الإجابة على السؤال الرئيس التالي: هل لنقص فيتامين D دور مباشر في زيادة خطر الإصابة بالأمراض المزمنة ؟

ويتفرع منه مجموعة الأسئلة التالية:

- ما هو التركيز المناسب لفيتامين في الدم للحفاظ على صحة العظام والوقاية من الأمراض المزمنة؟
- ما هي الجرعة المثلى من فيتامين D المناسبة للحالات السريرية المختلفة؟
- هل يمكن استخدام نفس كمية الجرعة لكل الحالات السريرية؟
- ما هو المعدل الأكثر أمان لمستوى الفيتامين في الدم للحالات الطبيعية؟ والحالات المرضية؟

أهداف البحث: -

- 1- تقييم الدور الوقائي لفيتامين D في الحد من خطر الإصابة بالأمراض.
- 2- تحديد العلاقة بين مستوى فيتامين D في الدم والحد من انتشار الأمراض المزمنة.
- 3- تقديم توصيات للوقاية تعتمد على المستوى الأمثل لفيتامين D.
- 4- توضيح دور فيتامين D في تقليل خطر الإصابة بالعديد من الأمراض.

أهمية البحث:-

تكمن أهمية هذا البحث في التركيز علي مستويات المناسبة من 25-هيدروكسي فيتامين D في الدم

التي بدورها توفر الاستقرار الصحي لصحة لعظام ودور هذا التركيز في مكافحة الأمراض المزمنة مثل داء السكري وأمراض القلب والأوعية الدموية والتصلب المتعدد وكذلك السرطان والأورام الخبيثة ودورها في الحد من تصعيد هذه الأمراض وتفاقم مضاعفاتها وتستعرض هذه الدراسة الفوائد الصحية لفيتامين D. كما تكمن أهميته في تناول أوجه القصور من قبل المراكز الصحية العامة وأهمية تتبع مستويات فيتامين D في الدم وعلاقته بمكافحة الأمراض المزمنة وذلك يعود إلى أن نقص فيتامين D يعد مشكلة صحية عالمية غير معترف بها بشكل كاف.

وكما لاحظنا بتتبع الدراسات السابقة أنها تشير على الدور الفعال لهذا الفيتامين وعلاقته بالحد من تصعيد مضاعفات العديد من الأمراض، ومن ثم يأتي تحديد الجرعة الوقائية والتي بدورها تساهم في الحفاظ على مستوى 25-هيدروكسي فيتامين D في الدم.

منهج البحث: -

اعتمد البحث على المنهج الوصفي التحليلي.

الدراسات السابقة: -

يتطلب امتصاص فيتامين D وظيفة هضمية طبيعية، وبما أن فيتامين D من الفيتامينات التي تذوب في الدهون وجد أن الأمراض التي تؤدي إلى ضعف امتصاص الدهون تعيق امتصاص فيتامين D. (5) وفي دراسة أعطيت جرعة فموية واحدة 50000 وحدة دولية من فيتامين D للسبعة مرضى يعانون من متلازمة سوء امتصاص الأمعاء وسبعة أفراد أصحاء لوحظ ارتفاع في تركيز فيتامين D في الدم خلال أربع ساعات وبلغ ذروته خلال 12 الساعة ثم عاد إلى مستواه الطبيعي خلال 3 أيام لدى الأفراد الأصحاء. (6)

وأجريت دراسة أخرى لاختبار تأثير جراحة تحويل مسار المعدة (Roux-en-Y) على امتصاص الكوليكالسيفيرول في الأمعاء، تم إعطاء جرعة فموية واحدة من 50000 وحدة دولية من الكوليكالسيفيرول المذاب وتم فحصها بعد يوم ثم يومين وهكذا لمدة 14 يوم، لوحظ انخفاض مستويات الكوليكالسيفيرول في مصل الدم بنسبة 30%. (7)

يؤدي فيتامين D دورا مزدوجا كمادة غذائية وهرمون فهو ضروري لتعزيز امتصاص الكالسيوم والحفاظ على مستويات الفوسفات اللازمة للعظام بشكل صحي والوقاية من التشنج العضلي الناتج عن نقص

الكالسيوم في الدم وتشير الدراسات المستقاة من قاعدة بيانات المعاهد الوطنية للصحة في الولايات المتحدة إلى أن نقص فيتامين D يعد مشكلة صحية عالمية غير معترف بها بشكل كاف،⁽⁸⁾ وقد ربطت الأبحاث بين انخفاض استهلاك الكالسيوم ونقص فيتامين D.⁽⁹⁾ معظم الدراسات تشير إلى أن نقص فيتامين D يزيد من قابلية الإصابة بالأمراض وتطور مضاعفاتها.⁽¹⁰⁾ - كما أوضحت دراسة عشوائية لـ (Pittas. et. al (2019) أن إعطاء جرعات عالية من فيتامين D يقلل خطر تطور السكري النوع الثاني بنسبة 12% لدى المعرضين للخطر. ⁽¹¹⁾ وأكدت مراجعة منهجية لـ (Geng.et. al (2018) الدور الوقائي لفيتامين D في تحسين حساسية الأنسولين⁽¹²⁾ - أوضحت نتائج دراسة لـ (Zhang, et. al (2017) أن نقص فيتامين D يرتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية بنسبة 25%.⁽¹³⁾ - كما بينت تجربة VITAL الكبرى (Manson, et.al (2019) أن التمدد بفيتامين D 2000 وحدة يوميا قلل من خطر الوفيات بأمراض القلب بنسبة 27% رغم عدم تأثيره على النوبات القلبية بشكل عام.⁽¹⁴⁾

خطة البحث: تنقسم إلي مبحثين

المبحث الأول: الفيتامين D

المبحث الثاني: الأمراض المزمنة

المبحث الأول: فيتامين D

تعريف فيتامين D :-

فيتامين D هو نوع من الفيتامينات الذائبة في الدهون وهو من المركبات الستيرويدية وله عدة مشتقات من أهمها فيتامين D2 ايرجوكالسيفيرول (Ergocalciferol) وهو من أصل نباتي وفيتامين D3 أوكوليكالسيفيرول (Cholecalciferol) وهو من أصل حيواني ومن أهم وظائفه تنظيم مستويات الكالسيوم والفسفور في الجسم ويسهم في صحة العظام والأنظمة المناعية والتوازن الهرموني.⁽¹⁵⁾

مصادر فيتامين D:-

يوجد فيتامين د في شكلين رئيسيين هما، فيتامين D₂ (ايرجوكالسيفيرول) وفيتامين D₃ (كوليكالسيفيرول) نحصل عليهم من مصادر غذائية حيوانية ونباتية مثل الحليب والحبوب والأسماك الدهنية مثل السلمون والماكريل والسردين ويستمد الأول من نظام غذائي وخاصة الفطريات والنباتات بينما يمكن

الحصول على الثاني أما بالنظام الغذائي (المنتجات الحيوانية) أو عن طريق تصنيعه في الجسم عندما يحول ضوء الشمس المباشر مركب 7-ديهيدروكوليسترول (7-Dehydrocholesterol) الموجود في الجلد إلى شكل نشط من فيتامين D_3 كوليكالسيفرول وذلك وفق المعادلة التي في الشكل رقم (1):-(16)



المصدر: عمل الباحثة.

تختلف مصادر الغذائية الرئيسية لفيتامين D اختلافا كبيرا اتباع العادات الغذائية والعمر .بالنسبة للرضع الغير معتمدين على الرضاعة الطبيعية، يُعد الحليب الصناعي المصدر الرئيسي لفيتامين D والذي يُستبدل لاحقا بالحليب ومنتجات الألبان، ومن سن 4 إلى 10 سنوات، تبدأ اللحوم ومنتجاتها، إلى جانب الحبوب، والدهون في السيطرة على النظام الغذائي.(17)

والأسماك الدهنية وزيت السمكة ما أغنى مصادر فيتامين D وقد وُصف زيت كبد الحوت كعلاج تقليدي للكساح(18) ويُعد البيض مصدراً هاماً آخر لفيتامين D مثل بيض الدجاج والبط والإوز والسمان إذ تتراوح قيم فيتامين D ما بين 2 و 5 مايكرو جرام / 100 جرام من صفار البيض.(19)

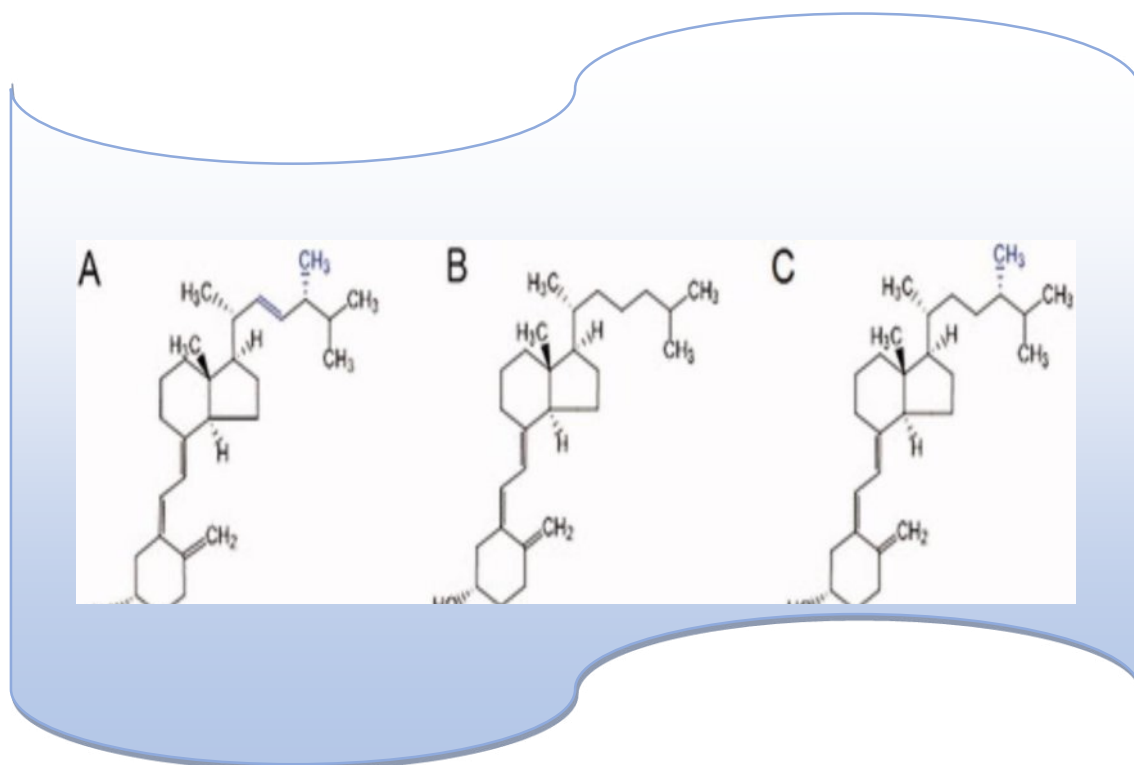
على الرغم من أننا للحوم ليست مصدراً غنياً بفيتامين D إلا أن هنا كتب اين كبير في محتوى فيتامين D مقارنة بالأسماك والتي يكون استهلاكها يُسهم بشكل كبير في إجمالي الكمية اليومية المستهلكة نسبياً.(20)

تُعدّ منتجات الألبان مصدراً هاماً لفيتامين D خاصةً لدى صغار السن ولا يحتوي الحليب بطبيعته على كمية كبيرة من فيتامين D مقارنة بمصادر أخرى ولكن بعض منتجات الألبان الدهنية مثل الزبدة والقشدة والجبن تحتوي على كميات كبيرة منه. وفي بعض البلدان، مثل كندا، يُعدّ تدعيم الحليب إلزامياً، بينما هو اختياري في بلدان أخرى.(21)

تخليق فيتامين D وتنظيمه في الجسم: -

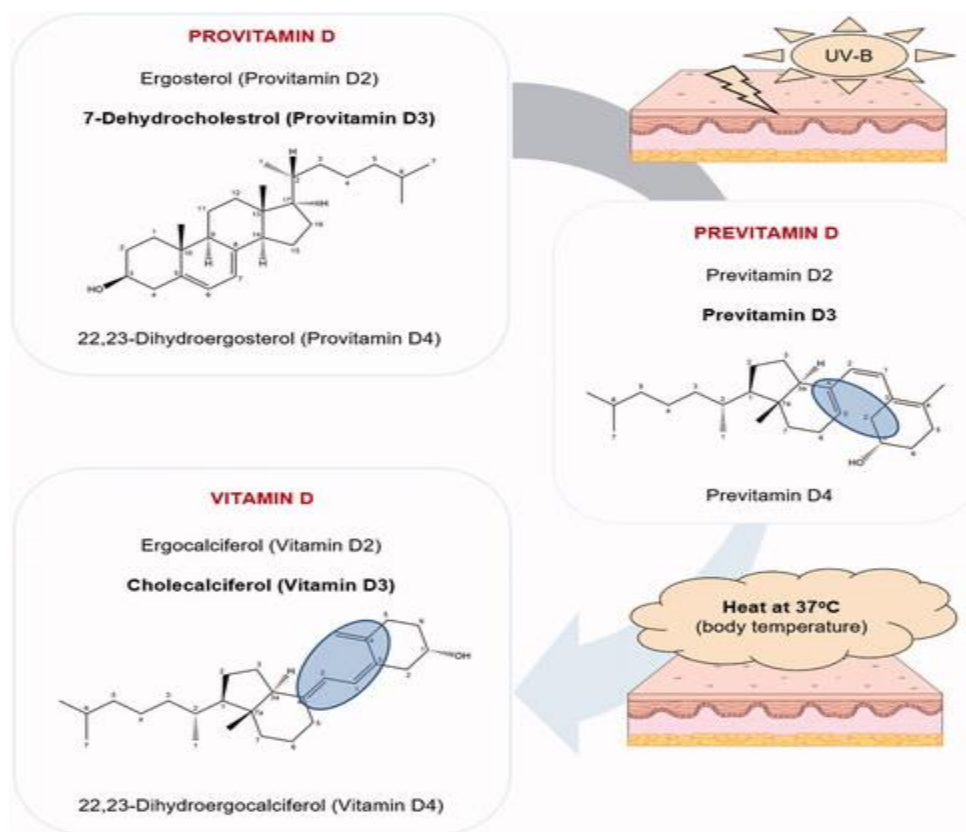
فيتامين D من الفيتامينات الذائبة في الدهون، ينتجه الجلد بعد التعرض لأشعة الشمس، ويحدث التفاعل الضوئي نتيجة تحول المركب 7-ديهيدروكوليسترول (بروفيتامين D) في الجلد بواسطة أشعة فوق

بنفسجية من النوع B ذات طاقة عالية تتراوح أطوالها الموجية ما بين 280 و 310 نانو متر تقريباً.⁽²²⁾ ويُحفز تعرض 7-ديهيدروكوليسترول وللأشعة فوق البنفسجية من النوع B انشطاراً كيميائياً ضوئياً بين ذرتي الكربون 9 و 10 في حلقة الستيرويد، مُنتجاً هرمون ما قبل فيتامين D₃ ومن خلال عملية تحويل جزئي تعتمد على الوقت حتى 48 ساعة ودرجة الحرارة، يتحول ما قبل لفيتامين D₂ إلى فيتامين D₃ (كوليكالسيفيرول) بالإضافة إلى منتجين خاملين بيولوجياً، همات اكيستيرولو لومينو ستيرولو يعتمد التخليق الجلدي لفيتامين D على شدة الأشعة فوق البنفسجية.⁽²³⁾ أما من ناحية التركيب الكيميائي يكمن الفرق بين فيتامين D₃ وفيتامين D₂ في وجود مجموعة ميثيل (CH₃) على ذرة الكربون رقم 24 ورابطة ثنائية إضافية بين ذرة الكربون رقم 22 و 23⁽²⁴⁾ كما في الشكل رقم (2)



المصدر: عمل الباحثة

الشكل رقم (2):- التركيب الكيميائي لصور فيتامين D ويظهر الاختلاف في الشكل بين الصور الثلاثة لفيتامين باللون الأزرق. C = Vitamin D₄, A = Vitamin D₂ B = Vitamin D₃ ويتعرض الجلد للأشعة فوق بنفسجية (UV) من نوع B وتحدث سلسلة من التفاعلات والتي تبدأ بتحول طليعة فيتامين D (PROVITAMIN D) داخل طبقات الجلد وتنتهي بتكون فيتامين D وذلك عند درجة حرارة 37 درجة مئوية ، ويوضح الشكل (3) ما سبق ذكره .



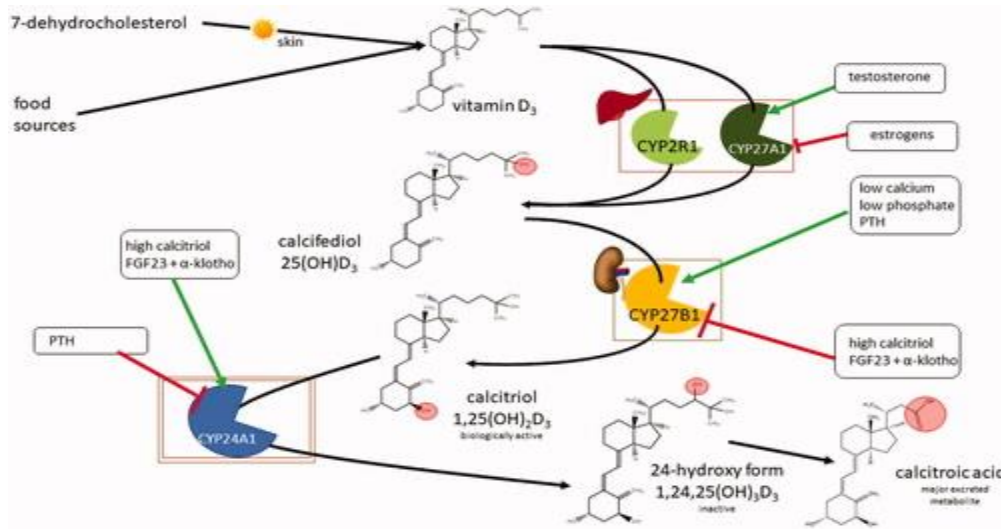
الشكل رقم (3) تخليق فيتامين D: عند التعرض للأشعة الشمس (UV -B) يتحول الفيتامين الابتدائي (Provitamin D2,D3,D4) إلى الأشكال الآتية: -

- - Ergocalciferol (Vitamin D2) Cholecalciferol (Vitamin D3))

(25) 22,23 (Vitamin D4) Dihydroergocalciferol

بغض النظر عن مصدر فيتامين D سواء كان مصدره غذائياً أو مُصنَّعاً داخلياً، يتمثل شكله النشط في تحويل فيتامين D إلى شكله المهدرج في الموضع 25 وهو الكالسيفيديول ويرمز له بـ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ، ويعتبر الجلد هو المصدر الرئيسي لفيتامين D_3 لدى الثدييات.

الشكل (4) يوضح إنتاج فيتامين D_3 داخلياً وذلك بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية عند الأطوال الموجية المذكورة التي تحول 7-ديهيدروكوليسترول وهو أحد أشكال الكالسترول وينقل نوع كوليالكسيفرول في طبقات الجلد إلى أنسجة التخزين أو الكبد لإجراء عملية الهيدروكسيل في الموضع 25 وتحويله إلى 25-OH D_3 (كالسيفيديول) وهي خطوة يرجح أن يحفزها أنزيم CYP2R1 وهو الهيدروكسيلاز الرئيسي لفيتامين D للبشر. (26)



الشكل رقم (4): تخليق فيتامين D داخل طبقات الجلد ومراحل الاستقلاب وتنظيمه داخل الجسم. (27)

ويعتبر كل من 25-OH D_3 و $1,25\text{-di(OH) D}_3$ أكثر المؤشرات الحيوية استخداماً نظراً لنشاطهم. (28)
المركب 25-OH D_3 مؤشراً حيوياً ممتازاً طويل الأمد لمستويات فيتامين D. ويعد 25-OH D_3 الشكل الأساسي لفيتامين D في الجسم. (29) ومع ذلك فإن الشكل النشط بيولوجياً لهذا الفيتامين هو الذي يصنع في الكلى $1,25\text{-di(OH) D}_3$. (30)

تتمثل معظم أعمال $1,25\text{di (OH)D}_3$ بواسطة مستقبل فيتامين D (VDR) في أن مستقبل فيتامين D هو عامل نقل في المادة الوراثية يشكل تحالفاً مع عوامل نقل أخرى تتمثل في مستقبل الفيتامين من نوع x retinoid عندما يرتبط $1,25\text{di(OH)D}_3$ وينظم ترجمة الجين بشكل إيجابي أو سلبي اعتماداً على العوامل الأخرى التي يرتبط بها أو يتفاعل معها.

يوجد مستقبل فيتامين D (VDR) في معظم الخلايا، وليس فقط تلك الموجودة في التوازن العظمي والمعدني (أي العظام والأمعاء والكلى) مما يؤدي إلى انتشار واسع لتأثير

$1,25\text{ di (OH)D}_3$ على معظم العمليات الفيزيولوجية والفيزيولوجية المرضية.

أشارت العديد من الدراسات إلى أن $1,25\text{ (OH)2D}$ ينظم عمل الخلايا الدهنية عن طريق الارتباط بمستقبلات فيتامين D. (31)

من المنطقي التساؤل عما إذا كان فيتامين D_2 و D_3 متكافئين؟ على الرغم من اعتبار كليهما فيتامين D إلا أن هناك اختلافات فسيولوجية دقيقة بينهما، تكمن في ارتباط بروتين ربط فيتامين (D VDBP)

بمستقبلات D2 تكون أقل من ارتباطه بمستقبلات D3 مما يؤدي على الأرجح إلى قصر عمر النصف لـ $25(OH)D_2$ للدراسات التي قارنت بين كمالات فيتامين D2 و D_3 أن الكوليكالسيفيرول يُحدث زيادات أكبر في تركيز $25(OH)D$ الكلي في المقارنةً بالارجو كالسيفيرول. ومما سبق وجد أن الشكل الأولي للفيامين 25-هيدروكسي فيتامين $D(OH)D_2$ له عمر نصفي يقدر بحوالي 3 أسابيع وهو أكثر استقراراً من الشكل النشط $25,1$ -ثنائي هيدروكسي فيتامين D الذي يبلغ عمره النصفي أربع ساعات. (32)

نقص فيتامين D :-

يؤدي نقص فيتامين D إلى زيادة عوامل خطر الإصابة بالأمراض غير المعدية مثل أمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض الكلى والسرطان. (33) وتتأثر هذه الأمراض غير المعدية بعدة عوامل مثل فسيولوجية الشخص وجيناته وعمره وبيئته. (34)

ويبلغ عدد الوفيات العالمية الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية 17.9 مليون حالة، وتليها 9.3 مليون حالة وفاة بسبب السرطان و 4.1 مليون حالة وفاة بسبب أمراض الجهاز التنفسي مع حدوث حوالي 80% من هذه الوفيات السنوية بين الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 70 عاماً. (35) وقد شهدت السنوات القليلة الماضية ارتفاعاً ملحوظاً في حالات الإصابة بفيروس كوفيد-19 في جميع أنحاء العالم. وقد أوضحت بعض الأبحاث وجود ارتباط بين مستويات فيتامين D ومرض كوفيد-19 لدى المرضى. (36)

وقد أوضحت الأبحاث البيئية أن ما يقرب من 80 % من مرض كوفيد-19 يعانون من نقص في فيتامين D. (37)

ويؤدي نقص فيتامين D إلى ظهور مرض السكري لدى الأشخاص الذين يعانون من السمنة. (38)

الفوائد الصحية لفيتامين D :-

يقدم فيتامين D فوائد صحية عديدة غير معروفة على نطاق واسع، تتجاوز دوره المعروف في صحة الهيكل العظمي فهو ضروري لأنسجة الجسم الأخرى، وصحة الأم والجنين، ووظائف الدماغ والمناعة والحمل، والوقاية من السرطان وصحة القلب والأوعية الدموية وتركز الإرشادات الحالية الصادرة عن المنظمات الحكومية والصحية على صحة العظام، متجاهلةً

إلى حد كبير الفوائد المذكورة أعلاه خارج نطاق صحة الهيكل العظمي والمستوى المناسب من فيتامين D في الدم. يرتبط فيتامين D بفوائد صحية للقلب والأوعية الدموية، بما في ذلك تأثيرات وقائية محتملة ضد أمراض القلب، إذ يؤثر على توازن الكالسيوم، مما يدعم انقباض عضلة القلب ويقلل من مخاطر تضخم الشرايين.⁽³⁹⁾

وقد أشارت المراجعات المنهجية والتحليلات للتجارب السريرية العشوائية إلى أن مكملات فيتامين D تحسن العديد من عوامل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك زيادة ملحوظة في مستوى الكوليسترول الجيد (HDL) وانخفاض في مستوى الدهون الثلاثية وضغط الدم الانقباضي.⁽⁴⁰⁾ يعد ارتفاع ضغط الدم عامل خطر مهما لأمراض القلب والأوعية الدموية لاسيما إذا اقترن بعوامل خطر أخرى لهذه الأمراض. وقد أقيمت دراسة باستخدام بيانات من بنك البيانات الحيوية في المملكة المتحدة، لدراسة العلاقة بين تركيزات 25(OH)D في الدم وتناول مكملات فيتامين D ومعدل الوفيات الناتجة عن أمراض القلب والأوعية الدموية لدى البالغين المصابين بارتفاع ضغط الدم بالكامل، ارتبطت تركيزات DOH25 في الدم التي تتراوح بين 25 و50 نانومول/لتر مقارنة بتلك التي تزيد عن 75 نانومول/لتر.⁽⁴¹⁾

بعد الاطلاع علي بعض الدراسات السابقة في تحديد المستوى المناسب لتركيز الفيتامين D في الدم وعلاقته ببعض الأمراض وتقليل نسبة الخطر من هذه الأمراض، حيث جمعت هذه النتائج في الجدول رقم (1) كالآتي:

تركيز فيتامين D ng/ml	الحالات والأمراض التي يقي منها	نسبة تقليل الخطر %
80	أمراض مقاومة فيتامين D: الصداق العنقودي، الصدفية أمراض المناعة الذاتية (التصلب اللويحي MS، الربو وغيرها)	80
50	مقاومة العدوى والتسمم الدموي Sepsis، كوفيد-19، السرطان	60
40	أمراض الأيض: السمنة والسكري، أمراض القلب والشرايين	40
30	هشاشة العظام والكسور، أمراض الأمعاء الالتهابية و زيادة نشاط الغدة الجار درقية الثانوي	50
20	وظائف العضلات: التوازن وردة الفعل، تقليل السقوط والإصابات	70
15	أيض الكالسيوم: تكلس العظام، الكساح عند الأطفال (Rickets)، لين العظام عند الكبار	80

جدول رقم (1): - يوضح القيم المناسبة من تراكيز فيتامين D في الدم مع نوع المرض وكذلك نسبة التقليل

من خطر هذا المرض. (عمل الباحثة)

في هذه الدراسة التي تلخص فوائد فيتامين D في تحديد المستوى المناسب من فيتامين D في الدم الذي يحمي الجسم من خطر الإصابة بإحدى الأمراض المذكورة ضمن الجدول السابق ، ويوضح الجدول القيم لتراكيز $25(OH)D_3$ بوحدة ng/ml والحالات المرضية والنسبة المئوية لتقليل الخطر من الأمراض .

يوضح السهم الذي علي اليمين وباللون الأحمر انه كلما يرتفع مستوى $25(OH)D_3$ في الدم كلما يزيد التحسن من المرض وتقل الأعراض. (أي أن العلاقة طردية) وبالتالي يمكن تفسير القيم المذكورة في الجدول كالآتي :-

1- تركيز $25(OH)D_3$ الذي يساوي 15-20 ng/ml يعتبر نقص شديد في مستوى الفيتامين في الدم مما يزيد من الخطر علي العظام و العضلات.

2- تركيز $25(OH)D_3$ الذي يساوي 30 ng/ml يعتبر غير كافي ويسبب بداية هشاشة العظام.

3- تركيز $25(OH)D_3$ الذي يتمثل في القيم 40-50 ng/ml يعتبر تركيز كافي وممتاز للحماية من أمراض القلب والسكر والسرطان.

5- ويعتبر التركيز 30-50 ng/ml من الفيتامين في الدم هو المستوى المطلوب والأكثر أمان.

المبحث الثاني: الأمراض المزمنة (Chronic Diseases)

تعريف الأمراض المزمنة: -

هي أمراض تدوم لفترة طويلة عادة لمدة 3 شهور أو أكثر وتتطور ببطء وتستمر مع الإنسان لسنوات أو مدى الحياة ولا يمكن الشفاء منها بشكل كامل في اغلب الحالات بل يتم التحكم فيها والتعايش معها بالعلاج ونمط الحياة.⁽⁴²⁾

وتنقسم الأمراض المزمنة إلى: -

أولاً: الأمراض الغير معدية: -

وهي أمراض غير معدية ولا تنتقل من الشخص المصاب إلى الآخرين مثل السرطان، مرض السكري، النوبات القلبية، أمراض المناعة الذاتية (التصلب المتعدد) وهشاشة العظام.⁽⁴³⁾

1-مرض السكري: -

في العديد من الدراسات وجد أن هناك دور واضح لفيتامين D في الحد من ظهور داء السكري من النوع الثاني ولكن لمن لديهم مستوى الفيتامين $[D25(OH)D]$ اقل من 12 نانوجرام /مل كما قلل

تناول مكملات فيتامين D من خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني المصابين بمقدمات السكري وزاد من معدل عودة مقدمات السكري إلى مستويات السكر الطبيعية في الدم ، من المثير للاهتمام ملاحظة أن المرضى الذين تقل مستويات فيتامين D لديهم في الدورة الدموية عن 20 أو حتى 30 نانو جرام /مل معرض وخطر أكبر للإصابة بمضاعفات الاوعية الدموية الدقيقة لمرضى السكري. (44)

أمراض القلب والأوعية الدموية:

يرتبط فيتامين D بفوائد صحية للقلب والأوعية الدموية، بما في ذلك كتأثيرات وقائية محتملة ضد أمراض القلب، إذ يؤثر على توازن الكالسيوم ونسخ الجينات، مما يدعم انقباض عضلة القلب ويقلل من مخاطر تضخم القلب وتصلب الشرايين. (45)

وجد أن مكملات فيتامين D تحسن العديد من عوامل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية في ذلك زيادة ملحوظة في مستوى الكوليسترول الجيد (HDL) وانخفاض في مستوى الدهون الثلاثية وضغط الدم الانقباضي. (46)

2- السرطان: -

ينتج السرطان عن زيادة نشاط الجينات الورمية وانخفاض نشاط الجينات الكابتة للأورام. (47) كما يزيد نقص فيتامين D من خطر الإصابة بالسرطان بالإضافة إلى أمراض أخرى. (48) وأشارت بعض الدراسات أن فيتامين D يؤثر سلباً على انتشار الأورام الخبيثة.

حيث يتم تنظيم نشاط الكاليسيترول عبر مستقبل فيتامين D (VDR) وهو مستقبل نووي من خلال آليات جينية. ويعبر مستقبل فيتامين D (VDR) في جميع الخلايا والأنسجة مرتبط بتنظيم الكالسيوم. (49) يوجد مستقبل فيتامين D (VDR) في الكلى والعظام والأمعاء وينظم مجموعة متنوعة من مسارات الإشارات الخلوية بما في ذلك تكاثر الخلايا وموتها المبرمج والتها مها وتكوين الأوعية الدموية. (50) كما يؤثر فيتامين D على نمو وموت الخلايا الوحيدة والخلايا المتغصنة وأنواع عديدة من الخلايا وذلك من خلال تعديل الآليات المشاركة في نمو الخلايا السرطانية. (51)

ويؤدي الكاليسيترول إلى تنشيط تكاثر خلايا الورم الميلانيني الخبيث وتحول خلايا سرطان الدم HL-60-Leukaemia إلى خلايا بعلمية. وقد ثبت أن الكاليسيترول يؤثر على نمو الخلايا السرطانية عن طريق التغير في عوامل النمو الأساسية ونشاطها.

في العديد من العمليات التي تحدث في الخلايا سرطان القولون يحدث تثبيط لنشاط أنسخي لبروتين بيتا - كاتنين ، مما يشوه تنشيط مسار إشارات WNT- β - Catenin وهو التعديل الأكثر شيوعا في سرطان القولون والمستقيم.

يوقف الكالسيترينول نمو العديد من الخلايا الضارة عن طريق إحداث توقف وتراكم في دورة الخلية.⁽⁵²⁾ أما في خلايا سرطان البروستاتا، يعزز الكالسيترينول التعبير عن البروتين الشبيه بالأنسولين 3 (IGBP -3) الذي يثبط نمو الخلايا عن طريق زيادة البروتين P21 في خلايا سرطان البروستاتا والثدي وينشط الكالسيترينول مسببا موت الخلايا المعتمدة علي الميتوكوندريا عن طريق تقليل البروتينات المضادة لموت الخلايا.

وتشير الأدلة إلى أن فيتامين D يمتلك نشاطا مضادا للأورام في الخلايا الخبيثة ويؤدي فيتامين D بمستقبل فيتامين D إلى تثبيط النسخ الجيني للجينات المستهدفة ، مما ينتج عنه موت الخلايا وكبح الخلايا الجذعية السرطانية .

كما أوضحت العديد من الدراسات أن زيادة مستويات 25 هيدروكسي فيتامين D في البلازما تقلل من احتمالية الإصابة بسرطان القولون والمستقيم.⁽⁵³⁾

وأشارت الدراسات إلى أن تناول مكملات فيتامين D يوميا يقلل من احتمالية الوفاة بالسرطان بنسبة 13 % تقريبا وخاصة لدى كبار السن ،

يمنع فيتامين D غزو الخلايا السرطانية و انتشارها ويلعب تدعيم الأغذية بفيتامين D دورا في الحد من انتشار السرطان .⁽⁵⁴⁾

وتشير دراسات أخرى إلى أن التأثير الوقائي لفيتامين D في إطالة العمر يتطلب تراكيز من 25(OH)D أعلى من 30 نانوغرام/مل.⁽⁵⁵⁾

وأكدت دراسة تحليلية حديثة تأثير ارتفاع مستويات فيتامين د 25(OH)D على معدل البقاء على قيد الحياة بشكل عام وبمعدل البقاء على قيد الحياة دون تطور المرض ورغم أن النتائج ليست قاطعة بأحبال من الأحوال إلا أن هناك إجماعا عاما في الوقت الحالي على أن فيتامين D له تأثير مفيد في خفض معدل الوفيات الناجمة عن السرطان.⁽⁵⁶⁾

4-أمراض المناعة الذاتية (التصلب المتعدد): -

انخفاض مستويات 25(OH)D في الدم يرتبط بزيادة معدل الإصابة بالتصلب المتعدد (MS).⁽⁵⁷⁾ وقد أجريت العديد من الدراسات معظمها صغيرة حول تأثير جرعات متفاوتة من فيتامين د على تطور المرض.⁽⁵⁸⁾

5- هشاشة العظام: -

هو مرض ناتج عن اضطراب هيكلي يرتبط بانخفاض قوة العظام وزيادة خطر الكسور بسبب انخفاض كثافة المعادن وكتلة العظام، ويشار لهشاشة العظام اضطراب صامت لعدم ظهور أعراض له.⁽⁵⁹⁾ تصنف هشاشة العظام إلى نوعين:

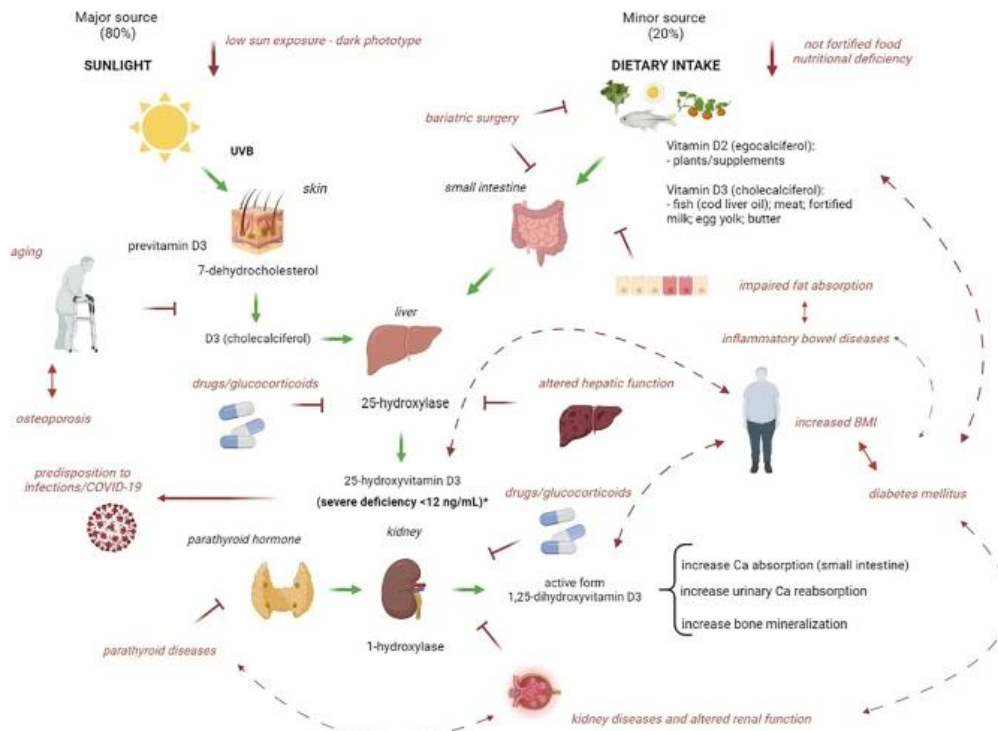
1- هشاشة عظام أولية وتحدث عند النساء بعد انقطاع الطمث والرجال نتيجة لتغيرات المرتبطة بالعمر في الجسم.

2- هشاشة العظام الثانوية والعوامل المساهمة في ظهورها هي الأمراض والعلاجات والأدوية والعوامل الوراثية أو العوامل فوق الجينية مثل سوء التغذية وعدم كفاية تناول فيتامين D والكالسيوم والاختلال الهرموني كقصور هرمون الأستروجين واستهلاك الكحول والتدخين وانخفاض مؤشر كتلة الجسم وقلة النشاط البدني.⁽⁶⁰⁾ أشارت البحوث الغذائية بارتباط نقص فيتامين D بهشاشة العظام.

لذلك ينصح باستخدام الأدوية والتدخلات الغذائية مثل تناول كميات كافية من البروتينات والعناصر المهمة كالسيوم وفيتامين D وذلك للحد من مخاطر هذا المرض الصامت ومع ذلك فقد ارتبط حدوث هذا المرض بمعدلات عالية الاعتلال والوفيات.

ولذلك ينبغي أن تكون الوقاية من هذا المرض من أولويات الصحة العامة، ويظل تناول فيتامين D والكالسيوم بكميات كافية للوقاية منه عاملاً أساسياً.

حيث يتحول 25(OH)D إلى 1,25(OH)D₂ في الكلى وهو المسئول عن فتح قنوات الكالسيوم في الأمعاء ويتبع فتح هذه القنوات تكوين رابطة للكالسيوم وهذه السلسلة من التفاعلات مسئولة عن امتصاص الكالسيوم والفوسفات وهما من المعادن المهمة لصحة العظام مما يؤدي إلى تمعدن العظام بشكل طبيعي.⁽⁶¹⁾



*Sempos et al. Br J Clin Pharmacol 2018

الشكل (6):- يوضح التغيرات التي يمر بها فيتامين D في مختلف الحالات السريرية. (62)

ثانيا الأمراض المعدية:-

الأمراض المعدية هي اضطرابات صحية تحدث بسبب دخول كائنات دقيقة ضارة مثل البكتيريا أو الفيروسات أو الفطريات أو الطفيليات إلى الجسم وتنتقل هذه الأمراض بين الناس بشكل مباشر أو غير مباشر مثل الأنفلونزا، الحصب أو الكورونا كوفيد-19. (63)

كوفيد -19:-

يعتبر كوفيد -19 من الأمراض المعدية والتي تنتشر بسرعة كبيرة وهو يسبب متلازمة الالتهاب التنفسي الحاد، وفي حين كان المجتمع الطبي يفتقر الى العلاجات المتاحة لمكافحة لكوفيد -19 ظهرت أهمية فيتامين D في انه قد يؤثر تناول مكملات فيتامين D في الوقاية من عدوى فيروس كورونا كوفيد-19 واقترحت عدة آليات يمكن من خلالها ان يوفر فيتامين D الحماية ضد كوفيد-19. وذلك من خلال تنظيم آليات الحماية حيث يحفز فيتامين D إنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات للميكروبات وبفضل تأثيرات فيتامين D على الجهاز المناعي التكيفي مما يمنع دخول الفيروس للخلايا. (64)

الجرعات الموصى بها من فيتامين D: -

تختلف كمية فيتامين D اللازمة للوصول المستوى المطلوب باختلاف الحالات السريرية فإن كمية فيتامين D اللازمة لرفع مستوى $25(OH)D$ إلى 20 نانوجرام/مل تتطلب جرعة يومية تتراوح بين 600 إلى 1800 وحدة دولية لجميع الفئات العمرية.

ويوصى يتناول 600 وحدة دولية أو 15 مايكرو جرام يوميا للأفراد حتى سن 70 عاما. وفي المقابل توصى المعاهد الوطنية للصحة ببولندا بتناول 1000 - 2000 وحدة دولية يوميا للفئة العمرية من 11 إلى 65 عاما و 2000 - 4000 وحدة دولية للأفراد فوق سن 75 عاما . تناول جرعة يومية تتراوح بين 4000 و 6000 وحدة دولية من فيتامين D للوصول إلى مستويات آمنة من $25(OH)D_3$ في الدم من 40 إلى 70 نانوجرام /مل من شأنه أن يوفر الحماية للصحة الجسم من العديد من الأمراض. (65)

الاستنتاجات: -

- 1- اتضح من الدراسات السابقة أن دور فيتامين D لا يقتصر على تنظيم الهيكل العظمي فحسب، بل يمتد ليشمل العديد من الأنسجة والأعضاء خارج الهيكل العظمي.
- 2- المركب المسئول عن تحديد مستوى فيتامين D في الدم هو $25(OH)D_3$.
- 3- نقص مستوى فيتامين D في الدم يزيد من مضاعفات العديد من الأمراض.
- 4- الكميات المثلى من الفيتامين في الجسم تختلف بنوع المرض والعضو المصاب.
- 5- المستوى الأكثر أمان من فيتامين D في الدم من 30 إلى 50 ng/ml.

التوصيات: -

- 1- توفير تحليل مستوى فيتامين D في المراكز العامة ليتسنى لكل المرضى فرصة التحليل لمتابعة تغير تركيز 25-هيدروكسي فيتامين D لتفادي حدوث النقص ومضاعفاته.
- 2- توفير الجرعات المناسبة من الفيتامين لكل الأعمار داخل المراكز العامة.
- 3- ينبغي الاهتمام والتركيز على نتائج الدراسات المستقبلية لمتابعة في اسم تغيرا تتركيز 25-هيدروكسي فيتامين ($25-OHD$) في الدم.
- 4- توعية المواطنين بأهمية فيتامين D وذلك بإقامة ورش عمل وندوات وخاصة داخل المدارس العامة.

References:-

المراجع العربية:-

1- أمحمد الحبشي: مبادئ الكيمياء الحيوية (1). الدار العربية لنشر والتوزيع ، مدينة نصر. (2002).

المراجع الانجليزية:-

- 2- Tyler Barker. Vitamins and Human Health. MDPI – Special issue. (2023).
- 3- Lea Skapetze, Daniela . Monitoring changes in Vitamin D levels during the COVID-19 pandemic with routinely –collected (16), 104 – 7472(2025).
- 4- Antonio Raposo , Anita Kumari , Deepika , et al . VitaminD: recent advances, associated factors and its role in fighting non –communicable diseases .(9): 100, (2025).
- 5- Borel, P.,Caillaud, D. & Cano, N. J. Vitamin D bioavailability: State Of the art. Crit.Rev. Food Sci. Nutr. 55, 1193-205(2015) .
- 6- 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.42, 644-9 (1985).
- 7- Aarts, E. et al. Vitamin D absorption: Consequences of gastric bypass surgery. Eur. J. Endocrinol. 164, 827-32(2011).
- 8- Cashman, K.D. 100 YEARS OF VITAMIN D: Global differences in vitamin D status and dietary intake: areview of the data. Endocr. Connect 11, e210282 (2022).
- 9- Poh, B. K. et al. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of Vitamin D hnsufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). Asia Pac. J. Clin. Nutr. 25, 538-48 (2016).
- 10- Gardner, D.G.; Chen, S.; Glenn, D.J. Vitamin D and the heart. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 305, R969–R977. (2013).
- 11- Pittas,A,G ,et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes . New England journal of Medicine.,381(11), 1019 – 1030. (2019) .
- 12- Geng ,T, et al. Vitamin D supplements and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care.(2018), 41(9) , 1781 – 1789.
- 13- Zhang,r., et al. Vatamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Atherosclerosis. (2017), 261, 120- 126.
- 14- Manson, j.E., et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. New England journal of Medicine . (2019),380(1), 33 – 44.



- 15- Apperley. J, Petchey. R, Martineau.A.R, et al . The Role of Vitamin D in Health and Disease.665-685: (8) 83.(2023).
- 16- Antonio Raposo , Anita Kumari , Deepika , et al . VitaminD: recent advances, associated factors and its role in fighting non –communicable diseases .(9): 100, (2025).
- 17- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. Nutr Bull. 2014;39(4):322–350.
- 18- Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, et al. Dietary intake of vitamin D from dairy products reduces the risk of osteoporosis. Nutrients. 2020;12(6):1743.
- 19- Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. Adv Nutr. 2013;4(4):453–462.
- 20- Larson-Meyer DE, Ingold BC, Fensterseifer SR, et al. Sun exposure in pigs increases the vitamin D nutritional quality of pork. 2017;12(11):e0187877–e0187877.
- 21- Kaushik R, Sachdeva B, Arora S. Vitamin D2 stability in milk during processing, packaging and storage. LWT. 2014;56(2):421–426
- 22- Sassi , F, Tamone , C, & DAmelio , P,Vitamin D:Nutrient , hormone and immunomodulator. Nutrients 10, 1656(2018).
- 23- Claudio Marcocci, Roger Bouillon , Neil Binkley et . al . Vitamin D: Doses, Levels, from and Route Administration: Is There one Single Approach for all? 22(4). 1218 – 1201.(2021).
- 24- Jessica F.G.Matos, Anderson N. Moreira, Katarzyna Mackowiak, Weronika, Bialourufe, Jerry. Yanovich, Diana Dias da Silver, et al. Vitamin D: Sources Physiological Role , Kinetics , Bioavailability , Deficiency, Therapeutic Use , Toxicity , and an Overview of Analytical methods for the Detection of Vitamin D and Its Metabolites. 19 , 503- 517 (2022).
- 25- Jessica F.G.Matos, Anderson N. Moreira, Katarzyna Mackowiak, Weronika, Bialourufe, Jerry. Yanovich, Diana Dias da Silver, et al. Vitamin D: Sources Physiological Role , Kinetics , Bioavailability , Deficiency, Therapeutic Use , Toxicity , and an Overview of Analytical methods for the Detection of Vitamin D and Its Metabolites. 19 , 503- 517 (2022).
- 26- Hsu, S. et al. Biomarkers of Vitamin D metabolism and hip and vertebral fracture risk: The Multi-Ethnic study of atherosclerosis. JBMR Plus. 6,e10697(2022).



- 27- Jessica F.G.Matos, Anderson N. Moreira, Katarzyna Mackowiak, Weronika, et al. Vitamin D: Sources Physiological Role , Kinetics , Bioavailability , Deficiency, Therapeutic Use , Toxicity , and an Overview of Analytical methods for the Detection of Vitamin D and Its Metabolites. 19 , 503- 517 (2022)
- 28- Bikle ,D.D. Vitamin D : Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level . J. Endocr. Soc . 4, bvz038 (2020).
- 29- Bilezikian, J. P. et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? Rev. Endocr. Metab. Disord. 22, 1201- 18 (2021).
- 30- Authors: Giustina, A ,Adler , R. A,Binkley , N, Bouillon, R, Ebeling, P. R.,Lazaretti – Castro, M,.. & Marcocci, C,. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. 181(4). 234 – 240. (2019).
- 31- Singh, V. Can vitamins, as epigenetic modifiers, enhance immunity in COVID – 19 patients With non-communicable disease?. Cutr. Rep. 9, 202-9 (2020).
- 32- Halaybeh, R,Y. Vitamin D and its role in various diseases (Graduation project for Bachelors degree in pharmacy and pharmaceutical chemistry, Faculty Of pharmacy,Al-Manara University).1, (2023).
- 33- Budreviciute, A. et al. Management and prevention strategies for non-communicable diseases (NCDs) and their risk factors. Front public health 8,5744111(2020).
- 34- WHO. Noncommunicable diseases fact sheet. [internet](2022).
- 35- Turrubiates- Hernandez, F . et al. Potential immunomodulatory effects of vitamin D in the prevention of severe coronavirus disease 2019: An ally for Latin America (Review). Int J. Mol. Med 47, 32 (2021).
- 36- Peeples, J, CDK ,& EJ. New Study found 80% of COVID-19 patients were Vitamin D Deficient.2020;3(9): e2019722.
- 37- Berridge, M. J.Vitamin D Deficiency and diabetes. Biochem. J. 474, 1321-32 (2017).
- 38- Gardner, D.G.; Chen, S.; Glenn, D.J. Vitamin D and the heart. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2013, 305, R969–R977.
- 39- Mirhosseini, N.; Rainsbury, J.; Kimball, S.M. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Cardiovasc. Med. , 5,87.(2018).
- 40- Meltzer , D. O. et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. JAMA Netw. Open 3, e2019722 (2020).

- 41- William B. Grant, Sunil J. Wimalawansa, Pawel Pludowski, Richrd zc. Vitamin D: Evidence – Based Health Benefits and Recommendations for Clinical practice Guidelines.17(2) -227. (2024).
- 42- Mirhosseini, N.; Rainsbury, J.; Kimball, S.M. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk: 5,87.(2018)
- 43- Pittas,A,G,et al . Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes . New England journal of Medicine,381(11), 1019 – 1030. (2019).
- 44- Berridge, M. J.Vitamin D Deficiency and diabetes. Biochm. J. 474, 1321-32 (2017).
- 45- Mirhosseini, N.; Rainsbury, J.; Kimball, S.M. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*(2018), 5, 87.
- 46- Carlberg, C. & Munoz, A. An ubdate on Vitamin D signaling and Cancer. *Semin Cancer Biol.* 79, 217 – 30 (2202).
- 47- Feldman, D, Krishnan, A .V, Swami, S. Giovannucci, E. & Feldman, B. J. The role of Vitamin D in reducing cancer risk and Progression. *Nat. Rev. Cancer* 14, 342 – 57 (2014).
- 48- Krishnan, A. V., Trump, D. L., Johnson, C. S. & Feldman, D. The rol of Vitamin D in Cancer Prevention and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39, 401 – 18 (2018).
- 49- Khammissa, R. A. G. et al. The biological activities of Vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *Biomed. Res int* 1-9 (2018).
- 50- De Silva, W. G. M. et al. protection from ultraviolet damage and photo carcinogenesis by Vitamin D compounds. *Adv. Exp. Med Biol.* 1268, 227.53 (2020).Negri, M. et al. Vitamin D-induced molecular mechanisms to potentiate cancer cells. *Nutrients* 12, 1798 (2020). Ng, K. et al. Effect of high- dose vs standard- dose Vitamin D3
- 51- Supplementation on progression-free Survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer:
- 52- The SUNSHINE randomized clinical trial. *JAMA* 321, 1370 -9 (2019). Niedermaier, T. et al. Vitamin
- 53- D food fortification in European Countries : the underused potential to prevent cancer deaths. *Eur. J. Epidemiol.* 37 , 309 -20 (2022).



- 54- Scragg R, Khaw KT, Toop L, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(11): e182178.
- 55- Han J, Guo X, Yu X, et al. 25-Hydroxyvitamin D and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Nutrients. 2019;11(10):2295. Published 2019 Sep 26.
- 56- Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A brief review of the effects of Vitamin D on multiple sclerosis. Front Immunol. 2020;11:781. Published 2020 May 6.
- 57- Martínez-Lapiscina EH, Mahatanan R, Lee CH, Charoenpong P, Hong JP. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci. (2020);411: 116668 Aspray TJ, Hill T.R. Osteoporosis and the ageing skeleton. pp. 453-476.(2019).
- 58- Salari, N., et al. The global prevalence of osteoporosis in the world.(16 609. (2021).
- 59- Jagelaviciene , E ., Vaitkeviciene, I ., Silingaite , D., Sinkunaite, E. Daugelaite, G.The relationship between vitamin D and gum disease.54(3), 45. 2018).(
- 60- The North American Menopause Society. Management of Osteoporosis in Postmenopausal women: An NAMS Position statement. Menopause, 28, 973 – 997. 2021).
- 61- Claudio Marcocci, Roger Bouillon , Neil Binkley et . al . Vitamin D: Doses, Levels, from and Route Administration:
- 62- Is There one Single Approach for all? 22(4). 1218 – 1201.(2021).
- 63- Apperley. J, Petchey. R, Martineau.A.R, et al . The Role of Vitamin D in Health and Disease.665-685: (8) 83.(2023).
- 64- Pludowski, P. et al. Clinical Practice in the prevention, diagnosis and treatment of Vitamin D deficiency: A central and eastern European expert
- 65- consensus statement. Nutrients 14, 1483 (2022). Claudio Marcocci, Roger Bouillon , Neil Binkley et . al . Vitamin D: Doses, Levels, from and Route Administration: Is There one Single Approach for all? 22(4). 1218 – 1201.(2021).