



تغذية علاجية على أساس فردية كيميائية حيوية

يمكن إعادة طبع هذه المقالة مجانًا بشرط

1. أن يكون هناك إسناد واضح إلى "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" Orthomolecular Medicine News Service
2. أن يتم تضمين كلاً من رابط الاشتراك المجاني في "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" <http://orthomolecular.org/subscribe.html> وكذلك رابط أرشيف "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" <http://orthomolecular.org/resources/omns/index.shtml>

للتشر الفوري

خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي ، 11 سبتمبر ، 2024

فهم مقاومة فيتامين د ومعالجتها:

نهج شامل يدمج العوامل الوراثية والبيئية والتغذوية

ريتشارد ز. تشنغ، دكتوراه في الطب، دكتوراه في الفلسفة

(11 سبتمبر 2024) OMNS

الملخص

مقاومة فيتامين د، وهي الحالة التي يستجيب فيها الجسم بشكل غير كافٍ لفيتامين د، يمكن أن تظهر في أشكال وراثية ومكتسبة. تبحث هذه الورقة في تعقيدات مقاومة فيتامين د، وتسلط الضوء على الطبيعة المتعددة العوامل للحالة، والتي تنطوي على الاستعدادات الوراثية وعوامل نمط الحياة والعدوى واختلال التوازن الهرموني ونقص المغذيات الدقيقة. الأشكال الوراثية، على الرغم من ندرتها، تنطوي عادةً على طفرات في مستقبل فيتامين د (VDR)، في حين أن المقاومة المكتسبة شائعة بشكل متزايد وغالبًا ما ترتبط بأمراض مزمنة وعوامل بيئية.

تؤكد الورقة على أهمية فهم هذه العوامل المساهمة المتنوعة لمعالجة مقاومة فيتامين د بشكل فعال. يُقدّم مفهوم التغذية الكاملة للخلايا، والذي يؤكد على التآزر بين العناصر الغذائية المختلفة، باعتباره نهجًا حاسمًا للتخفيف من مقاومة فيتامين د. وعلاوة على ذلك، تدعو الورقة إلى طب التصحيح الجزيئي التكامل، الذي يعمل على تحسين الصحة من خلال التوازن الغذائي الدقيق،

وتعديلات نمط الحياة، وإزالة السموم، والعلاجات المتقدمة مثل التوازن الهرموني المتطابق بيولوجيًا، والعلاج بالتعديل الحيوي الضوئي وزرع الخلايا الجذعية. ومن خلال نهج شامل ومتكامل، من الممكن تعزيز قدرة الجسم على استخدام فيتامين د بشكل فعال، مما يؤدي إلى تحسين النتائج الصحية في حالات تتراوح من هشاشة العظام إلى أمراض المناعة الذاتية.

1. المقدمة

فيتامين د ضروري للعديد من الوظائف البيولوجية، بما في ذلك توازن الكالسيوم، وصحة العظام، والوظيفة المناعية، وتنظيم الخلايا. ومع ذلك، يعاني بعض الأفراد من مقاومة فيتامين د، حيث يفشل الجسم في الاستجابة بشكل كافٍ للمستويات الطبيعية أو حتى المرتفعة من فيتامين د. يمكن تصنيف هذه المقاومة إلى شكلين أساسيين: وراثي ومكتسب. إن فهم الآليات الأساسية والعوامل المساهمة أمر بالغ الأهمية للتشخيص والعلاج الفعالين.

2. مقاومة فيتامين د الوراثية والمكتسبة

في حين أن الأشكال الوراثية لمقاومة فيتامين د، مثل تلك التي تسببها الطفرات في مستقبل فيتامين د (VDR)، نادرة، فإن مقاومة فيتامين د المكتسبة أصبحت معروفة بشكل متزايد ويمكن أن تكون أكثر شيوعًا. غالبًا ما يرتبط هذا الشكل المكتسب من المقاومة بالحالات الصحية المزمنة وعوامل نمط الحياة واضطراب الجهاز المناعي. تشير الأبحاث إلى أن نسبة كبيرة من الأفراد قد لا يستجيبون بشكل كافٍ للجرعات القياسية من مكملات فيتامين د. أظهرت الدراسات أن حوالي 25٪ من الأفراد قد يكونون "منخفضي الاستجابة" لفيتامين د، مما يتطلب جرعات أعلى أو أكثر فردية لتحقيق التأثيرات الفسيولوجية المرغوبة (1).

2.1 مقاومة فيتامين د الوراثية

مقاومة فيتامين د الوراثية، والمعروفة أيضًا باسم الكساح الوراثي المقاوم لفيتامين د (HVDRR)، هي اضطراب وراثي نادر ناتج عن طفرات في جين مستقبل فيتامين د (VDR). تؤدي هذه الطفرات إلى انخفاض قدرة مستقبلات فيتامين د على الارتباط بـ 1,25-ديهيدروكسي فيتامين د، وهو الشكل النشط لفيتامين د، أو إضعاف وظيفة المستقبل، مما يؤدي إلى ظهور مظاهر سريرية مثل الكساح، ونقص كالسيوم الدم، وفرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي. يظهر HVDRR عادة في مرحلة الطفولة المبكرة، مع أعراض تشمل التشوهات الهيكلية، وتأخر النمو، وفي بعض الحالات، الثعلبية. يتضمن العلاج عادة جرعات عالية من الكالسيوم (الشكل النشط لفيتامين د) ومكملات الكالسيوم للتغلب على المقاومة (2-7).

2.2 مقاومة فيتامين د المكتسبة

تحدث مقاومة فيتامين د المكتسبة في وقت لاحق من الحياة ولا تنجم عن طفرات جينية. بدلاً من ذلك، فإنها تنتج عن مجموعة متنوعة من العوامل الخارجية والداخلية التي تضعف قدرة الجسم على استخدام فيتامين د بشكل فعال. غالبًا ما يرتبط هذا الشكل من المقاومة بالأمراض المزمنة، أو بعض الأدوية، أو الحالات التي تؤثر على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د. تشير الأبحاث الحديثة إلى أن عوامل نمط الحياة بما في ذلك النظام الغذائي والنوم وممارسة الرياضة والسموم والتغذية وحتى اختلال التوازن الهرموني يمكن أن تساهم جميعها في مقاومة فيتامين د. تشمل أمثلة مقاومة فيتامين د المكتسبة مرض الكلى المزمن، الذي يضعف تحويل فيتامين د إلى شكله النشط، وبعض حالات المناعة الذاتية، حيث يمكن أن يؤدي الالتهاب وخلل المناعة إلى تغيير عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د ووظيفة المستقبلات.

2.3 تشخيص مقاومة فيتامين د

مقاومة فيتامين د هي تشخيص استبعادي وينطوي على مزيج من التقييم السريري والاختبارات المعملية (بما في ذلك مستويات مصمل 25(OH)D و PTH) ومراقبة الاستجابة لمكملات فيتامين د. مستويات PTH المرتفعة بالتزامن مع حالة فيتامين د الكافية هي مؤشر خاص على المقاومة (1).

- الأعراض السريرية: قد يعاني المرضى من أعراض تشير إلى نقص فيتامين د أو مقاومته، مثل آلام العظام، أو ضعف العضلات، أو علامات الكساح أو لين العظام.
- التاريخ الطبي: يجب أن يتضمن التاريخ الطبي الشامل تقييمًا لمدخل فيتامين د الغذائي، والتعرض لأشعة الشمس، وأي أمراض مزمنة مثل التهابات الفم/الأسنان، أو أمراض الكلى المزمنة أو اضطرابات الجهاز الهضمي. يجب أيضًا مراعاة عوامل نمط الحياة الأخرى التي قد تؤثر سلبيًا على استقلاب فيتامين د.
- مستويات 25-هيدروكسي فيتامين د (25(OH)D) في المصل: قم بقياس مستويات 25(OH)D في المصل لتحديد حالة فيتامين د. قد تشير المستويات المنخفضة إلى نقص، ولكن ليس بالضرورة المقاومة.
- مستويات هرمون الغدة جار الدرقية (PTH): مستويات PTH المرتفعة على الرغم من المستويات الكافية أو العالية من 25(OH)D هي السمة المميزة لمقاومة فيتامين د المكتسبة. يشير هذا إلى أن الجسم لا يستجيب بشكل مناسب لفيتامين د، مما يؤدي إلى فرط نشاط الغدة جار الدرقية الثانوي (1).
- مستويات الكالسيوم والفوسفات: قم بتقييم مستويات الكالسيوم والفوسفات في المصل. في حالات مقاومة فيتامين د، قد يضعف امتصاص الكالسيوم، مما يؤدي إلى نقص كالسيوم الدم وتغير استقلاب الفوسفات (8،9). تم استخدام الكالسيوم المُصَحَّح عند وجود انخفاض في الألبومين. ومع ذلك، يجادل بعض المؤلفين ضد هذه الممارسة (10).
- وظائف مستقبل فيتامين د (VDR): في بعض الحالات، قد يكون الاختبار الجيني للتعددات الشكلية في مستقبل فيتامين د أو الجينات ذات الصلة ضروريًا لتقييم العوامل الوراثية المحتملة التي تساهم في المقاومة.
- تجارب مكملات فيتامين د: يمكن أن يساعد إعطاء جرعات عالية من فيتامين د (على سبيل المثال، وفقًا لبروتوكول كويمبرا) ومراقبة التغيرات في مستويات 25(OH)D في المصل وهرمون الغدة جار الدرقية في تقييم استجابة الجسم. قد يشير عدم الاستجابة المتوقعة إلى المقاومة (1).
- المراقبة الطولية: يمكن أن تساعد المتابعة المنتظمة مع تكرار الاختبار في تحديد ما إذا كان المريض يستجيب بشكل منخفض لعلاج فيتامين د، والذي قد يتطلب جرعات أعلى للتأثيرات العلاجية.

3. العوامل المساهمة في مقاومة فيتامين د

3.1 العوامل الوراثية

بالإضافة إلى HVDRR، تؤثر العديد من تعددات الأشكال الجينية بشكل كبير على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د ووظيفة المستقبل، مما يساهم في الاختلافات في مقاومة فيتامين د.

- متغيرات CYP24A1: يشفر الجين CYP24A1 إنزيمًا يحلل فيتامين د النشط. يمكن أن تؤدي تعددات الأشكال في هذا الجين إلى انخفاض مستويات فيتامين د المتداولة وانخفاض الفعالية. ارتبطت متغيرات مثل rs3886163 بانخفاض مستويات فيتامين د، مما يؤثر على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د بشكل عام والنتائج الصحية ذات الصلة (11،12).
- تعددات أشكال CYP2R1: يعد جين CYP2R1 أمرًا بالغ الأهمية لتحويل فيتامين د إلى شكله النشط. وقد ارتبطت المتغيرات في هذا الجين، بما في ذلك rs10500804 و rs12794714، بانخفاض مستويات فيتامين د 25-هيدروكسي (25(OH)D) في المصل، مما يشير إلى دور مهم في استقلاب فيتامين د (12،13).

- تعدد أشكال مستقبلات فيتامين د (VDR): يُظهر جين VDR، الذي يشفر مستقبل فيتامين د، أيضًا تعدد أشكال يمكن أن يؤثر على إشارات فيتامين د. قد تؤدي المتغيرات مثل FokI وغيرها في منطقة UTR 3 إلى تغيير تعبير VDR ووظيفته، وبالتالي التأثير على التأثيرات البيولوجية لفيتامين د (14،11).
- التأثير على الصحة: ارتبطت الاختلافات الجينية في هذه المسارات بحالات صحية مختلفة، بما في ذلك السمنة ومرض السكري من النوع 2. وتسلط الدراسات الضوء على أهمية هذه التعدادات في فهم نقص فيتامين د وتداعياته الأوسع على الأمراض الأيضية (14،13).

3.2 العدوى

يمكن أن تساهم العدوى، وخاصة المزمنة منها، في مقاومة فيتامين د. وقد ثبت أن التهابات الأسنان، بما في ذلك تلك المتعلقة بالأسنان المعالجة بقناة الجذر (16،15)، متورطة في الالتهابات الجهازية التي يمكن أن تغير عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تتداخل العدوى مثل السل والعدوى الفيروسية المزمنة مع وظيفة مستقبلات فيتامين د وتنظيم المناعة، مما يؤدي إلى تفاقم مقاومة فيتامين د (17،1-23).

3.3 الظروف الفسيولوجية

السمنة هي عامل معروف يساهم في مقاومة فيتامين د. في الأفراد المصابين بالسمنة، يتم حجز فيتامين د في الأنسجة الدهنية، مما يقلل من توافره البيولوجي. وهذا يؤدي إلى انخفاض مستويات فيتامين د المتداولة وزيادة الحاجة إلى المكملات (24-26).

3.4 الأدوية الموصوفة

يمكن أن تساهم العديد من الأدوية الموصوفة في مقاومة فيتامين د إما عن طريق زيادة عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د أو التدخل في امتصاصه.

- **الأدوية المضادة للصرع (AEDs)**
 - **الفينيتوين:** من المعروف أن هذا الدواء يحفز إنزيمات السيتوكروم بي 450، والتي تعمل على تسريع تحلل فيتامين د، مما يؤدي إلى انخفاض مستوياته في الجسم (28،27).
 - **الكاربامازيبين:** على غرار الفينيتوين، يزيد الكاربامازيبين من التمثيل الغذائي الكبدي لفيتامين د، مما يؤدي إلى نقصه بمرور الوقت (27-29).
 - **الفينوباربيتال:** يحفز هذا الدواء أيضًا عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د، مما يساهم في نقصه (30،28).
- **علاجات السرطان**
 - **تاموكسيفين:** يستخدم في علاج سرطان الثدي، وقد ارتبط تاموكسيفين بانخفاض مستويات فيتامين د (29).
 - **السيكلوفوسفاميد والتاكسانات (على سبيل المثال، باكليتاكسيل):** يمكن لهذه العوامل الكيميائية العلاجية أيضًا أن تعطل عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د، على الرغم من أن الآليات الدقيقة أقل تحديدًا (27).
- **أدوية القلب والأوعية الدموية**
 - **حاصرات قنوات الكالسيوم (على سبيل المثال، فيراباميل، ديلتيازيم):** قد تمنع هذه الأدوية تحويل سلائف فيتامين د، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات فيتامين د في المصل (27).
 - **مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين:** تشير بعض الدراسات إلى أن هذه الأدوية يمكن أن ترتبط بانخفاض مستويات فيتامين د، على الرغم من أن العلاقة قد تتأثر بالظروف الصحية الأساسية (27).
- أدوية أخرى

- المضادات الحيوية: يمكن لبعض المضادات الحيوية، وخاصة ريفامبيسين، أن تحفز إنزيمات الكبد التي تستقلب فيتامين د بشكل أسرع (29،30).
- مثبطات الأحماض الصفراوية (على سبيل المثال، كولسترامين): يمكن أن تتداخل مع امتصاص الفيتامينات التي تذوب في الدهون، بما في ذلك فيتامين د (28).
- أورليستات: يمكن أن يقلل هذا الدواء لفقدان الوزن من امتصاص الدهون الغذائية، مما قد يؤثر أيضًا على امتصاص فيتامين د (28).
- الستيرويدات: يمكن أن تؤدي الكورتيكوستيرويدات مثل بريدنيزون إلى انخفاض استقلاب فيتامين د وامتصاصه، مما يساهم في نقصه (29).

3.5 عوامل نمط الحياة

تؤثر العديد من عوامل نمط الحياة على استقلاب فيتامين د ويمكن أن تساهم في نقص فيتامين د ومقاومته:

- **نظام غذائي عالي الكربوهيدرات**: قد تؤثر الأنظمة الغذائية عالية الكربوهيدرات سلبيًا على حالة فيتامين د وتساهم في مقاومة فيتامين د، وخاصة في فئات سكانية معينة مثل النساء الحوامل. تشير الأبحاث إلى أن تناول الكربوهيدرات الأعلى (300 جم / يوم) يرتبط بشكل كبير بمستويات أقل من 25-هيدروكسي فيتامين د (25 (OH) D))، وهو مؤشر رئيسي لحالة فيتامين د (31). وجدت دراسة شملت النساء الحوامل ارتباطًا سلبيًا كبيرًا بين تناول الكربوهيدرات ومستويات 25 (OH) D، مما يسلط الضوء على التأثير المحتمل لاستهلاك الكربوهيدرات العالية على حالة فيتامين د (31). تشير أبحاث أخرى إلى أن الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات مرتبطة بمستويات أعلى من 25 (OH) D، مما يشير إلى أن تقليل تناول الكربوهيدرات قد يكون مفيدًا لتحسين حالة فيتامين د (32،33).

○ آليات التفاعل

1. تكوين الجسم واحتجاز الدهون: يمكن أن يؤدي زيادة تناول الكربوهيدرات إلى زيادة تكوين الدهون في الجسم، مما قد يخفف مستويات فيتامين د في الجسم. يمكن للأنسجة الدهنية أن تحجز فيتامين د، مما يقلل من توافره البيولوجي وقد يضعف عملية التمثيل الغذائي له في الكبد (31،32).
2. مقاومة الأنسولين: يمكن أن تعزز الأنظمة الغذائية عالية الكربوهيدرات مقاومة الأنسولين، والتي ارتبطت باضطرابات التمثيل الغذائي المختلفة. يمكن أن تؤثر مقاومة الأنسولين نفسها على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د، مما يؤدي إلى تغيير مستويات أشكاله النشطة في الجسم (34).
3. تكوين النظام الغذائي: تشير الدراسات إلى أن الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات، مثل الأنظمة الغذائية الكيتونية أو منخفضة الكربوهيدرات وعالية الدهون (LCHF)، قد تعزز حالة فيتامين د. غالبًا ما تتضمن هذه الأنظمة الغذائية كميات أكبر من الأطعمة الغنية بفيتامين د، والتي قد تساهم في تحسين مستويات فيتامين د بشكل عام مقارنة بالأنظمة الغذائية عالية الكربوهيدرات (32،33).

- **السموم**: قد تؤثر السموم البيئية أيضًا على وظيفة الإنزيمات المشاركة في تنشيط فيتامين د.

- تلوث الهواء والتعرض للمواد الكيميائية: تناقش مقالة مراجعة كيف يمكن لتلوث الهواء والمواد الكيميائية البيئية والتدخين أن يؤدي إلى نقص فيتامين د. يقترح المؤلفون آليات محتملة من خلالها قد تؤثر هذه العوامل على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د، بما في ذلك تعطيل تخليق فيتامين د في الجلد والتغيرات في عملية التمثيل الغذائي للكبد (35).
- تأثير العوامل الغذائية والبيئية: سلطت إحدى الدراسات الضوء على انتشار نقص فيتامين د بين السكان في المملكة العربية السعودية، وربطته بعوامل مختلفة، بما في ذلك تناول الطعام والتأثيرات البيئية. تشير النتائج

إلى أنه حتى في المناطق المشمسة، يمكن لعوامل مثل السمنة والتعرض المحدود لأشعة الشمس أن تؤدي إلى تفاقم نقص فيتامين د (36).

- **المواد الكيميائية التي تعطل الغدد الصماء (EDCs):** يمكن للمواد مثل بيسفينول أ (BPA) والفتالات، الموجودة عادة في البلاستيك، أن تعطل وظائف الغدد الصماء، بما في ذلك تلك المتعلقة بفيتامين د. حلت إحدى الدراسات العلاقة بين مستويات الفتالات وبيسفينول أ في البول مع مستويات فيتامين د لدى البالغين في الولايات المتحدة. قد تغير المواد الكيميائية المسببة لاضطرابات الغدد الصماء التعبير عن الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب فيتامين د، مما يؤدي إلى انخفاض فعالية فيتامين د في الجسم. تشير هذه النتائج إلى أن التركيزات الأعلى من هذه المواد ترتبط بانخفاض مستويات فيتامين د، مما يشير إلى أن السموم الغذائية قد تلعب دورًا في مقاومة فيتامين د (35).

● **الأطعمة فائقة المعالجة (UPF):** أشارت الدراسات الحديثة إلى وجود علاقة مثيرة للقلق بين استهلاك الأطعمة فائقة المعالجة (UPFs) ونقص فيتامين د.

- **التأثير على مستويات فيتامين د:**

1. **الارتباط بالنقص:** وجدت دراسة مقطعية أجريت في البرازيل أن الاستهلاك العالي لـ UPFs كان مرتبطًا بشكل كبير بزيادة خطر نقص فيتامين د. كان لدى الأفراد الذين استهلكوا المزيد من UPFs احتمالية أعلى بمقدار 2.05 مرة للإصابة بنقص فيتامين د مقارنة بأولئك الذين لديهم مستويات أقل من المدخول. يشير هذا إلى أن UPFs قد تؤثر سلبًا على تركيزات فيتامين د في المصل، مما يساهم في حدوث نقص في السكان الذين تمت دراستهم (37).
2. **محتوى المغذيات الدقيقة:** سلطت دراسة أخرى الضوء على أن الأنظمة الغذائية الغنية بـ UPFs كانت مرتبطة عكسيًا بتناول العديد من المغذيات الدقيقة، بما في ذلك فيتامين د. وقد لوحظ أن محتوى المغذيات الدقيقة في الأنظمة الغذائية الغنية بعوامل الحماية من الأشعة فوق البنفسجية كان أقل بكثير من تلك القائمة على الأطعمة الطبيعية أو المعالجة بشكل بسيط. وعلى وجه التحديد، لاحظت الدراسة أنه كلما زادت نسبة عوامل الحماية من الأشعة فوق البنفسجية في النظام الغذائي، انخفضت مستويات فيتامين د والمغذيات الأساسية الأخرى (38).
3. **الأثار الغذائية الأوسع:** تمتد التأثيرات الضارة لـ UPFs إلى ما هو أبعد من فيتامين د، حيث تم ربطها بعدم كفاية تناول العديد من المغذيات الدقيقة المهمة للصحة. ويثير هذا الاتجاه مخاوف كبيرة بشأن الصحة العامة، وخاصة في المجتمعات التي يرتفع فيها استهلاك UPFs بسرعة (39،40).

- **الزيادة من زيوت البذور (الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة من نوع أوميغا 6):** يرتبط تناول كميات كبيرة من الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة من نوع أوميغا 6 (الموجودة بشكل أساسي في زيوت البذور) بمقاومة فيتامين د، ويرجع ذلك في المقام الأول إلى التمثيل الغذائي التنافسي للأحماض الدهنية أوميغا 6 وأوميغا 3. يتم استقلاب كل من الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة من نوع أوميغا 6 وأوميغا 3 بواسطة نفس الإنزيمات، مما قد يؤدي إلى اختلال التوازن عندما يكون تناول أوميغا 6 مرتفعًا بشكل مفرط مقارنة بتناول أوميغا 3. يمكن أن يؤدي هذا الخلل إلى تفاقم العمليات الالتهابية وقد يتداخل مع قدرة الجسم على استخدام فيتامين د بشكل فعال. تشير الأدلة إلى أن الكميات الكبيرة من الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة من نوع أوميغا 6 الغذائية يمكن أن تساهم في مقاومة فيتامين د من خلال آليات تنطوي على الالتهاب واضطراب التمثيل الغذائي. يعد تناول الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة من نوع أوميغا 3 وأوميغا 6 بشكل متوازن أمرًا بالغ الأهمية للحفاظ على الصحة المثلى وضمان التمثيل الغذائي الفعال لفيتامين د.

- **تميل الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة من نوع أوميغا 6، وخاصة تلك المشتقة من حمض اللينوليك، إلى تعزيز الالتهاب.** يمكن أن يؤدي الالتهاب المزمن إلى تغيير المسارات الأيضية، مما قد يؤدي إلى

- مقاومة فيتامين د من خلال التأثير على التعبير عن مستقبلات فيتامين د أو الإنزيمات المشاركة في عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د (41،42).
- اختلال التوازن الغذائي: يُظهر النظام الغذائي الحديث النموذجي نسبة عالية من أوميغا 6 إلى أوميغا 3، والتي تتراوح غالبًا من 20:1 إلى 50:1، وهي أعلى بكثير من النسبة الموصى بها من 4:1 إلى 5:1. يمكن أن يؤدي هذا الإفراط في تناول أحماض أوميغا 6 الدهنية إلى الإفراط في إنتاج الإيكوسانويدات المؤيدة للالتهابات، والتي قد تساهم بشكل أكبر في اختلال التمثيل الغذائي ومقاومة فيتامين د (41،42).
 - العوامل الوراثية: يمكن أن تؤثر المتغيرات في الجينات المسؤولة عن إزالة تشبع الأحماض الدهنية (مثل مجموعة جينات FADS) على كيفية استقلاب الأفراد لهذه الأحماض الدهنية، مما قد يؤدي إلى استجابات متنوعة لتناول أوميغا 6 وأوميغا 3 الغذائي. يمكن أن تؤثر هذه الاختلافات الجينية على تخليق الإيكوسانويدات، وبالتالي الاستجابة الالتهابية، والتي ترتبط باستقلاب فيتامين د (42،43).
- **أشعة الشمس والتمارين الرياضية**: التعرض الكافي لأشعة الشمس أمر بالغ الأهمية لتخليق فيتامين د. ومع ذلك، غالبًا ما تحد أنماط الحياة الحديثة من التعرض لأشعة الشمس، مما يساهم في نقصه ومقاومته. وقد ثبت أن ممارسة التمارين الرياضية بانتظام تعمل على تحسين حالة فيتامين د من خلال تعزيز التمثيل الغذائي وتقليل الالتهابات.
 - يمكن أن يساهم قلة التمارين الرياضية في مقاومة فيتامين د، في المقام الأول من خلال تأثيره على كتلة العضلات واستقلاب فيتامين د. تشير الأبحاث إلى أن النشاط البدني المنتظم، وخاصة تدريبات المقاومة، يمكن أن يعزز حالة فيتامين د من خلال زيادة التعبير عن (تخليق) مستقبلات فيتامين د (VDRs) في أنسجة العضلات وتعزيز إطلاق فيتامين د من خلايا العضلات إلى الدورة الدموية (44،45).
 - آليات مقاومة فيتامين د
1. كتلة العضلات وتخزين فيتامين د: يرتبط تمرين المقاومة بزيادة كتلة العضلات، والتي يمكن أن تعمل كخزان لفيتامين د. يمكن لأنسجة العضلات هذه أن ترتبط بفيتامين د وتخزنه، مما قد يؤدي إلى انخفاض مستويات 25 (OH) D في المصل (الشكل الرئيسي المتداول لفيتامين د) إذا لم يتم تناوله بشكل كافٍ (44).
 2. التغيرات الناجمة عن التمارين الرياضية: أظهرت الدراسات أن النوبات الحادة من التمارين الرياضية تزيد مؤقتًا من مستويات 25(OH)D في المصل، مما يشير إلى أن النشاط البدني يمكن أن يعزز عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د. على سبيل المثال، أظهرت الدراسات أن جلسة واحدة من التمارين الرياضية يمكن أن ترفع تركيزات فيتامين د بعد فترة وجيزة من النشاط (45،46).
 3. مستقبلات فيتامين د: قد تعمل التمارين الرياضية المنتظمة على زيادة التعبير عن (تخليق) مستقبلات فيتامين د في العضلات، مما يعزز قدرة الجسم على استخدام فيتامين د بشكل فعال. وهذا أمر بالغ الأهمية لأن فيتامين د يلعب دورًا مهمًا في وظيفة العضلات والأداء البدني العام (46،47).
 4. العوامل الموسمية والبيئية: يمكن أيضًا أن تتأثر فوائد التمارين الرياضية على حالة فيتامين د بالاختلافات الموسمية في التعرض لأشعة الشمس، وهو المصدر الأساسي لفيتامين د. قد يفوت الأفراد الأكثر خمولة عملية تخليق فيتامين د الطبيعي الذي يحدث مع النشاط البدني في الهواء الطلق (44،46).
- **النوم**: يمكن أن يؤدي ضعف جودة النوم إلى تعطيل الساعة البيولوجية (نظمٌ يَوْمَاوِيّ) ، مما يؤثر بدوره على مستويات الهرمونات واستقلاب فيتامين د. يعد النوم الكافي ضروريًا للحفاظ على مستويات فيتامين د المثلى وتقليل المقاومة.

- تم ربط قلة النوم بمقاومة فيتامين د، مع وجود أدلة ناشئة تشير إلى أن نقص فيتامين د (VDD) قد يؤدي إلى تفاقم اضطرابات النوم وسوء جودة النوم. يسلط التفاعل بين قلة النوم ومقاومة فيتامين د الضوء على أهمية الحفاظ على مستويات كافية من فيتامين د لصحة النوم المثلى. في حين أن هناك أدلة واعدة تربط VDD باضطرابات النوم، إلا أن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات عالية الجودة لإثبات العلاقات السببية وتوضيح الآليات المشاركة
- العلاقة بين فيتامين د والنوم
 1. الأدلة الويائية: تشير الدراسات إلى أن الأفراد المصابين بـ VDD معرضون لخطر أعلى بكثير للإصابة باضطرابات النوم. وجد تحليل تلوي شمل 9397 مشاركاً أن أولئك الذين لديهم مستويات منخفضة من فيتامين د في المصل لديهم احتمالات متزايدة لضعف جودة النوم وقصر مدة النوم والنعاس المفرط أثناء النهار. على وجه التحديد، كان لدى المشاركين الذين لديهم مستويات (OH)D25 في المصل أقل من 20 نانوجرام/مل زيادة في خطر الإصابة باضطرابات النوم بمقدار 1.5 مرة (48،49).
 2. الآليات البيولوجية: الارتباط بين فيتامين د وتنظيم النوم معقول بيولوجيًا. توجد مستقبلات فيتامين د في الدماغ، وقد يؤثر فيتامين د على النوم من خلال دوره في تنظيم نظام السيروتونين، وهو أمر بالغ الأهمية لدورات النوم والاستيقاظ (50،51).
 3. الدراسات التدخلية: اقترحت بعض الدراسات التدخلية أن مكملات فيتامين د يمكن أن تحسن جودة النوم. على سبيل المثال، أفادت تجربة عشوائية محكمة أن مكملات فيتامين د لدى المحاربين القدامى زادت من مدة النوم. ومع ذلك، كانت النتائج غير متسقة عبر دراسات مختلفة، حيث لم يُظهر بعضها أي تحسن كبير في النوم من مكملات فيتامين د (49،52).
- آثار قلة النوم على مستويات فيتامين د
 1. يمكن أن يؤثر قلة النوم أيضًا على استقلاب فيتامين د وفعاليته في الجسم. قد يؤدي الحرمان المزمن من النوم إلى تغييرات في العمليات الأيضية، بما في ذلك تلك التي تشارك في تخليق فيتامين د واستخدامه، مما قد يساهم في دورة من النقص والمقاومة (48،51).

3.6 نقص/نقص الفيتامينات والمغذيات الدقيقة الأخرى

يرتبط استقلاب فيتامين د ارتباطًا وثيقًا بالمغذيات الدقيقة الأخرى، ويمكن أن يؤدي نقص هذه العناصر إلى تفاقم مقاومة فيتامين د:

- **نقص التغذية:** فحصت إحدى الدراسات العلاقة بين تناول فيتامين د والكالسيوم في النظام الغذائي وانتشار نقص فيتامين د. وأكدت أن المصادر الغذائية غير الكافية، بالإضافة إلى السموم البيئية، يمكن أن تؤدي إلى مشاكل صحية كبيرة تتعلق باستقلاب فيتامين د (36).
- **فيتامين سي:** تشير الأبحاث إلى أن نقص فيتامين سي يمكن أن يضعف التأثيرات المعدلة للمناعة لفيتامين د. قد يعزز فيتامين سي تأثيرات فيتامين د، وخاصة في تحسين الصحة الأيضية والوظيفة المناعية.
 1. الصحة الأيضية: وجدت دراسة أن مكملات فيتامين سي وفيتامين د3 تعمل على تحسين المعايير الأيضية لدى الفئران البدينات، مما يشير إلى تأثير تآزري على الصحة الأيضية. أدى الجمع بين هذه الفيتامينات إلى تغيير ميكروبات الأمعاء بشكل كبير، مما عزز تنوعها وصحتها العامة، وهو أمر بالغ الأهمية للتنظيم الأيضي (53).
 2. الوظيفة المناعية: يُعرف فيتامين سي بدوره في دعم المناعة، وقد ارتبط تناوله التكميلي بتحسين الاستجابات المناعية. على سبيل المثال، يمكن لفيتامين سي أن يعزز وظيفة الخلايا المتعادلة والخلايا المناعية الأخرى، مما قد يساعد في استجابة الجسم للعدوى. قد تكمل هذه الخاصية المعززة للمناعة تأثيرات فيتامين د، الذي يلعب أيضًا دورًا حيويًا في التنظيم المناعي (54-56).

3. التدايعات السريرية: تم اقتراح أن المكملات الغذائية المشتركة لفيتامين سي وفيتامين د تعمل على تحسين النتائج لدى الأفراد المصابين بمتلازمة التمثيل الغذائي، مما يسلط الضوء على فوائدها المحتملة في الإعدادات السريرية. قد يساعد فيتامين سي في تخفيف بعض المقاومة المرتبطة بنقص فيتامين د، وبالتالي تحسين النتائج الصحية العامة (53،57).

- **فيتامين ب:** تؤثر فيتامينات ب على نشاط فيتامين د. تشير الأبحاث إلى أن فيتامين ب قد يلعب دورًا مفيدًا في تحسين مقاومة فيتامين د، وخاصة فيما يتعلق بصحة العظام والوظائف الأيضية. يبدو أن التفاعل بين فيتامين ب وفيتامين د يعزز فعالية فيتامين د، وخاصة في سياقات مثل صحة العظام والوظيفة الإدراكية. في حين أن فيتامين د ضروري لامتناس الكالسيوم وصحة العظام، فإن وجود فيتامينات ب قد يساعد في تحسين مساراته الأيضية وتأثيراته الفسيولوجية.
 - التفاعل بين فيتامينات ب ود
 - تأثيرات المكملات الغذائية: أظهرت إحدى الدراسات أن تناول مكملات فيتامين د3 وفيتامينات ب أدى إلى انخفاض كبير في معدل دوران العظام لدى كبار السن. وعلى وجه التحديد، أدى الجمع بين هذه الفيتامينات إلى تحسين مستويات فيتامين د 25 في البلازما وخفض مستويات هرمون الغدة جار الدرقية، وهو أمر بالغ الأهمية لعملية التمثيل الغذائي للعظام (58).
 - الارتباط الإيجابي: سلطت دراسة أخرى الضوء على وجود ارتباط إيجابي بين مستويات فيتامين د الارتباط الهيدروكسي في البلازما وكل من حمض الفوليك وفيتامين ب 12 لدى المراهقين. وهذا يشير إلى أن المستويات الكافية من فيتامينات ب قد تدعم عملية التمثيل الغذائي وفعالية فيتامين د (59،60).
 - الفوائد المعرفية والذاكرة: تشير الأبحاث أيضًا إلى أن فيتامين ب 12 وحمض الفوليك يمكن أن يساعد في عكس ضعف الإدراك المرتبط بنقص فيتامين د. وهذا يؤكد على إمكانات فيتامينات ب لتعزيز الفعالية الكلية لفيتامين د في مختلف العمليات الفسيولوجية، بما في ذلك الوظائف المعرفية (61).
- **يعمل فيتامين ك 2** بشكل تآزري مع فيتامين د لتنظيم ترسب الكالسيوم، ويمكن أن يؤدي نقصه إلى إضعاف فعالية فيتامين د.
 - يعزز فيتامين ك 2 فعالية فيتامين د: تشير الأبحاث الحديثة إلى أن فيتامين ك 2 قد يعزز فعالية فيتامين د، وخاصة في تحسين مقاومة فيتامين د والنتائج الصحية العامة المتعلقة بصحة العظام والأوعية الدموية. تشير التفاعلات بين فيتامينات د وك 2 إلى أن مكملاتهما مجتمعة قد لا تعمل على تحسين صحة العظام وحساسية الأنسولين فحسب، بل تعمل أيضًا على تعزيز صحة القلب والأوعية الدموية ووظيفة المناعة. وتؤكد هذه العلاقة التآزرية على أهمية مراعاة الفيتامينات معًا في الاستراتيجيات الغذائية والمكملات الغذائية، وخاصة للأفراد المعرضين لخطر نقصها أو المشكلات الصحية ذات الصلة.
 - التأثيرات التآزرية لفيتامينات د وك 2
 - صحة العظام: فيتامين د ضروري لامتناس الكالسيوم، بينما يوجه فيتامين ك 2 الكالسيوم إلى العظام ويساعد في منع ترسبه في الشرايين. وقد أظهرت الدراسات أن المكملات المشتركة لفيتامينات د3 وك 2 يمكن أن تؤدي إلى تحسينات كبيرة في كثافة المعادن في العظام وانخفاض خطر الإصابة بهشاشة العظام. ويُعتقد أن هذا التأثير التآزري يرجع إلى دور فيتامين ك 2 في تنشيط البروتينات الضرورية لتكوين العظام والتعدين، مثل أوستيوكالسين، الذي يتطلب فيتامين ك لتنشيطه (62-64).
 - حساسية الأنسولين: يرتبط تناول مكملات فيتامين ك 2 بتحسين حساسية الأنسولين، وخاصة لدى الأفراد المصابين بداء السكري من النوع 2. تشير الأبحاث إلى أن فيتامين ك 2 يمكن أن يقلل من مقاومة الأنسولين، كما يتضح من انخفاض قيم HOMA-IR لدى المرضى الذين يتلقون مكملات فيتامين ك 2. وهذا يشير إلى أن فيتامين ك 2 قد يلعب دورًا في تعزيز التأثيرات الأيضية لفيتامين د، وبالتالي تحسين عملية التمثيل الغذائي للجلوكوز وتقليل خطر المضاعفات المرتبطة بمرض السكري (65).

- صحة القلب والأوعية الدموية: قد يفيد الجمع بين فيتامين د وفيتامين ك2 أيضًا صحة القلب والأوعية الدموية عن طريق منع تكلس الشرايين. ينشط فيتامين ك2 بروتين GLA في المصفوفة (MGP)، والذي يمنع تكلس الشرايين. هذا التأثير الوقائي مهم بشكل خاص لأن فيتامين د وحده قد لا يوفر نفس مستوى الحماية ضد تكلس الشرايين (63،64).
- الوظيفة المناعية: يشارك كلا الفيتامينين في دعم الوظيفة المناعية. يعزز فيتامين د الاستجابة المناعية، بينما ثبت أن فيتامين ك2 ينظم الالتهاب. معًا، قد يساعدان في تحسين الاستجابات المناعية وتقليل خطر الإصابة بالأمراض الالتهابية (63،66).
- يلعب **المغنيسيوم** دورًا حاسمًا في تنشيط فيتامين د. وهو عامل مساعد للإنزيمات التي تحول فيتامين د إلى شكله النشط، الكالسيتريول. يمكن أن تؤدي مستويات المغنيسيوم المنخفضة إلى إضعاف عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د، مما يؤدي إلى انخفاض فعالية مكملات فيتامين د وربما يساهم في مقاومة فيتامين د (67،68).
- **الزنك** هو عنصر غذائي دقيق أساسي آخر يدعم الجهاز المناعي وقد يؤثر على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د. يشارك في نشاط مستقبلات فيتامين د (VDRs)، وهي ضرورية للأفعال البيولوجية لفيتامين د. يمكن أن تعمل مستويات الزنك الكافية على تعزيز استجابة الجسم لفيتامين د، مما قد يحسن فعاليته في تعزيز الصحة (68،69).
- يتمتع **السييلينيوم** بخصائص مضادة للأكسدة وقد يلعب دورًا في تعزيز الاستجابة المناعية. تشير بعض الدراسات إلى أن السيلينيوم يمكن أن يؤثر على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د ونشاط مستقبلاته، على الرغم من الحاجة إلى مزيد من البحث لتوضيح هذه العلاقة (69).
- يرتبط **الكالسيوم** ارتباطًا وثيقًا بفيتامين د لأنه ضروري لامتصاص الكالسيوم في الأمعاء، وهي إحدى الوظائف الأساسية لفيتامين د. يمكن أن تدعم مستويات الكالسيوم الكافية الفعالية الكلية لفيتامين د، وخاصة في الحفاظ على صحة العظام ومنع حالات مثل هشاشة العظام (67،69).

4. التأثيرات الهرمونية على مقاومة فيتامين د

4.1 الميلاتونين:

- لقد ثبت أن الميلاتونين، الهرمون المسؤول عن تنظيم دورات النوم والاستيقاظ، يتفاعل مع عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د. وقد تعمل مستويات الميلاتونين الكافية على تعزيز التعبير عن مستقبلات فيتامين د، وبالتالي تقليل المقاومة. وقد يؤثر اضطراب إنتاج الميلاتونين، غالبًا بسبب قلة النوم، سلبيًا على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د.
- نقص الميلاتونين ومقاومة فيتامين د: هناك أدلة متزايدة على أن نقص الميلاتونين يمكن أن يساهم في مقاومة فيتامين د. قد يساهم نقص الميلاتونين، الذي يحدث غالبًا بسبب عوامل مثل الإفراط في التعرض للضوء الاصطناعي في الليل، في مقاومة فيتامين د من خلال تعطيل الأداء الطبيعي لمستقبلات فيتامين د ومسارات الإشارة. قد يكون ضمان إنتاج الميلاتونين الكافي من خلال الحفاظ على دورات الضوء/الظلام المناسبة أمرًا مهمًا لتحسين حالة فيتامين د ووظيفته.
 - يتشابه الميلاتونين وفيتامين د كثيرًا - فهما هرمونان يؤثران على أنظمة متعددة من خلال تعديل المناعة ووظائف مضادة للالتهابات. غالبًا ما يُشار إلى الميلاتونين باسم "هرمون الظلام" حيث يتم تحفيز إنتاجه بالظلام وقمعه بالتعرض للضوء (70).

- ترتبط مستويات الميلاتونين عكسيًا بشدة التصلب المتعدد وانتكاساته. يرتبط نقص فيتامين د أيضًا بزيادة خطر الإصابة بالتصلب المتعدد. يلعب كل من الميلاتونين وفيتامين د دورًا حاسمًا في سلامة الحجازِ الدَّمَوِيِّ الدِّمَاغ (71).
- وجدت إحدى الدراسات أن تصحيح نقص فيتامين د يمكن أن يؤثر بشكل إيجابي على مستويات الميلاتونين ويساهم في علاج اضطرابات النوم المرتبطة بنقص الميلاتونين. كان هناك ارتباط إيجابي معتدل بين مستويات الميلاتونين وفيتامين د (72).
- يعمل فيتامين د على تخليق الميلاتونين من خلال المستقبلات المركزية الموجودة في مناطق الدماغ التي تنظم النوم. وجد تقرير حالة أن العلاج المشترك لفيتامين د مع الميلاتونين ساعد في تحسين أعراض الأرق المزمن (73).
- يمكن أن يرتبط الميلاتونين بمستقبل فيتامين د، مما يؤدي إلى تعزيز تأثيرات إشارات فيتامين د والأنشطة الخلوية اللاحقة (74-76). يشير هذا إلى أنه قد يكون هناك تفاعل متبادل بين الهرمونين.

4.2 محور HPA

ينظم محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية (HPA) استجابة الجسم للإجهاد، ويمكن أن يؤدي الإجهاد المزمن إلى اختلال تنظيم هذا المحور. الكورتيزول، هرمون الإجهاد الأساسي، يمكن أن يثبط عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د ويقلل من التعبير عن مستقبلات فيتامين د، مما يساهم في المقاومة.

- قصور الغدة الكظرية يساهم في مقاومة فيتامين د: يبدو أن قصور الغدة الكظرية ومقاومة فيتامين د مترابطان، مع وجود أدلة تشير إلى أن خلل الغدة الكظرية يمكن أن يؤثر على عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د وعمله في الجسم. قد يساهم قصور الغدة الكظرية في مقاومة فيتامين د من خلال تفاعلات معقدة تنطوي على التنظيم الهرموني والاستجابة المناعية.

○ العلاقة بين قصور الغدة الكظرية وفيتامين د

- دور فيتامين د في وظيفة الغدة الكظرية: فيتامين د ضروري للعديد من الوظائف الجسدية، بما في ذلك الاستجابة المناعية وتنظيم الهرمونات. تشير الدراسات إلى أن نقص فيتامين د قد يؤدي إلى تفاقم قصور الغدة الكظرية، وخاصة في سيناريوهات الأمراض الحرجة، حيث يمكن أن تؤثر كلتا الحالتين سلبًا على الجهاز القلبي الوعائي والجهاز المناعي (77،78).
- آليات المقاومة: الآليات الكامنة وراء مقاومة فيتامين د في سياق قصور الغدة الكظرية ليست مفهومة تمامًا. ومع ذلك، يُفترض أن انخفاض مستويات فيتامين د قد يضعف إنتاج هرمون الغدة الكظرية، وخاصة الكورتيزول، وهو أمر بالغ الأهمية للاستجابة للإجهاد والوظائف الأيضية. تشير بعض الأبحاث إلى أن فيتامين د قد يعمل على تعديل استجابة الغدة الكظرية للإجهاد، مما قد يؤثر على تخليق الكورتيزول وإفرازه (79،80).
- الملاحظات السريرية: في المرضى الذين يعانون من حالات مثل مرض أديسون، والذي يتميز بقصور الغدة الكظرية، تميل مستويات فيتامين د إلى الانخفاض. قد يساهم هذا النقص في أعراض المرض ومضاعفاته، مما يشير إلى دور علاجي محتمل لمكملات فيتامين د في إدارة قصور الغدة الكظرية (77،81).
- نتائج البحث: أبرزت مراجعة منهجية أن نقص فيتامين د مرتبط باضطرابات الغدة الكظرية المختلفة، وأن نقص التعبير عن مستقبلات فيتامين د (VDR) في أنسجة الغدة الكظرية قد يساهم في المقاومة الملحوظة لدى هؤلاء المرضى. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تلعب التأثيرات المناعية لفيتامين د دورًا

وقائياً في أمراض الغدة الكظرية المناعية الذاتية، مما يزيد من تعقيد العلاقة بين هذين العاملين (77،78).

4.3 الغدة الدرقية

تؤثر حالة هرمون الغدة الدرقية بشكل كبير على استقلال فيتامين د وحساسيته، مما يساهم في مقاومة فيتامين د. هذه العلاقة معقدة ومتعددة الأوجه، وتشمل الآليات المركزية والطرفية.

- **تفاعل هرمونات الغدة الدرقية وفيتامين د:** ارتبط قصور الغدة الدرقية بنقص فيتامين د، وقد تساهم هذه العلاقة في مقاومة فيتامين د لدى الأفراد المصابين.
 - يمكن أن يؤدي قصور الغدة الدرقية، الذي يتسم بعدم كفاية إنتاج هرمونات الغدة الدرقية، إلى اختلالات أيضية مختلفة، بما في ذلك التغيرات في استقلال فيتامين د. وقد أظهرت الدراسات أن الأفراد الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية، وخاصة الأشكال المناعية الذاتية مثل التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، غالباً ما يُظهرون مستويات أقل من فيتامين د. على سبيل المثال، وجد أن نسبة كبيرة من المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية الواضح أو غير السريري يعانون من نقص فيتامين د، مما يسلط الضوء على وجود علاقة قوية بين هذه الحالات (82،83).
 - آليات مقاومة فيتامين د: دور فيتامين د في وظيفة الغدة الدرقية معقد. ومن المعروف أنه ينظم إفراز هرمون الغدة الدرقية وقد يؤثر على استجابة الغدة الدرقية للهرمونات المنشطة. تشترك مستقبلات فيتامين د (VDR) ومستقبلات هرمون تحفيز الغدة الدرقية (TSH) في أوجه تشابه هيكلية، مما يشير إلى أن فيتامين د قد يؤثر بشكل مباشر على إفراز هرمون تحفيز الغدة الدرقية وإنتاج هرمون الغدة الدرقية. ومع ذلك، في مرضى قصور الغدة الدرقية، قد تتأثر فعالية فيتامين د، مما يؤدي إلى حالة من المقاومة حيث تقل الاستجابات الفسيولوجية المتوقعة لمكملات فيتامين د (84،85).
 - الآثار المترتبة على العلاج: تشير الأبحاث إلى أن مكملات فيتامين د يمكن أن تحسن مستويات فيتامين د في المصل وقد تساعد في خفض هرمون تحفيز الغدة الدرقية لدى مرضى قصور الغدة الدرقية. ومع ذلك، فإن مدى فعاليته قد يختلف، وقد لا يستجيب بعض الأفراد بشكل كافٍ للمكملات بسبب آليات المقاومة الأساسية (84،86). يشير هذا إلى أن مراقبة مستويات فيتامين د والنظر في المكملات قد يكون مفيداً، وخاصة بالنسبة لأولئك الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية، ولكن الاستجابة قد لا تكون موحدة بين جميع المرضى (87،88).
- **مقاومة هرمون الغدة الدرقية:** تشير الدراسات الحديثة إلى أن مقاومة هرمون الغدة الدرقية يمكن أن ترتبط بتغير استقلال فيتامين د. وقد ثبت أن كل من المستويات العالية والمنخفضة من فيتامين د تؤثر على حساسية آلية ردود الفعل لهرمون الغدة الدرقية، وهو ما تشير إليه التغييرات في مؤشر الربع المرتجع للغدة الدرقية (TFQI) وغيره من المقاييس ذات الصلة. تشير هذه النتائج إلى أن مستويات فيتامين د مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بقدرة الغدة الدرقية على الاستجابة بفعالية لهرمون تحفيز الغدة الدرقية (TSH) (89،90).
 - آليات التفاعل: يبدو أن فيتامين د يمارس تأثيراً مباشراً على وظيفة الغدة الدرقية من خلال الارتباط بمستقبلات فيتامين د (VDR) في خلايا الغدة الدرقية. يمكن أن يثبط هذا الارتباط نشاط مستقبلات TSH، وبالتالي يقلل من تحفيز إنتاج هرمون الغدة الدرقية. علاوة على ذلك، يشارك فيتامين د في تنظيم إنزيمات

- ديوديناز، والتي تعد ضرورية لتحويل الثيروكسين (T4) إلى ثلاثي يودوثيرونين الأكثر نشاطاً (T3). يعد هذا التحويل ضرورياً للحفاظ على مستويات هرمون الغدة الدرقية ووظيفته الطبيعية (85،89،91).
- نقص فيتامين د وخلل الغدة الدرقية ** : هناك ارتباط ملحوظ بين نقص فيتامين د واضطرابات الغدة الدرقية المختلفة، وخاصة قصور الغدة الدرقية. وقد أظهرت الدراسات أن الأفراد الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية غالباً ما يكون لديهم مستويات مصلى أقل بكثير من 25 هيدروكسي فيتامين د مقارنة بالضوابط الصحية. قد يؤدي هذا النقص إلى تفاقم خلل الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى دورة من تدهور حالة فيتامين د ومقاومة هرمون الغدة الدرقية (85،90،92).
- النداعيات السريرية: يعد فهم التفاعل بين هرمونات الغدة الدرقية وفيتامين د أمراً بالغ الأهمية لإدارة حالات مثل أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية وقصور الغدة الدرقية. قد تعمل مستويات فيتامين د الكافية على تعزيز حساسية هرمون الغدة الدرقية وتحسين وظيفة الغدة الدرقية بشكل عام. على العكس من ذلك، قد يؤدي تناول مكملات فيتامين د لدى الأفراد الذين يعانون من نقصه إلى تحسين مستويات هرمون الغدة الدرقية وحساسيتها، على الرغم من أن الآليات الدقيقة تتطلب مزيداً من التحقيق (84،90،91).

4.4 هرمونات الجنس

- **يساهم اختلال توازن هرمون الاستروجين في مقاومة فيتامين د:** يمكن أن يؤثر اختلال توازن هرمون الاستروجين بشكل كبير على مقاومة فيتامين د، حيث يتفاعل كلا الهرمونين بطرق معقدة تؤثر على الصحة العامة، وخاصة عند النساء. يمكن أن يساهم اختلال توازن هرمون الاستروجين في مقاومة فيتامين د من خلال تأثيراته التنظيمية على استقلاب فيتامين د وتخليق المستقبلات. يعد معالجة نقص فيتامين د والحفاظ على التوازن الهرموني أمراً بالغ الأهمية للصحة العامة، وخاصة عند النساء اللاتي يعانين من اضطرابات هرمونية. هناك حاجة إلى مزيد من البحث لفهم هذه التفاعلات وتداعياتها على استراتيجيات العلاج بشكل كامل.
- **دور هرمون الاستروجين في استقلاب فيتامين د:** فيتامين د ضروري لتخليق هرمون الاستروجين، لأنه ينظم الإنزيمات المشاركة في إنتاج هرمون الاستروجين، مثل الأروماتاز. يحول هذا الإنزيم الأندروجينات إلى هرمون الاستروجين، وبالتالي يؤثر على مستويات هرمون الاستروجين في الجسم. أظهرت الدراسات أن نقص فيتامين د يمكن أن يؤدي إلى انخفاض نشاط الأروماتاز، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات هرمون الاستروجين، مما قد يساهم في اختلال التوازن الهرموني (93-95).
- **فيتامين د والتنظيم الهرموني:** على العكس من ذلك، يلعب فيتامين د أيضاً دوراً حاسماً في الحفاظ على التوازن الهرموني. وقد وجد أن نقص فيتامين د شائع بين النساء المصابات بحالات مثل متلازمة تكيس المبايض (PCOS)، والتي تتميز بفرط الأندروجينية والدورة الشهرية غير المنتظمة. في هذه الحالات، ثبت أن مكملات فيتامين د تعمل على تحسين الخصوبة وتنظيم الدورة الشهرية من خلال التأثير بشكل إيجابي على مستويات هرمون الاستروجين (94،95).
- **عواقب اختلال توازن هرمون الاستروجين:** يمكن أن يؤدي اختلال التوازن في مستويات هرمون الاستروجين إلى مشاكل صحية مختلفة، بما في ذلك اضطرابات الدورة الشهرية والعقم وزيادة خطر الإصابة بمتلازمة التمثيل الغذائي. غالباً ما تظهر النساء نوات مستويات فيتامين د المنخفضة مستويات أعلى من الأندروجينات، مما قد يؤدي إلى تفاقم الاضطرابات المرتبطة بالإستروجين (94،96).
- **مقاومة فيتامين د:** يمكن أن تحدث مقاومة فيتامين د في وجود اختلالات هرمونية، وخاصة عندما يتم تعطيل مستويات هرمون الاستروجين. قد تتجلى هذه المقاومة في استجابات بيولوجية غير كافية لفيتامين د، على الرغم من وجود مستويات كافية من الفيتامين في مجرى الدم. تشير الأبحاث إلى أن هرمون الاستروجين يؤثر على التعبير عن مستقبلات فيتامين د، والتي تعتبر ضرورية لعمل الهرمون في الجسم. لذلك، فإن اختلال التوازن في هرمون الاستروجين يمكن أن يضعف فعالية فيتامين د، مما يؤدي إلى المقاومة (94،97).

- **اختلال توازن هرمون البروجسترون الذي يساهم في مقاومة فيتامين د:** اختلال توازن هرمون البروجسترون ومقاومة فيتامين د هما قضيتان مترابطتان يمكن أن تؤثران بشكل كبير على الصحة الإنجابية للمرأة. قد يساهم اختلال توازن البروجسترون في مقاومة فيتامين د، وقد يكون معالجة نقص فيتامين د مفيداً في استعادة التوازن الهرموني وتحسين نتائج الصحة الإنجابية. هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتوضيح الآليات المعنية وإنشاء بروتوكولات علاج فعالة للنساء اللاتي يعانين من هذه المشكلات. تشير الأبحاث إلى أن فيتامين د يلعب دوراً حاسماً في تخليق وتنظيم الهرمونات التناسلية، بما في ذلك البروجسترون.
 - **تفاعل البروجسترون وفيتامين د:** أظهرت الدراسات أن نقص فيتامين د يمكن أن يؤدي إلى اختلال التوازن الهرموني، مما قد يؤدي إلى تفاقم حالات مثل متلازمة تكيس المبايض (PCOS). غالباً ما تظهر النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مستويات منخفضة من فيتامين د، وهو ما يرتبط بزيادة مقاومة الأنسولين واضطراب الهرمونات، بما في ذلك ارتفاع مستويات الأندروجين وخلل تخليق البروجسترون (94،98).
 - **وجد أن فيتامين د يعزز تخليق البروجسترون في خلايا المبيض.** ومع ذلك، لا يزال الارتباط المباشر بين مستويات فيتامين د في المصل وإنتاج البروجسترون غير واضح، حيث تعتمد مستويات البروجسترون في المقام الأول على وظيفة الجسم الأصفر أثناء الدورة الشهرية (97،98).
 - **الأثار المترتبة على الصحة الإنجابية:** تم ربط مستويات فيتامين د المنخفضة بقضايا إنجابية مختلفة، بما في ذلك العقم والدورة الشهرية غير المنتظمة. ترتبط مستويات فيتامين د الكافية بنتائج الخصوبة المحسنة، مثل الأجنة ذات الجودة الأعلى في مرضى التلقيح الصناعي (IVF) وزيادة فرص الزرع والحمل (98).
- **نسبة البروجسترون/الإستروجين غير المتوازنة ومقاومة فيتامين د:** يمكن أن تساهم نسبة البروجسترون إلى الإستروجين غير المتوازنة، والتي تتميز بمقاومة البروجسترون وسيطرة الإستروجين، في مقاومة فيتامين د من خلال التغيرات الجينية، والطفرات الجينية، وتعطيل الآليات التنظيمية المعقدة بين فيتامين د والإستروجين.
 - **مقاومة البروجسترون في بطانة الرحم:** تؤدي مقاومة البروجسترون، التي تتميز بعدم استجابة بطانة الرحم لهرمون البروجسترون، إلى خلل في تنظيم شبكات الجينات الظهارية والنسجية في بطانة الرحم. يؤدي هذا الخلل بين أفعال البروجسترون والإستروجين من دورة شهرية إلى أخرى إلى حدوث تغييرات غير طبيعية في بطانة الرحم، مما قد يساهم في تطور اضطرابات بطانة الرحم مثل الانتباذ البطاني الرحمي، والعضال الغدي، ومتلازمة تكيس المبايض، وفرط تنسج بطانة الرحم (99).
 - **التغيرات الجينية:** يمكن للتغيرات الجينية، مثل فرط الميثيل، أن تقلل من التعبير عن مستقبلات البروجسترون (PGR) في بطانة الرحم (99). يؤدي هذا إلى عدم استجابة البروجسترون ويعطل الوظائف الطبيعية لبطانة الرحم.
 - **الطفرات الجينية:** لوحظت طفرات جسدية في الخلايا الظهارية لبطانة الرحم، وخاصة في جين KRAS، في العضال الغدي المتزامن مع الانتباذ البطاني الرحمي (99). ترتبط هذه الطفرات بانخفاض التعبير عن PGR، مما قد يساهم في مقاومة البروجسترون.
 - **تفاعلات فيتامين د والإستروجين:**
 - ينظم فيتامين د نشاط الإنزيمات المشاركة في تخليق الإستروجين، مثل الأروماتيز (95). من خلال تعديل هذه الإنزيمات، يؤثر فيتامين د بشكل غير مباشر على مستويات الإستروجين في الجسم. توجد مستقبلات فيتامين د في الأنسجة التناسلية المختلفة، وعند تنشيطها بواسطة فيتامين د، يمكن أن تؤثر على نسخ الجينات التي تنظم إنتاج الهرمونات، بما في ذلك الإستروجين (95).
 - يلعب الإستروجين دوراً حاسماً في تنظيم الدورة الشهرية والصحة الإنجابية وصحة العظام وصحة القلب والأوعية الدموية. يمكن أن يؤثر اختلال التوازن في مستويات الإستروجين على هذه العمليات. يساعد فيتامين د، جنباً إلى جنب مع الإستروجين، في الحفاظ على صحة العظام (95).

- **نقص هرمون التستوستيرون يساهم في مقاومة فيتامين د: نقص هرمون التستوستيرون ومقاومة فيتامين د هي قضايا مترابطة حظيت باهتمام كبير في الأبحاث الحديثة.**
 - **نقص فيتامين د ومستويات هرمون التستوستيرون:** تشير العديد من الدراسات إلى أن المستويات المنخفضة من فيتامين د (25-هيدروكسي فيتامين د على وجه التحديد) ترتبط بانخفاض مستويات هرمون التستوستيرون لدى الرجال. على سبيل المثال، وجدت دراسة شملت رجالاً يعانون من إصابات مزمنة في النخاع الشوكي أن نقص فيتامين د كان مرتبطاً بانخفاض كبير في مستويات هرمون التستوستيرون الكلي والحر، مما يشير إلى وجود رابط مستقل محتمل بين الهرمونين (100).
 - **تأثير مكملات فيتامين د:** لا تزال تأثيرات مكملات فيتامين د على مستويات هرمون التستوستيرون غير حاسمة. أظهرت بعض التجارب العشوائية عدم وجود زيادة كبيرة في مستويات هرمون التستوستيرون بعد مكملات فيتامين د لدى الرجال الذين لديهم مستوى هرمون التستوستيرون الأساسي الطبيعي (101). وعلى العكس من ذلك، تشير دراسات أخرى إلى أن مكملات فيتامين د قد تساعد في تحسين مستويات هرمون التستوستيرون لدى الرجال الذين يعانون من نقص، وخاصة في حالات السمنة حيث يكون نقص فيتامين د ونقص هرمون التستوستيرون شائعاً (102، 103).
 - **الآليات المشتركة:** قد تتأثر العلاقة بين فيتامين د والتستوستيرون بعوامل الخطر المشتركة مثل السمنة واختيارات نمط الحياة. على سبيل المثال، ثبت أن مؤشر كتلة الجسم (BMI) يتوسط الارتباط بين فيتامين د والتستوستيرون، مما يشير إلى أن السمنة قد تحجب التأثيرات المباشرة لفيتامين د على إنتاج التستوستيرون (102). بالإضافة إلى ذلك، توجد مستقبلات فيتامين د في خلايا لايدغ، المسؤولة عن إنتاج التستوستيرون، مما يشير إلى دور محتمل لفيتامين د في تنظيم تخليق التستوستيرون (101).

5. عوامل أخرى تعمل على تحسين مقاومة فيتامين د

5.1 النظام الغذائي الكيتوني (الكيتو) منخفض الكربوهيدرات يحسن مقاومة فيتامين د

تشير الأبحاث الحديثة إلى أن الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات، وخاصة الأنظمة الغذائية الكيتونية، قد تعمل على تحسين عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د ومقاومته.

- **تأثيرات الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات على فيتامين د**
 - زيادة مستويات فيتامين د: أظهرت الدراسات أن الأنظمة الغذائية الكيتونية، التي تحتوي على نسبة منخفضة من الكربوهيدرات ونسبة عالية من الدهون، تؤدي غالباً إلى زيادة مستويات فيتامين د المتداولة. ويُعزى هذا التأثير إلى عدة آليات، بما في ذلك التغيرات في عملية التمثيل الغذائي للدهون وفقدان الوزن والتغيرات في البيئة الهرمونية التي تصاحب مثل هذه الأنظمة الغذائية (32، 33).
 - المقارنة مع الأنظمة الغذائية الأخرى: وجدت دراسة قارنت بين الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات وعالية الدهون (LCHF) والأنظمة الغذائية التقليدية أن المشاركين في نظام LCHF الغذائي كان لديهم تركيزات بلازما أعلى بكثير من 25-هيدروكسي كوليالكسيفيرول (25(OH)D)، وهو مؤشر رئيسي لحالة فيتامين د. وعلى وجه التحديد، كان لدى مجموعة LCHF متوسط تركيز 34.9 نانوجرام/مل مقارنة بـ 22.6 نانوجرام/مل في أولئك الذين يتبعون نظاماً غذائياً تقليدياً في أوروبا الشرقية (33).
 - في دراسة أجريت على 56 بالغاً يعانون من السمنة، كان لدى أولئك الذين تم وصف نظام غذائي كيتوني منخفض السعرات الحرارية (VLCKD) زيادة كبيرة في تركيزات 25(OH)D في المصل من $18.4 \pm$ إلى 29.3 ± 6.8 نانوجرام / مل بعد 12 شهراً، في حين لم تظهر مجموعة النظام الغذائي المتوسطي القياسي منخفض السعرات الحرارية أي تغيير كبير (104).

- لكل كيلوغرام من فقدان الوزن في نظام VLCKD، زادت مستويات فيتامين د بمقدار 0.39 نانوغرام / مل، مقارنة بـ 0.13 نانوغرام / مل فقط لكل كيلوغرام مفقود في النظام الغذائي القياسي (104).
- يبدو أن نظام KD (الكيتو) يغير عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د من خلال عدة آليات، بما في ذلك التغيرات في تناول المغذيات الكبرى، وحالة الفيتامينات الأخرى التي تذوب في الدهون، وفقدان الوزن، والتغيرات الهرمونية، والتأثيرات على ميكروبات الأمعاء (32).
- آليات العمل: تشمل الآليات المحتملة التي تعمل من خلالها الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات على تعزيز حالة فيتامين د القيام بإنتاج أجسام الكيتون، والتي قد تؤثر على عملية التمثيل الغذائي للفيتامينات التي تذوب في الدهون، بما في ذلك فيتامين د. بالإضافة إلى ذلك، فإن فقدان الوزن المرتبط بهذه الأنظمة الغذائية يمكن أن يقلل من كتلة الدهون، والتي ترتبط عكسياً بمستويات فيتامين د (33، 32).
- حساسية الأنسولين: أظهرت الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات أيضاً أنها تعمل على تحسين حساسية الأنسولين، وهو أمر مفيد للأفراد الذين يعانون من مقاومة الأنسولين. يمكن أن تعمل حساسية الأنسولين المحسنة على تعزيز عملية التمثيل الغذائي واستخدام فيتامين د في الجسم (105، 34).
- ومع ذلك، اقترحت بعض الدراسات أن الصيام المتقطع قد يؤثر سلباً على صحة العظام عن طريق زيادة إفراز الكالسيوم في البول وربما تقليل محتوى المعادن في العظام، وخاصة عند الأطفال (106). هناك حاجة إلى مزيد من البحث حول التأثيرات طويلة المدى.

5.2 الصيام المتقطع يحسن مقاومة فيتامين د

تشير الدراسات الحديثة إلى أن الصيام المتقطع والصيام لفترات طويلة يمكن أن يحسن مستويات فيتامين د واستقلابه، وخاصة لدى الأفراد الذين يعانون من ظروف صحية مختلفة.

- **تأثيرات الصيام لفترات طويلة على فيتامين د:** أظهر كل من الصيام المتقطع والصيام لفترات طويلة نتائج واعدة في تعزيز مستويات فيتامين د وقد يكون بمثابة استراتيجيات مفيدة في إدارة مقاومة فيتامين د والحالات الصحية ذات الصلة.
 - نتائج الدراسة: أظهرت تجربة عشوائية محكمة شملت 52 مشاركاً أن نظام الصيام لمدة 10 أيام تحت إشراف طبي أدى إلى زيادة مستويات فيتامين د بشكل ملحوظ مقارنة بالنظام الغذائي العادي. أظهرت مجموعة الصيام ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات فيتامين د ($v = 0.003$) إلى جانب تحسن في مقاييس الحيوية وجودة الحياة (107).
 - آليات العمل: يبدو أن الصيام يحفز عملية التمثيل الغذائي لفيتامين د. في دراسة منفصلة، أظهر المشاركون الذين خضعوا للصيام لمدة 8 أيام زيادات كبيرة في مستقبلات فيتامين د المحددة، مما يشير إلى أن الصيام قد يعزز قدرة الجسم على استخدام فيتامين د بشكل فعال (108).
 - الارتباط بالنتائج الصحية: التأثيرات الإيجابية للصيام على مستويات فيتامين د ذات صلة خاصة في سياق الصحة الأيضية. يرتبط تحسن حالة فيتامين د بنتائج أفضل في حالات مثل مرض السكري من النوع 2، حيث قد يعزز الصيام أيضاً حساسية الأنسولين ويقلل الالتهاب (109).
 - الآثار المترتبة على مقاومة فيتامين د: تشير النتائج إلى أن الصيام يمكن أن يكون نهجاً علاجياً محتملاً لمعالجة مقاومة فيتامين د، والتي غالباً ما ترتبط بالسمنة والاضطرابات الأيضية. من خلال تحسين مستويات فيتامين د، قد يساعد الصيام في التخفيف من بعض المشكلات الصحية المرتبطة بنقص فيتامين د، مثل الخلل المناعي والاضطرابات الأيضية (109، 107).

5.3 العلاج بالأشعة تحت الحمراء القريبة (NIR) والعلاج بالتعديل الضوئي الحيوي (PBMT)

تشير الأبحاث الحديثة إلى أن العلاج بالأشعة تحت الحمراء القريبة (NIR) والعلاج بالتعديل الضوئي الحيوي (PBMT) قد يلعبان دوراً مهماً في تحسين مقاومة فيتامين د والفوائد الصحية العامة، من خلال الآليات التي تعزز تخليق فيتامين د وتخفف من عوامل الأمراض المزمنة.

- تخليق فيتامين د: ارتبط التعرض للضوء بالأشعة تحت الحمراء القريبة بتحسين تخليق فيتامين د في الجلد. تشير الدراسات إلى أن الضوء الأحمر والأشعة تحت الحمراء القريبة يمكن أن يعزز قدرة الجلد على إنتاج فيتامين د عند التعرض للأشعة فوق البنفسجية، مما قد يؤدي إلى حالة أفضل لفيتامين د لدى الأفراد الذين قد يكونون مقاومين لتأثيراته (110،111).
- النتائج الصحية: أظهر العلاج بالأشعة تحت الحمراء القريبة وعداً في تحسين العديد من الحالات الصحية. يُعتقد أن الفوائد المرتبطة بالتعرض لأشعة الشمس قد تمتد إلى ما هو أبعد من إنتاج فيتامين د لتشمل تأثيرات فسيولوجية أخرى يتوسطها الضوء الأحمر والأشعة تحت الحمراء القريبة. على سبيل المثال، ارتبط العلاج بالأشعة تحت الحمراء القريبة بانخفاض الإجهاد التأكسدي والالتهاب، وهما عاملان حاسمان في الأمراض المزمنة (112،113).
- الأدلة السريرية: في حين ركزت النظرة التقليدية على مكملات فيتامين د، تشير الأدلة الناشئة إلى أن تأثيرات الأشعة تحت الحمراء القريبة و PBMT يمكن أن تفسر الفوائد الصحية المنسوبة إلى التعرض لأشعة الشمس. تستكشف التجارب العشوائية الخاضعة للرقابة حالياً فعالية PBMT في علاج الأمراض المزمنة، مما يشير إلى تحول في التركيز من مكملات فيتامين د فقط إلى الآثار الأوسع للعلاج بالضوء (113،114).
- صحة الجلد: قد يساهم PBMT أيضاً في صحة الجلد عن طريق زيادة سمك البشرة، مما قد يعزز قدرة الجلد على تخليق فيتامين د. تشير هذه العملية إلى أن الأفراد الذين يستخدمون PBMT قد يختبرون امتصاصاً أفضل لفيتامين د أثناء التعرض للأشعة فوق البنفسجية، مما يدعم فكرة دوره في مقاومة فيتامين د (111).

5.4 الميثيلين الأزرق ومقاومة فيتامين د

تشير الأبحاث إلى أن الميثيلين الأزرق قد يلعب دوراً في تعزيز مقاومة فيتامين د، وخاصة في سياق الالتهابات الفيروسية مثل تلك التي يسببها فيروس تضخم الخلايا البشري (HCMV).

- آلية العمل: تمت دراسة الميثيلين الأزرق لتأثيراته على مسارات خلوية مختلفة. في سياق فيروس تضخم الخلايا البشرية، فقد ثبت أن هذا الفيروس يؤثر على التنظيم النسخي لمستقبل فيتامين د (VDR)، وهو أمر بالغ الأهمية للتوسط في تأثيرات فيتامين د في الجسم. وعلى وجه التحديد، يمكن أن تؤدي عدوى فيروس تضخم الخلايا البشرية إلى خلل في تنظيم القمع النسخي للتلزون، مما يؤثر بدوره على وظيفة مستقبلات فيتامين د ويساهم في مقاومة فيتامين د. ويشير هذا إلى أن الميثيلين الأزرق قد يساعد في مواجهة بعض الآليات التي تؤدي إلى مقاومة فيتامين د أثناء العدوى الفيروسية (115،116).
- الإجهاد التأكسدي والالتهاب: من المعروف أن فيتامين د يحمي من الإجهاد التأكسدي والالتهاب، والذي غالباً ما يتفاقم أثناء العدوى الفيروسية. يمكن أن تكمل خصائص الميثيلين الأزرق كمضاد للأكسدة تأثيرات فيتامين د، وبالتالي تحسين الاستجابات الخلوية للإجهاد التأكسدي والالتهاب (116،117).
- الآثار السريرية: يمكن استكشاف مزيج الميثيلين الأزرق مع فيتامين د بشكل أكبر في الإعدادات السريرية، وخاصة للمرضى الذين يعانون من العدوى التي تسبب مقاومة فيتامين د. قد يعزز هذا المزيج النتائج العلاجية من خلال استعادة وظيفة مسار VDR، وهو أمر ضروري للتأثيرات الوقائية لفيتامين د ضد أمراض مختلفة، بما في ذلك العدوى الفيروسية (115،116).

5.5 الخلايا الجذعية

أظهرت إدارة الخلايا الجذعية بالاشتراك مع فيتامين د نتائج واعدة في تحسين مقاومة فيتامين د، وخاصة في سياق الحالات الأيضية والالتهابية، من خلال معالجة الإجهاد التأكسدي، وتعزيز التمايز، وتنظيم الاستجابات المناعية.

- **تأثيرات الخلايا الجذعية وفيتامين د**
 - العلاج المركب بالخلايا الجذعية وفيتامين د لمرض السكري: أظهرت الخلايا الجذعية المتوسطة وفيتامين د تأثيرات واعدة في تحسين مرض السكري عند استخدامها معًا. يُظهر الجمع بين الخلايا الجذعية وفيتامين د تأثيرات تآزرية في تحسين جوانب مختلفة من مرض السكري، بما في ذلك التمايز العظمي، وتعديل المناعة، ومكافحة الالتهابات، والتكامل العظمي. تُظهر الدراسات على الحيوانات فعالية هذا العلاج المركب في علاج مرض السكري.
 - التأثير التآزري على التمايز العظمي
 - وجدت إحدى الدراسات أن الجمع بين الميتفورمين وفيتامين د3 يسرع التمايز العظمي للخلايا الجذعية المتوسطة المشتقة من الأنسجة الدهنية البشرية بشكل أكثر فعالية من أي عامل بمفرده في ظل ظروف الجلوكوز العالية (118).
 - حفز فيتامين د3 تكاثر الخلايا الجذعية المتوسطة المشتقة من الأنسجة الدهنية البشرية، والتعبير عن علامات تعدد القدرات، وتكوين العظام، جزئيًا من خلال إشارات SIRT1 (118).
 - التأثيرات المناعية والمضادة للالتهابات
 - قد يكون لحقن الخلايا الجذعية المتوسطة ومكملات فيتامين د تأثيرات مناعية يمكن أن تطيل فترة الحفاظ على خلايا بيتا المتبقية في مرض السكري من النوع الأول (119).
 - يمكن أن تحافظ مستويات كافية من فيتامين د على خلايا بيتا المتبقية ولها تأثيرات مناعية (120).
 - يمكن أن يؤدي تنشيط مستقبل فيتامين د إلى تحفيز الوظيفة المضادة للالتهابات للجينات لمساعدة الخلايا على البقاء في ظل الظروف المجهدة (121).
 - تحسين التكامل العظمي للغرسات
 - عزز العلاج المشترك بفيتامين د3 والأنسولين التكامل العظمي لغرسات التيتانيوم في الفئران المصابة بمرض السكري (122).
- التمايز العظمي: من المعروف أن فيتامين د يعزز التمايز العظمي للخلايا الجذعية الوسيطة. وقد أظهرت الدراسات أن فيتامين د يعزز التعبير عن الإنترجينات الرئيسية المشاركة في التصاق الخلايا وتمايزها، والتي تعد حاسمة لالتزام الخلايا الجذعية الوسيطة بنسل الخلايا العظمية. هذا التأثير حيوي لتجديد العظام ويمكن أن يلعب دورًا في الحالات التي توجد فيها مقاومة فيتامين د (123، 124).
- تنظيم المناعة: يؤثر فيتامين د أيضًا على وظيفة الخلايا المناعية، وهو أمر مهم في سياقات داء رَفُض العائل للطعم (أو الزَّرعة) (GvHD). وقد لوحظ أن مكملات فيتامين د قد تساعد في التغلب على مقاومة الستيرويد في داء رَفُض العائل للطعم (أو الزَّرعة) من خلال تعزيز التأثيرات المثبطة للمناعة للعلاج، ربما من خلال تعديل السيتوكينات الالتهابية (125).

6. الخاتمة

مقاومة فيتامين د هي حالة معقدة يمكن أن تنشأ عن مجموعة من العوامل الوراثية والفسولوجية ونمط الحياة. وتشمل هذه العوامل العادات الغذائية السيئة (مثل الأنظمة الغذائية الغنية بالكربوهيدرات، وزيوت البذور الغنية بالدهون أوميغا 6، والأطعمة الفائقة المعالجة)، وقلة النوم، وقلة التمارين الرياضية والتعرض لأشعة الشمس، وبعض الأدوية الموصوفة، والتعرض للمعادن الثقيلة والسموم الكيميائية، ونقص الفيتامينات والمغذيات الدقيقة، واختلال التوازن الهرموني، والالتهابات المزمنة. إن فهم هذه العوامل المترابطة ومعالجتها أمر ضروري للتغلب على مقاومة فيتامين د وضمان حالة فيتامين د المثلى للصحة.

تتأثر مقاومة فيتامين د، سواء كانت وراثية أو مكتسبة، بعدد لا يحصى من العوامل. تؤكد هذه الورقة على أهمية النهج الشامل الذي يأخذ في الاعتبار التفاعلات المعقدة بين فيتامين د والمغذيات الأساسية الأخرى. إن مفهوم التغذية الكاملة للخلايا، والذي يسلط الضوء على التآزر بين الفيتامينات والمعادن والمغذيات المختلفة، أمر بالغ الأهمية في معالجة مقاومة فيتامين د والتخفيف منها. يقدم طب التصحيح الجزيئي التكامل، الذي يركز على تحسين الصحة من خلال التوازن الغذائي الدقيق، فضلاً عن دمج الأنظمة الغذائية الصحية وعوامل نمط الحياة الأخرى والتوازن الهرموني، استراتيجيات واعدة لإدارة مقاومة فيتامين د. من خلال تبني نهج شامل ومتكامل، يمكننا تعزيز قدرة الجسم على استخدام فيتامين د بشكل فعال، مما يؤدي إلى تحسين النتائج الصحية.

إن أسباب مقاومة فيتامين د التي تمت مناقشتها في هذه الورقة هي أيضاً مساهمات رئيسية في العديد من الحالات الصحية المزمنة الأخرى. مقاومة فيتامين د ليست سوى آلية واحدة من خلالها يمكن لهذه القضايا الأساسية أن تؤثر على الصحة. يتطلب تحقيق الصحة المثلى اتباع نهج شامل يتضمن التعرف على هذه الأسباب الجذرية وتحديد وإدارتها، بالإضافة إلى الآليات الوسيطة ومظاهرها السريرية.

يجب أن يشمل طب التصحيح الجزيئي التكامل ليس فقط التغذية المثلى ولكن أيضاً التدخلات الأساسية مثل تعديلات نمط الحياة وإزالة السموم والتوازن الهرموني والعلاجات المتقدمة مثل زراعة الخلايا الجذعية والعلاجات البيولوجية الأخرى.

بفضل هذا النهج الشامل، قمنا بتطوير بروتوكول طب التصحيح الجزيئي التكامل (126) وتمكنا بنجاح من إدارة مجموعة واسعة من الأمراض. يتضمن بروتوكولنا إجراء فحوصات منتظمة ومكملات فيتامين د، إلى جانب نمط حياة صحي يركز على اتباع نظام غذائي متوازن منخفض الكربوهيدرات وزيوت بذور أوميغا 6 والأطعمة شديدة المعالجة، بالإضافة إلى الصيام المتقطع وممارسة الرياضة والتعرض لأشعة الشمس والنوم الجيد. كما نعطي الأولوية للتغذية المثلى والتوازن الهرموني وإزالة السموم وتصحيح الأسباب الجذرية الأخرى وتطبيق العلاجات المتقدمة مثل العلاج بالتعديل الضوئي للأشعة تحت الحمراء القريبة (PBMT) وأزرق الميثيلين وزرع الخلايا الجذعية.

من خلال هذا النهج، لاحظنا تحسنات كبيرة، وفي كثير من الحالات، عكساً كاملاً للأمراض المزمنة، بما في ذلك هشاشة العظام، وأمراض القلب والأوعية الدموية التصلبية (ASCVD)، ومرض السكري من النوع 2 (T2DM)، والسرطان، وأمراض المناعة الذاتية، واضطرابات المزاج، والحالات النفسية.

المراجع

1. Lemke D, Klement RJ, Schweiger F, Schweiger B, Spitz J. Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. *Front Immunol.* 2021;12:655739.
2. Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. The Role of Vitamin D in Health and Disease: A Narrative Review on the Mechanisms Linking Vitamin D with Disease and the Effects of Supplementation. *Drugs.* 2023 Jun;83(8):665-85.

3. Ghazi AA, Zadeh-Vakili A, Zarif Yeganeh M, Alamdari S, Amouzegar A, Khorsandi AA, et al. Hereditary Vitamin D Resistant Rickets: Clinical, Laboratory, and Genetic Characteristics of 2 Iranian Siblings. *Int J Endocrinol Metab*. 2017 Jul 31;15(3):e12384.
4. Nicolescu RC, Lombet J, Cavalier E. Vitamin D-Resistant Rickets and Cinacalcet-One More Favorable Experience. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 Nov 28 [cited 2024 Aug 23];6. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2018.00376/full>
5. Ahmad N, Ansari SA, Aleysae NA, Heaphy ELG, Sobaihi MM, Alghamdi BA, et al. Hereditary vitamin D resistant rickets (HVDRR) case series: phenotype, genotype, conventional treatment, and adjunctive cinacalcet therapy. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;30(2):74-83.
6. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocr Rev*. 1999 Apr;20(2):156-88.
7. Ma NS, Malloy PJ, Pitukcheewanont P, Dreimane D, Geffner ME, Feldman D. Hereditary vitamin D resistant rickets: identification of a novel splice site mutation in the vitamin D receptor gene and successful treatment with oral calcium therapy. *Bone*. 2009 Oct;45(4):743-6.
8. Avioli LV, Birge SJ, Slatopolsky E. The nature of vitamin D resistance of patients with chronic renal disease. *Arch Intern Med*. 1969 Oct;124(4):451-4.
9. Johnson LE. MSD Manual Professional Edition. [cited 2024 Aug 30]. Vitamin D Deficiency and Dependency - Nutritional Disorders. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency-dependency-and-toxicity/vitamin-d-deficiency-and-dependency>
10. Kenny CM, Murphy CE, Boyce DS, Ashley DM, Jahanmir J. Things We Do for No Reason™: Calculating a "Corrected Calcium" Level. *J Hosp Med*. 2021 Aug;16(8):499-501.
11. Krasniqi E, Boshnjaku A, Wagner KH, Wessner B. Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021 Sep 4;13(9):3109.
12. Galvão AA, de Araújo Sena F, Andrade Belitardo EMM de, de Santana MBR, Costa GN de O, Cruz ÁA, et al. Genetic polymorphisms in vitamin D pathway influence 25(OH)D levels and are associated with atopy and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2020;16:62.
13. Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimalaswaran KS. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review. *J Diabetes Metab Disord*. 2020 Dec;19(2):1701-29.
14. Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, Rojo-Tolosa S, Membrive-Jiménez C, Valverde-Merino MI, Martínez-Martínez F, et al. Polymorphisms in VDR, CYP27B1, CYP2R1, GC and

CYP24A1 Genes as Biomarkers of Survival in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Mar 21;15(6):1525.

15. Kulacz R, Levy T. *The Toxic tooth. How a Root Canal could Be Making You Sick*. MedFox Publishing; 2014.

16. Levy TE. *Hidden Epidemic: Silent Oral Infections Cause Most Heart Attacks and Breast Cancers*: Levy, JD: 9780983772873: Amazon.com: Books [Internet]. [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.amazon.com/Hidden-Epidemic-Infections-Attacks-Cancers/dp/0983772878/>

17. Álvarez-Mercado AI, Mesa MD, Gil Á. Vitamin D: Role in chronic and acute diseases. *Encycl Hum Nutr*. 2023;535-44.

18. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, et al. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes? *Int J Gen Med*. 2021 Jul 24;14:3849-70.

19. Cutuli SL, Ferrando ES, Cammarota F, Franchini E, Caroli A, Lombardi G, et al. Update on vitamin D role in severe infections and sepsis. *J Anesth Analg Crit Care*. 2024 Jan 23;4(1):4.

20. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014 May 29;7:69-87.

21. Mousa A, Misso M, Teede H, Scragg R, de Courten B. Effect of vitamin D supplementation on inflammation: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2016 Apr 5;6(4):e010804.

22. Krajewska M, Witkowska-Sędek E, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Sobol M, Majcher A, et al. Vitamin D Effects on Selected Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Markers of Obesity-Related Chronic Inflammation. *Front Endocrinol*. 2022;13:920340.

23. Soares MJ, Pannu PK, Calton EK, Reid CM, Hills AP. Vitamin D status and calcium intake in systemic inflammation, insulin resistance and the metabolic syndrome: An update on current evidence. *Trends Food Sci Technol*. 2017 Apr 1;62:79-90.

24. Williams SE. Vitamin D supplementation: Pearls for practicing clinicians. *Cleve Clin J Med*. 2022 Mar 1;89(3):154-60.

25. Moukayed M, Grant WB. Linking the metabolic syndrome and obesity with vitamin D status: risks and opportunities for improving cardiometabolic health and well-being. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019 Aug 16;12:1437-47.

26. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Anagnostis P, Alexandrou A, Goulis DG, et al. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas*. 2019 Aug;126:69-72.

27. Wakeman M. A Literature Review of the Potential Impact of Medication on Vitamin D Status. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:3357-81.
28. Jung JW, Park SY, Kim H. Drug-Induced Vitamin Deficiency. *Ann Clin Nutr Metab*. 2022 Jun 1;14(1):20-31.
29. Liao S. Are Your Medications Causing Vitamin D Deficiency? [Internet]. Available from: <https://www.healthcentral.com/article/getting-the-most-from-your-vitamin-d-drugs-that-interfere-with-its-absorption>
30. Tangpricha V. Vitamin D Deficiency and Related Disorders [Internet]. 2024. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/128762-overview?form=fpf>
31. Lin CH, Lin PS, Lee MS, Lin CY, Sung YH, Li ST, et al. Associations between Vitamin D Deficiency and Carbohydrate Intake and Dietary Factors in Taiwanese Pregnant Women. *Med Kaunas Lith*. 2023 Jan 3;59(1):107.
32. Detopoulou P, Papadopoulou SK, Voulgaridou G, Dedes V, Tsoumana D, Gioxari A, et al. Ketogenic Diet and Vitamin D Metabolism: A Review of Evidence. *Metabolites*. 2022 Dec 19;12(12):1288.
33. Bolesławska I, Kowalówka M, Dobrzyńska M, Karaźniewicz-Łada M, Przysławski J. Differences in the Concentration of Vitamin D Metabolites in Plasma Due to the Low-Carbohydrate-High-Fat Diet and the Eastern European Diet-A Pilot Study. *Nutrients*. 2021 Aug 13;13(8):2774.
34. Volek JS, Yancy WS, Gower BA, Phinney SD, Slavin J, Koutnik AP, et al. Expert consensus on nutrition and lower-carbohydrate diets: An evidence- and equity-based approach to dietary guidance. *Front Nutr*. 2024;11:1376098.
35. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int*. 2019 Jan;122:67-90.
36. Altowijri A, Alloubani A, Abdulhafiz I, Saleh A. Impact of Nutritional and Environmental Factors on Vitamin D Deficiency. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2018 Sep 26;19(9):2569-74.
37. Nascimento LM, Lavôr LC de C, Sousa PV de L, Luzia LA, Viola PC de AF, Paiva A de A, et al. Consumption of ultra-processed products is associated with vitamin D deficiency in Brazilian adults and elderly. *Br J Nutr*. 2023 Dec 28;130(12):2198-205.
38. Louzada ML da C, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet. *Rev Saude Publica*. 2015;49:45.

39. García-Blanco L, de la O V, Santiago S, Pouso A, Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. High consumption of ultra-processed foods is associated with increased risk of micronutrient inadequacy in children: The SENDO project. *Eur J Pediatr*. 2023 Aug;182(8):3537-47.
40. Menezes CA, Magalhães LB, da Silva JT, da Silva Lago RMR, Gomes AN, Ladeia AMT, et al. Ultra-Processed Food Consumption Is Related to Higher Trans Fatty Acids, Sugar Intake, and Micronutrient-Impaired Status in Schoolchildren of Bahia, Brazil. *Nutrients*. 2023 Jan 12;15(2):381.
41. Mariamenatu AH, Abdu EM. Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their "Balanced Antagonistic Metabolic Functions" in the Human Body. *J Lipids*. 2021;2021:8848161.
42. Cadario F. Vitamin D and ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids towards a Personalized Nutrition of Youth Diabetes: A Narrative Lecture. *Nutrients*. 2022 Nov 18;14(22):4887.
43. Schulze MB, Miniñane AM, Saleh RNM, Risérus U. Intake and metabolism of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: nutritional implications for cardiometabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Nov;8(11):915-30.
44. Zhang J, Cao ZB. Exercise: A Possibly Effective Way to Improve Vitamin D Nutritional Status. *Nutrients*. 2022 Jun 27;14(13):2652.
45. Dzik KP, Grzywacz T, Łuszczczyk M, Kujach S, Flis DJ, Kaczor JJ. Single bout of exercise triggers the increase of vitamin D blood concentration in adolescent trained boys: a pilot study. *Sci Rep*. 2022 Feb 3;12(1):1825.
46. Colorado University. Exercise and Vitamin D [Internet]. Available from: <https://chhs.source.colostate.edu/exercise-and-vitamin-d/>
47. Wiciński M, Adamkiewicz D, Adamkiewicz M, Śniegocki M, Podhorecka M, Szycha P, et al. Impact of Vitamin D on Physical Efficiency and Exercise Performance-A Review. *Nutrients*. 2019 Nov 19;11(11):2826.
48. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*. 2022 Mar 3;14(5):1076.
49. Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Oct 1;10(10):1395.
50. Zhou R, Chen Z, Yang T, Gu H, Yang X, Cheng S. Vitamin D Deficiency Exacerbates Poor Sleep Outcomes with Endocrine-Disrupting Chemicals Exposure: A Large American Population Study. *Nutrients*. 2024 Apr 26;16(9):1291.

51. Radlberger RF, Kunz AB. Vitamin D deficiency promoting non-24 h sleep-wake disorder: a case report. *Front Neurol.* 2023;14:1141835.
52. Larsen AU, Hopstock LA, Jorde R, Grimnes G. No improvement of sleep from vitamin D supplementation: insights from a randomized controlled trial. *Sleep Med X.* 2021 Dec;3:100040.
53. Chen Q, Zhao L. Vitamin C and vitamin D3 alleviate metabolic-associated fatty liver disease by regulating the gut microbiota and bile acid metabolism via the gut-liver axis - PubMed [Internet]. [cited 2024 Aug 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37089915/>
54. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017 Nov 3;9(11):1211.
55. Cheng RZ, Passwater M, Yang T. Consideration of host nutritional status as a mitigating factor against current and future pandemics: a review of nutrient studies and experiences with infectious diseases including Covid-19. *Med Res Arch* [Internet]. 2023 Sep 28 [cited 2024 Aug 23];11(9). Available from: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/4419>
56. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Mol Basel Switz.* 2020 Nov 16;25(22):5346.
57. Farag HAM, Hosseinzadeh-Attar MJ, Muhammad BA, Esmailzadeh A, Bilbeisi AHE. Comparative effects of vitamin D and vitamin C supplementations with and without endurance physical activity on metabolic syndrome patients: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:80.
58. Herrmann W, Kirsch SH, Kruse V, Eckert R, Gräber S, Geisel J, et al. One year B and D vitamins supplementation improves metabolic bone markers. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Mar 1;51(3):639-47.
59. Rahman A, Al-Taiar A, Shaban L, Al-Sabah R, Mojiminiyi O. Plasma 25-hydroxyvitamin D is positively associated with folate and vitamin B12 levels in adolescents. *Nutr Res N Y N.* 2020 Jul;79:87-99.
60. Konuksever D, Yücel Karakaya SP. Evaluation of correlation between vitamin D with vitamin B12 and folate in children. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2022;99-100:111683.
61. Wang L, Zhou C, Yu H, Hao L, Ju M, Feng W, et al. Vitamin D, Folic Acid and Vitamin B12 Can Reverse Vitamin D Deficiency-Induced Learning and Memory Impairment by Altering 27-Hydroxycholesterol and S-Adenosylmethionine. *Nutrients.* 2022 Dec 27;15(1):132.
62. van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Grübler MR, Verheyen N. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:7454376.

63. Rupa Health. The Science Behind Taking Vitamin D and K Together [Internet]. Available from: <https://www.rupahealth.com/post/the-science-behind-taking-vitamin-d-and-k-together-for-enhanced-health-outcomes>
64. Nutriadvanced. Thinking of Supplementing with Vitamin D? ...Think Vitamin K2 Too! [Internet]. Available from: <https://www.nutriadvanced.co.uk/news/thinking-of-supplementing-with-vitamin-d-think-vitamin-k2-too/>
65. Aguayo-Ruiz JI, García-Cobián TA, Pascoe-González S, Sánchez-Enríquez S, Llamas-Covarrubias IM, García-Iglesias T, et al. Effect of supplementation with vitamins D3 and K2 on undercarboxylated osteocalcin and insulin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:73.
66. Healthline. Is Vitamin D Harmful Without Vitamin K? [Internet]. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-d-and-vitamin-k>
67. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Aug 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
68. Wimalawansa SJ. Physiological Basis for Using Vitamin D to Improve Health. *Biomedicines*. 2023 May 26;11(6):1542.
69. Narayanam H, Chinni SV, Samuggam S. The Impact of Micronutrients-Calcium, Vitamin D, Selenium, Zinc in Cardiovascular Health: A Mini Review. *Front Physiol*. 2021;12:742425.
70. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*. 2022 Sep 22;14(19):3934.
71. Ghareghani M, Reiter RJ, Zibara K, Farhadi N. Latitude, Vitamin D, Melatonin, and Gut Microbiota Act in Concert to Initiate Multiple Sclerosis: A New Mechanistic Pathway. *Front Immunol*. 2018;9:2484.
72. İncedal Sonkaya Z, Yazgan B, Kurtgöz A, Demir AD, İncedal Irgat S. Examination of correlations between vitamin D and melatonin levels with sleep among women aged 18-49 years. *Cent Eur J Public Health*. 2023 Mar;31(1):19-24.
73. Sahakyan G. The role of Vitamin D in treatment of Chronic Insomnia with Melatonin (P5.320). *Neurology*. 2018 Apr 10;90(15_supplement):P5.320.
74. Fang N, Hu C, Sun W, Xu Y, Gu Y, Wu L, et al. Identification of a novel melatonin-binding nuclear receptor: Vitamin D receptor. *J Pineal Res*. 2020 Jan;68(1):e12618.
75. Liu L, Labani N, Cecon E, Jockers R. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? *Front Endocrinol*. 2019;10:791.

76. Menezes-Júnior LAA de, Sabião T da S, Moura SS de, Batista AP, Menezes MC de, Carraro JCC, et al. The role of interaction between vitamin D and VDR FokI gene polymorphism (rs2228570) in sleep quality of adults. *Sci Rep.* 2024 Apr 7;14(1):8141.
77. Al Refaie A, Baldassini L, De Vita M, Gonnelli S, Caffarelli C. Vitamin D and adrenal gland: Myth or reality? A systematic review. *Front Endocrinol.* 2022;13:1001065.
78. McNally JD, Doherty DR, Lawson ML, Al-Dirbashi OY, Chakraborty P, Ramsay T, et al. The relationship between vitamin D status and adrenal insufficiency in critically ill children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):E877-881.
79. Holtorf Medical Group. Adrenal Dysfunction [Internet]. Available from: <https://holtorfmed.com/articles/nutrient-deficiencies-associated-with-adrenal-dysfunction/>
80. Muscogiuri G, Altieri B, Penna-Martinez M, Badenhop K. Focus on vitamin D and the adrenal gland. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2015 Apr;47(4):239-46.
81. Maidana P, Fritzler A, Mocarbel Y, Perez Lana MB, González D, Rosales M, et al. Association Between Vitamin D and Adrenal Parameters with Metabolic and Inflammatory Markers in Polycystic Ovary Syndrome. *Sci Rep.* 2019 Mar 8;9(1):3968.
82. Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, Tonse R, Veledar E, et al. Association between vitamin D deficiency and hypothyroidism: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2012. *BMC Endocr Disord.* 2021 Nov 12;21(1):224.
83. Ashok T, Palyam V, Azam AT, Odeyinka O, Alhashimi R, Thoota S, et al. Relationship Between Vitamin D and Thyroid: An Enigma. *Cureus.* 2022 Jan;14(1):e21069.
84. Safari S, Rafrat M, Malekian M, Molani-Gol R, Asghari-Jafarabadi M, Mobasseri M. Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters, serum irisin and obesity values in women with subclinical hypothyroidism: a double-blind randomized controlled trial. *Front Endocrinol.* 2023;14:1306470.
85. Babić Leko M, Jureško I, Rozić I, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. Vitamin D and the Thyroid: A Critical Review of the Current Evidence. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 10;24(4):3586.
86. ThyroidUK. Vitamin D Deficiency [Internet]. Available from: <https://thyroiduk.org/if-you-are-hypothyroid/the-importance-of-vitamins-and-minerals-hypo/vitamin-d/>
87. British Thyroid Foundation. Vitamin D and thyroid disease [Internet]. Available from: <https://www.btf-thyroid.org/vitamin-d-and-thyroid-disease>
88. Paloma Health. Relationship Between Low Vitamin D and Hypothyroidism [Internet]. Available from: <https://www.palomahealth.com/learn/vitamin-d-hypothyroidism>

89. Chen S, Yang W, Guo Z, Lv X, Zou Y. Association between serum vitamin D levels and sensitivity to thyroid hormone indices: a cross-sectional observational study in NHANES 2007-2012. *Front Endocrinol.* 2023;14:1243999.
90. Zhou L, Wang Y, Su J, An Y, Liu J, Wang G. Vitamin D Deficiency Is Associated with Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones in Euthyroid Adults. *Nutrients.* 2023 Aug 24;15(17):3697.
91. Vassalle C, Parlanti A, Pingitore A, Berti S, Iervasi G, Sabatino L. Vitamin D, Thyroid Hormones and Cardiovascular Risk: Exploring the Components of This Novel Disease Triangle. *Front Physiol.* 2021;12:722912.
92. Mackawy AMH, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci.* 2013 Nov;7(3):267-75.
93. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology.* 2000 Apr;141(4):1317-24.
94. News Medical Life Sciences. The Role of Vitamin D in Hormonal Balance [Internet]. Available from: <https://www.news-medical.net/health/The-Role-of-Vitamin-D-in-Hormonal-Balance.aspx>
95. Elara Care. Importance of Vitamin D for Female Hormones [Internet]. Available from: <https://elara.care/hormones/importance-of-vitamin-d-for-female-hormones/>
96. Mei Z, Hu H, Zou Y, Li D. The role of vitamin D in menopausal women's health. *Front Physiol.* 2023;14:1211896.
97. Chu C, Tsuprykov O, Chen X, Elitok S, Krämer BK, Hocher B. Relationship Between Vitamin D and Hormones Important for Human Fertility in Reproductive-Aged Women. *Front Endocrinol.* 2021;12:666687.
98. Kolcsár M, Berecki B, Gáll Z. Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Hormonal Status in Infertile Women: A Retrospective Study. *Diagn Basel Switz.* 2023 Sep 22;13(19):3024.
99. MacLean JA, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells.* 2022 Feb 13;11(4):647.
100. Barbonetti A, Vassallo MRC, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F. Association between 25(OH)-vitamin D and testosterone levels: Evidence from men with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2016 May;39(3):246-52.
102. Damas-Fuentes M, Boughanem H, Molina-Vega M, Tinahones FJ, Fernández-García JC, Macías-González M. 25-hydroxyvitamin D and testosterone levels association through body

mass index: A cross-sectional study of young men with obesity. *Front Endocrinol.* 2022;13:960222.

103. Testosterone Centers of Texas. Vitamin D and Low Testosterone: Does Research Support a Connection? [Internet]. Available from: <https://tctmed.com/vitamin-d-low-testosterone/>

101. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pachernegg O, Heijboer AC, et al. Vitamin D and Testosterone in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):4292-302.

104. Perticone M, Maio R, Sciacqua A, Suraci E, Pinto A, Pujia R, et al. Ketogenic Diet-Induced Weight Loss is Associated with an Increase in Vitamin D Levels in Obese Adults. *Mol Basel Switz.* 2019 Jul 9;24(13):2499.

105. Barber TM, Hanson P, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Low-Carbohydrate Diet: Short-Term Metabolic Efficacy Versus Longer-Term Limitations. *Nutrients.* 2021 Apr 3;13(4):1187.

106. Garofalo V, Barbagallo F, Cannarella R, Calogero AE, La Vignera S, Condorelli RA. Effects of the ketogenic diet on bone health: A systematic review. *Front Endocrinol.* 2023;14:1042744.

107. Tewani GR, Silwal K, Sharma G, Yadav D, Siddiqui A, Kriplani S, et al. Effect of Medically Supervised Prolonged Fasting Therapy on Vitamin D, B12, Body Weight, Body Mass Index, Vitality and Quality of Life: A Randomized Control Trial. *Nutr Metab Insights.* 2022;15:11786388221130560.

108. Żychowska M, Rola R, Borkowska A, Tomczyk M, Kortas J, Anczykowska K, et al. Fasting and Exercise Induce Changes in Serum Vitamin D Metabolites in Healthy Men. *Nutrients.* 2021 Jun 8;13(6):1963.

109. Nair PM, Silwal K, Kodali P, Tewani GR. Therapeutic Fasting and Vitamin D Levels: A New Dimension in Type 2 Diabetes Mellitus Prevention and Management-A Brief Report [Internet]. 2024. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0044-1778717.pdf>

110. Giménez MC, Luxwolda M, Van Stipriaan EG, Bollen PP, Hoekman RL, Koopmans MA, et al. Effects of Near-Infrared Light on Well-Being and Health in Human Subjects with Mild Sleep-Related Complaints: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Biology.* 2022 Dec 29;12(1):60.

111. Ioannou C. How to Increase Vitamin D Levels with Red Light Therapy [Internet]. Available from: <https://www.exercisinghealth.net/blog/how-to-increase-vitamin-d-levels-with-red-light-therapy>

112. De Marchi T, Ferlito JV, Ferlito MV, Salvador M, Leal-Junior ECP. Can Photobiomodulation Therapy (PBMT) Minimize Exercise-Induced Oxidative Stress? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxid Basel Switz.* 2022 Aug 27;11(9):1671.
113. Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T. Sunlight and health: shifting the focus from vitamin D3 to photobiomodulation by red and near-infrared light. *Ageing Res Rev.* 2020 Aug;61:101089.
114. Hamblin MR. Photobiomodulation for Skin Pigmentation Disorders: A Dual-Function Treatment. *Photobiomodulation Photomed Laser Surg.* 2023 May;41(5):199-200.
115. Zhu W, Zhang H, Wang S. Vitamin D3 Suppresses Human Cytomegalovirus-Induced Vascular Endothelial Apoptosis via Rectification of Paradoxical m6A Modification of Mitochondrial Calcium Uniporter mRNA, Which Is Regulated by METTL3 and YTHDF3. *Front Microbiol.* 2022;13:861734.
116. Stecher C, Maurer KP, Kastner MT, Steininger C. Human Cytomegalovirus Induces Vitamin-D Resistance In Vitro by Dysregulating the Transcriptional Repressor Snail. *Viruses.* 2022 Sep 10;14(9):2004.
117. Fernandez-Robredo P, González-Zamora J, Recalde S, Bilbao-Malavé V, Bezunarte J, Hernandez M, et al. Vitamin D Protects against Oxidative Stress and Inflammation in Human Retinal Cells. *Antioxid Basel Switz.* 2020 Sep 8;9(9):838.
118. Ha NNY, Huynh TKT, Phan NUP, Nguyen TH, Vong LB, Trinh NT. Synergistic effect of metformin and vitamin D3 on osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells under high d-glucose conditions. *Regen Ther.* 2024 Mar;25:147-56.
119. Leão IS, Dantas JR, Araújo DB, Ramos MEN, Silva KR, Batista LS, et al. Evaluation of type 1 diabetes' partial clinical remission after three years of heterologous adipose tissue derived stromal/stem cells transplantation associated with vitamin D supplementation. *Diabetol Metab Syndr.* 2024 May 24;16(1):114.
120. Araujo DB, Dantas JR, Silva KR, Souto DL, Pereira M de FC, Moreira JP, et al. Allogenic Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. *Front Immunol.* 2020;11:993.
121. Stem Cells Portal. Boosting the effects of vitamin D to tackle diabetes [Internet]. 2018. Available from: <https://stemcellportal.com/news/boosting-effects-vitamin-d-tackle-diabetes>
122. Wu Y ying, Yu T, Yang X yong, Li F, Ma L, Yang Y, et al. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone.* 2013 Jan;52(1):1-8.

123. Posa F, Di Benedetto A, Cavalcanti-Adam EA, Colaianni G, Porro C, Trotta T, et al. Vitamin D Promotes MSC Osteogenic Differentiation Stimulating Cell Adhesion and $\alpha V\beta 3$ Expression. Stem Cells Int. 2018;2018:6958713.
124. Lee HJ, Song YM, Baek S, Park YH, Park JB. Vitamin D Enhanced the Osteogenic Differentiation of Cell Spheroids Composed of Bone Marrow Stem Cells. Med Kaunas Lith. 2021 Nov 19;57(11):1271.
125. Soto JR, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Insights Into the Role of Vitamin D as a Biomarker in Stem Cell Transplantation. Front Immunol. 2020;11:966.
126. Cheng RZ. Integrative Orthomolecular Medicine Protocol for ASCVD [Internet]. Available from: <https://www.drwlc.com/blog/2024/08/01/integrative-orthomolecular-medicine-protocol-for-ascvd/>

طب التغذية هو طب التصحيح الجزيئي

يستخدم طب التصحيح الجزيئي علاجًا غذائيًا آمنًا وفعالًا لمحاربة المرض. لمزيد من المعلومات
<http://www.orthomolecular.org>

اعثر على طبيب

لتحديد موقع طبيب في التصحيح الجزيئي بالقرب منك
<http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n09.shtml>

خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي التي تمت مراجعتها من قبل الأقران هي مصدر معلومات غير ربحي وغير تجاري

مجلس مراجعة التحرير:

Albert G. B. Amoa, MB.Ch.B, Ph.D. (Ghana)
Seth Ayettey, M.B., Ch.B., Ph.D. (Ghana)
Ilyès Baghli, M.D. (Algeria)
Barry Breger, M.D. (Canada)
Ian Brighthope, MBBS, FACNEM (Australia)
Gilbert Henri Crussol, D.M.D. (Spain)
Carolyn Dean, M.D., N.D. (USA)
Ian Dettman, Ph.D. (Australia)
Susan R. Downs, M.D., M.P.H. (USA)
Ron Ehrlich, B.D.S. (Australia)

Hugo Galindo, M.D. (Colombia)
Gary S. Goldman, Ph.D. (USA)
William B. Grant, Ph.D. (USA)
Claus Hancke, MD, FACAM (Denmark)
Patrick Holford, BSc (United Kingdom)
Ron Hunninghake, M.D. (USA)
Bo H. Jonsson, M.D., Ph.D. (Sweden)
Dwight Kalita, Ph.D. (USA)
Felix I. D. Konotey-Ahulu, M.D., FRCP (Ghana)
Peter H. Lauda, M.D. (Austria)
Fabrice Leu, N.D., (Switzerland)
Alan Lien, Ph.D. (Taiwan)
Homer Lim, M.D. (Philippines)
Stuart Lindsey, Pharm.D. (USA)
Pedro Gonzalez Lombana, M.D., Ph.D. (Colombia)
Victor A. Marcial-Vega, M.D. (Puerto Rico)
Juan Manuel Martinez, M.D. (Colombia)
Mignonne Mary, M.D. (USA)
Joseph Mercola, D.O. (USA)
Dr.Aarti Midha M.D., ABAARM (India)
Jorge R. Miranda-Massari, Pharm.D. (Puerto Rico)
Karin Munsterhjelm-Ahumada, M.D. (Finland)
Sarah Myhill, MB, BS (United Kingdom)
Tahar Naili, M.D. (Algeria)
Zhiyong Peng, M.D. (China)
Isabella Akyinbah Quakyi, Ph.D. (Ghana)
Selvam Rengasamy, MBBS, FRCOG (Malaysia)
Jeffrey A. Ruterbusch, D.O. (USA)
Gert E. Schuitemaker, Ph.D. (Netherlands)
Thomas N. Seyfried, Ph.D. (USA)
Han Ping Shi, M.D., Ph.D. (China)
T.E. Gabriel Stewart, M.B.B.CH. (Ireland)
Jagan Nathan Vamanan, M.D. (India)

المحرر المؤسس: أندرو ديليو. سول ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)

رئيس التحرير: ريتشارد تشينج ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر مشارك: روبرت جي. سميث ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر الطبعة اليابانية: أتسو ياناچيساوا ، M.D.، Ph.D. (اليابان)

محرر الطبعة الصينية: ريتشارد تشينج ، M.D.، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر الطبعة النرويجية: داج فيلين بوليزينسكي ، Ph.D. (النرويج)

محرر الطبعة العربية: مصطفى كامل ، R.Ph ، P.G.C.M (جمهورية مصر العربية)

محرر الطبعة الكورية: هايونجو شين ، M.D. (كوريا الجنوبية)

محرر الطبعة الأسبانية: سونيا ريتا رايبال ، Ph.D. (الأرجنتين)

محرر الطبعة الألمانية: برنارد ويلكر ، M.D. (ألمانيا)

محرر مساعد الطبعة الألمانية: جيرهارد داتششر ، M.Eng (ألمانيا)

محرر مساعد: مايكل باسووتر (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر مساهم: توماس إي. ليفي ، M.D.، J.D (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر مساهم: داميان داوونينج ، M.B.B.S.، M.R.S.B. (المملكة المتحدة)

محرر مساهم: ديليو تود بينثيري ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر مساهم: كين واكر ، M.D. (كندا)

محرر مساهم: مايكل ج. جونزاليس ، N.M.D. ، Ph.D (بورتوريكو)

محرر تقني: مايكل إس. ستيوارت ، B.Sc.C.S. (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر تقني مساعد: روبرت سي. كينيدي ، M.S. (الولايات المتحدة الأمريكية)

مستشار قانوني: جيسون إم سول ، J.D. (الولايات المتحدة الأمريكية) ،

للتعليقات والاتصال الإعلامي:

editor@orthomolecular.org

ترحب OMNS "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" برسائل البريد الإلكتروني للقراء ولكنها غير قادرة على الرد على بشكل فردي على جميع الرسائل.

تصبح تعليقات القراء ملكاً لـ OMNS "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" وقد يتم استخدامها للنشر أو لا.

للتسجيل مجاناً:

<http://www.orthomolecular.org/subscribe.html>

لإلغاء التسجيل في هذه القائمة:

<http://www.orthomolecular.org/unsubscribe.html>