

The relationship of vitamin D to some diseases (review article)

Tamara Mustafa Nadir ¹, Yasser Mohi Issa ², Abbas Ammar Kazem ³, Mohammed Najem Obed ⁴

^{1,2,3,4} University of Samarra , College of Education ,Department of Chemistry

Email : tamara.ma.n@uosamarra.edu.iq

ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-4903-5074>

Article Information

Received: February 23, 2022

Accepted: March 22, 2023

Published: April 23, 2023

Keywords

Vitamin D, Thalassemia,
Sugar, Infertility, Covid 19..

ABSTRACT

Vitamin D is called the sunshine vitamin, and it differs from the rest of the vitamins by not having to obtain it from food sources, so it is enough to be exposed to sunlight for 10 to 15 minutes a day on sunny days, or two to three times a week to obtain the needs of vitamin D. In the majority of people, vitamin D₃ is formed in the skin when 7-dihydrocholesterol-7 interacts with ultraviolet rays, where the peak of formation is between (280-320 nm). Its deficiency is a global phenomenon and has many pathological effects, some of which have been proven by research, and some of them are still under research and study to confirm or deny this relationship, as many studies indicated a relationship between it and Covid-19, as it was mentioned in a study in the Province of Mexico, which included 172 patients with Covid-19, that cases whose vitamin D₃ level is less than (ng/ml⁸) need special care and hospitalization. Vitamin D deficiency inhibits the secretion of insulin from the pancreas and its reorganization, which leads to impaired glucose tolerance, and it was found that it has a major role in increasing fertility, and that its deficiency causes a decrease in pregnancy rates in women, and may also cause some hormonal disorders, and many complications have been associated with vitamin D deficiency in beta thalassemia patients, such as the prevalent growth failure in these patients as a result of chronic anemia, chelated toxicity, and iron overload, and iron-related endocrinopathy such as hypogonadism, hypothyroidism, and growth hormone deficiency.

تمارة مصطفى نظير⁽¹⁾, ياسر محي عيسى⁽²⁾, عباس عمار كاظم⁽³⁾, محمد نجم عبيد⁽⁴⁾
1,2,3,4 جامعة سامراء – قسم الكيمياء – كلية التربية – جامعة سامراء – العراق

Email : tamara.ma.n@uosamarra.edu.iq

ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-4903-5074>

الخلاصة

يسمى فيتامين دي بفيتامين أشعة الشمس، و يختلف عن بقية الفيتامينات بعدم ضرورة الحصول عليه من المصادر الغذائية لذا يكفي التعرض لأشعة الشمس لمدة 10 إلى 15 دقيقة يومياً في الأيام المشمسة، أو مرتين إلى ثلاث مرات في الأسبوع للحصول على الاحتياجات من فيتامين D في غالبية الأشخاص، يتكون فيتامين D3 في الجلد عندما يتفاعل 7-ديهيدروكوليستيرول Dihydrocholesterol مع الأشعة فوق البنفسجية حيث تكون ذروة التكوين ما بين (280—320 nm) وبعد نقصه ظاهرة عالمية ولها تأثيرات مرضية عديدة بعضها أثبتت من البحوث، ولا يزال البعض منها قيد البحث والدراسة لتأكيد أو نفي هذه العلاقة حيث اشارت العديد من الدراسات الى وجود علاقة بينه وبين كوفيد-19، إذ ذكر في دراسة في مقاطعة مكسيكو والتي شملت 172 مريضاً بكوفيد-19 إن الحالات التي يكون مستوى فيتامين D3 لديهم اقل من (8 ng/ml) يحتاجون إلى رعاية خاصة والرغود في المستشفى، كما ان نقص فيتامين D يثبط افراز الانسولين من البنكرياس وإعادة تنظيمه مما يؤدي الى حدوث ضعف تحمل الكلوكوز، و وجد ان له دوراً كبيراً في زيادة الخصوبة، وان نقصه يسبب انخفاضاً في معدلات حدوث الحمل لدى النساء، كما قد يسبب بعض الاضطرابات الهرمونية، و ارتبطت العديد من المضاعفات بنقص فيتامين د في مرضى بيتا ثلاثيميا مثل فشل النمو السائد لدى هؤلاء المرضى نتيجة فقر الدم المزمن، والسمية المستخلبة، والحمل الزائد للحديد، واعتلال الغدد الصماء المرتبطة بالحديد مثل قصور الغدد التناسلية، وقصور الغدة الدرقية، ونقص هرمون النمو.

الكلمات المفتاحية

فيتامين D، الثلاثيميا، السكر، العقم، كوفيد 19.

المقدمة

يعد فيتامين D نوع من انواع الفيتامينات الذائبة في الدهون، ويعتبر التعرض لأشعة الشمس هو المصدر الرئيسي للحصول على احتياجات الجسم من هذا الفيتامين، لذلك فهو يسمى بفيتامين أشعة الشمس، و يختلف عن بقية الفيتامينات بعدم ضرورة الحصول عليه من المصادر الغذائية لذا يكفي التعرض لأشعة الشمس لمدة 10 إلى 15 دقيقة يومياً في الأيام المشمسة، أو مرتين إلى ثلاث في الأسبوع للحصول على الاحتياجات من فيتامين D في غالبية الأشخاص⁽¹⁾، ولكن يحتاج الأشخاص ذوو البشرة الداكنة إلى فترات أطول للحصول على احتياجاتهم⁽²⁾، وذلك لأن اختراق الأشعة فوق البنفسجية للجلد يعتمد على كمية صبغة الميلانين الموجودة فيها⁽³⁾.

يعد فيتامين D من مجموعة السيكوستيرويد الذائبة في الدهون Fat-Soluble Secosteroids، يمكن تناوله على أنه إركوكالسيفرول Ergocalciferol (vit.D2) او كوليالكالسيفرول Cholecalciferol (vit. D3)، ويستطيع الجسم تكوينه من الكوليستيرول عند التعرض لأشعة كافية من الشمس⁽⁴⁾

تخليق فيتامين D3

يتكون فيتامين D3 في الجلد عندما يتفاعل 7-ديهيدروكوليستيرول Dihydrocholesterol مع الأشعة فوق البنفسجية حيث تكون ذروة التكوين ما بين (280—320 nm)⁽⁵⁾ عند تعرض مركب 7-Dehydrocholesterol في الجلد للأشعة فوق البنفسجية ينتج عنه فيتامين D3 الذي يصل إلى الكبد عن طريق مجرى الدم فيتحول إلى Prohormone calcidiol الشكل غير النشط الذي ليس له تأثير بايولوجي⁽⁶⁾. يحتاج فيتامين D3 إلى خطوتين على الأقل يتم فيهما إضافة مجموعة هيدروكسيل، والذي يكون مهماً في عملية التمثيل الغذائي عن طريق السيوتوكروم P 450⁽⁷⁾ ولغرض تحويل فيتامين D2 وفيتامين D3 إلى مركبات فعالة تحتاج إلى خطوتين محفزتين بواسطة الانزيمات:

أ- **الخطوة الاولى:** تجري في الكبد اذ يتحول فيتامين D2 وفيتامين D3 إلى فيتامين 25-hydroxyVitamine D3 بتأثير أنزيم 25-hydroxylase.

ب- **الخطوة الثانية:** تكون في الكلى إذ يقوم أنزيم 1α -hydroxylase بتحويل 25-hydroxy vit.D3 إلى 1,25- D_3 Vit. D3 والذي ينطلق إلى الدورة الدموية عن طريق ارتباطه بالبروتين (VDBP) Vit.D-binding-protein الموجود في البلازما ، ثم ينتقل إلى الأعضاء الهدف المختلفة كالقلب ، والجلد ، والأعضاء التناسلية ، ويرتبط بالمستقبلات الخاصة بفيتامين Vitamin D Receptor (VDR) التي تقع في نوى الخلايا الهدف ، وهذه المستقبلات هي : steroid thyroid hormone receptors ، وتنشط هذه المستقبلات في الأمعاء ، والعظام ، والكلى ، وخلايا الغدة جار الدرقية التي تحافظ على مستوى الكالسيوم والفسفور في الدم⁽⁸⁾.

مصادر فيتامين D

يعد فيتامين (D) من أهم الفيتامينات الضرورية للجسم ويعد من الفيتامينات الذائبة في الدهون ويطلق عليه أيضاً بفيتامين أشعة الشمس كون الأشعة فوق البنفسجية من أشعة الشمس ضرورية لتكوينه تحت الجلد في حالة فيتامين D3 ، لذلك يعد ضوء الشمس هو المصدر الرئيس لتوليد هذا الفيتامين في جسم الإنسان ، ولكن هناك مصادر غذائية طبيعية وتشمل زيت السمك (ولاسيما سمك السلمون والماكريل) الكبد والبيض والزبدة و المارجرين ، وهناك أغذية مدعومة بفيتامين D مثل الحليب ومشتقاته الأخرى ، وعصير البرتقال ، وبعض حبوب الافطار مثل الشوفان علاوة على المكملات الغذائية والعقاقير^(9,10).

نقص فيتامين D3 والآثار الجانبية المترتبة عليه

يعد نقص فيتامين D ظاهرة عالمية ولها تأثيرات مرضية عديدة بعضها أثبتت من البحوث ، ولايزال البعض منها قيد البحث والدراسة لتأكيد أو نفي هذه العلاقة⁽¹¹⁾، ومنها الوقاية من الكساح وصحة العظام ودوره في المقام الأول في تنظيم الكالسيوم⁽¹²⁾. وأمراض القلب (CVD) cardiovascular disease إذ أشارت الدراسات إلى العلاقة الكبيرة بين نقص فيتامين D3 والأمراض القلبية هذا النقص يفعل نظام رينين - انجيوتنسين - الدوستيرون - aldosterone - angiotensin - Rennin system والذي يزيد من الإصابة بارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية وزيادة سماكتها ، كذلك يؤثر على مستويات بعض الهرمونات، مما يزيد من مخاطر الإصابة بالسكري ويزيد من مخاطر الازمات القلبية او السكتة وكذلك ضعف في الجهاز العضلي الهيكلي⁽¹³⁾ . لفيتامين D3 أيضاً تأثيرات عميقة على الخلايا المناعية حيث أن الانخفاض في مستواه يسبب ارتفاعاً عاماً في الالتهابات⁽¹⁴⁾ .

علاقة فيروس كورونا مع فيتامين D

يعد فيروس كورونا المستجد او ما يسمى بـ COVID-19 من الامراض المعدية والذي صنف مؤخراً على انه وباء جائح في الوقت الحاضر ويعتبر هذا الفيروس من انشط الفيروسات المعروفة واكثرها خطورة من ناحية سرعة الانتشار وتأثيره على حياة البشر. وان انتشار عدوى الفيروس تتم عن طريق التلامس المباشر مع المصاب او عن طريق ملامسة الاسطح التي تحمل الفيروس نتيجة بصق او عطس المصاب⁽¹⁵⁾. كما ويعد فيروس كورونا سابع فيروس كوروني يصيب البشر. ومن الأمثلة البارزة الأخرى للفيروسات الكورونية متلازمة الجهاز التنفسي الحاد (سارس) ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (ميرس). وعلى الرغم من أن الفيروس من المحتمل أن يكون أصله حيوانياً يتعلق بسوق واهان للمأكولات البحرية في المدينة ، إلا أنه لا يزال ينتشر على نطاق واسع بين البشر في جميع أنحاء العالم مما يسبب الحمى والسعال وضيق التنفس والصداع ووجع العضلات والتعب⁽¹⁶⁾. تم اكتشاف فيروس كورونا الجديد (nCoV-2019) لأول مرة في البشر الذين يعانون من هذه العدوى. حيث تم تحديد اسباب المرض على انه ناتج من الفيروسات التاجية المرتبطة بالسارس (SARS-CoVs)^(17,18) وفي 7 يناير 2020 تم عزل nCoV-2019 من مسحة أنف مريض بشري⁽¹⁹⁾ وتمت اعادة تسمية الفيروس SARS-COV-2 من قبل المجموعة المتخصصة بدراسات الفيروسات التاجية (CSG) The Coronaviridae Study Group التابعة للجنة الدولية لتصنيف الفيروسات (ICV) International Committee on Taxonomy of Viruses اما منظمة الصحة العالمية The World Health Organization (WHO) فقد اطلقت تسمية كوفيد-19 على الفيروس⁽²⁰⁾ اشارت العديد من الدراسات الى وجود علاقة بين كوفيد-19 وفيتامين D إذ ذكر Rodriguez وجماعته⁽²¹⁾ في دراسة في مقاطعة مكسيكو والتي شملت 172 مريضاً بكوفيد-19 إن الحالات التي يكون مستوى فيتامين D3 لديهم اقل من (8 ng/ml) يحتاجون إلى رعاية خاصة والوقود في المستشفى . وفي دراسة اجريت على مجموعة من المصابين بكوفيد -19 بالمقارنة مع الاصحاء في ايران تضمنت 201 حالة مصابه بفيروس كورونا المستجد توصلت إلى علاقة عكسية كبيرة بين تطور العدوى الناجمة عن الفيروس التاجي وقيم مستوى فيتامين D3 بالمقارنة مع الاصحاء حيث كان متوسط قيمة الفيتامين D3 في المصل أعلى بكثير في المجموعة الغير مصابة⁽²²⁾. اما الدراسة التي أجراها Maghbooli وجماعته في ايران أيضاً والتي شملت 235 حالة إصابة بكوفيد-19 ، تبين من خلال

الدراسة أنّ 77.2٪ كانت تعاني من انخفاض بمستوى فيتامين D3⁽²³⁾. كما توصل Hernández وآخرون في إسبانيا عند إجراء دراسة والتي شملت 19 حالة كوفيد-19 أنّ متوسط قيمة فيتامين D3 في الدم كان (13.8 ng/ml) في المرضى مقارنة بـ (20.9 ng/ml) في مجموعة الأصحاء⁽²⁴⁾.

ولقد أفاد Panagiotou وآخرون⁽²⁵⁾ في دراسة أجريت في المملكة المتحدة ، والتي شملت 134 مريضاً من كوفيد-19 في المستشفى أنّ معدل الرقود في العناية المركزة يرتبط مع انخفاض مستوى فيتامين D3 . وفي دراسة أجريت في ألمانيا والتي شملت 185 حالة كوفيد-19 بينت وجود علاقة بين شدة المرض ومستويات فيتامين D3⁽²⁶⁾. ولقد تبين من خلال دراسة لـ Maghbooli وجماعته⁽²³⁾ أنّ حالات كوفيد-19 ذات المستويات الطبيعية لفيتامين D3 كانت ذات قيم منخفضة لـ CRP وهذا يبين علامة الالتهاب وشدة المرض. إذ وجد Jain وجماعته⁽²⁷⁾ أنّ انخفاض فيتامين D3 في الأشخاص المصابين بكوفيد-19 لديهم مستويات منخفضة من علامات الالتهاب مثل IL-6 ومعدل وفيات مرتفع في المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين D3 ، تفسر الآليات المحتملة لنقص فيتامين D ان هناك علاقة عكسية قوية بين التعرض لأشعة الشمس وحالات الوفاة أثناء جائحة الأنفلونزا 1918-1919⁽²⁸⁾. إذ أُفترض أنّ الإشعاع الشمسي ينتج محفزاً موسميّاً يؤثر على خطر الإصابة بالإنفلونزا (أ). وقد أُفترض أنّ هناك نظاماً هرمونياً موسميّاً من الستيرويد له تأثير على جهاز المناعة البشري تكون مستوياته منخفضة خلال موسم الإنفلونزا ، وكما ازدادت مستوياته قلت نسبة الإصابة بالإنفلونزا⁽²⁹⁾. ومع ذلك يرتبط معدل الإصابة بالإنفلونزا في فصل الشتاء ارتباطاً وثيقاً بمستويات فيتامين D3 في الفصل الموسمي⁽³⁰⁾. وعلى الرغم من أن دراسات فيتامين D3 والنشاط المناعي الفطري قد ركزت بشكل أساسي على الآليات المضادة للبكتيريا يمكن لفيتامين D3 أيضاً تعزيز المناعة المضادة للفيروسات ، وهو أمر ذو أهمية كبيرة في أي نقاش لدوره في عدوى كوفيد-19 يتضمن هذا عدداً من الآليات التي تتداخل مع الاستجابات المضادة للبكتيريا ، مثل تحريض الكاتليسيدين cathelicidin والبيتا ديفينسين 2-Defensin β ، والتي يمكن أن تمنع دخول الفيروس إلى الخلايا وكذلك قمع تكاثر الفيروس^(31,32).

من ناحية أخرى أحد الجوانب الفسيولوجية المرضية المدمرة لعدوى كوفيد-19 هو ما يسمى بعاصفة السيتوكينات الرئوية ، وهي سبب رئيس لشدة المرض والوفيات. إذ تنتج عاصفة السيتوكين عن خلل في تنظيم الجهاز المناعي الفطري مع تدفق السيتوكينات والكيموكينات المنشطة للالتهابات ، مما يؤدي إلى تنشيط غير طبيعي لمسار المناعة التكيفي. يرجع الضرر الجسيم الذي تسببه فيروسات كورونا مثل كوفيد-19 إلى إصابة كل من الشعب الهوائية العلوية والسفلية بالتكاثر السريع للفيروس وتتسلل الخلايا الالتهابية الهائلة مما يؤدي إلى زيادة هائلة في السيتوكينات المسببة للالتهابات والكيموكينات التي تؤدي إلى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة⁽³³⁾. حيث يأتي دور فيتامين D3 الفعال في تنظيم العاصفة السيتوكينية⁽³⁴⁾. إذ أثبت أنّ فيتامين D3 يقلل من تكوين السيتوكينات ، ويزيد من إنتاج البروتينات المضادة للفيروسات وله أيضاً فعالية مضادة للفيروسات⁽³⁵⁾. وجد ان الأشخاص المصابين بالعديد من الأمراض منها السكري والسمنة وأمراض القلب وارتفاع ضغط الدم ، تكون لديهم مستويات فيتامين دي منخفضة وبالتالي قد تكون الإصابة بفايروس كوفيد-19 شديدة مقارنة بالأشخاص غير المصابين بالأمراض⁽³⁶⁾، كما وجد أنّ التراكم المفرط لأنجيوتنسين 2 قد يتسبب بالإصابة بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة حيث ثبت أن مكملات فيتامين D3 تمنع تراكم الأنجيوتنسين 2 وتقلل من النشاط الالتهابي للأنجيوتنسين 2 عن طريق قمع إفراز الرينين في المرضى المصابين بكوفيد-19 ، مما يقلل من خطر الإصابة بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة أو التهاب عضلة القلب أو إصابة القلب. كما تؤدي مكملات فيتامين D3 في التقليل من ارتباط فيروس كورونا المستجد مع بطانة الرئة^(37,38).

نقص فيتامين D ومرض داء السكر

يعد داء السكر احد امراض الاضطرابات الأيضية الخطيرة والمزمنة والذي يحدث نتيجة لأسباب غير طبيعية او قد يكون نتيجة لعوامل وراثية Genetic Factor او عوامل بيئية ، والتي تتميز أعراضه بشكل أساسي بارتفاع مستوى كوكوز الدم لذلك يمكن أن يؤدي ارتفاعه الى حدوث مجموعة من مضاعفات داء السكري والتي قد تكون سببا في الوفاة⁽³⁹⁾. كما ويعد من أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً إذ يصاب به الكثير من الناس وفي اعمار مختلفة ، إذ تشير التقارير الى ان هناك اكثر من 120 مليون شخص تقريباً مصاب بداء السكر في مختلف أنحاء العالم، و تشير البحوث والدراسات الى أن نسبة انتشار داء السكر في العالم يتأثر بعوامل عدة منها الجنس Sex، المجموعة العرقية Ethnic Group والمنطقة الجغرافية Geographical area⁽⁴⁰⁾ . لذلك يعد داء السكر أحد عوامل الخطر المؤكدة لمعدلات الوفيات المرتفعة بشكل ملحوظ في مجموعة واسعة من الأمراض الحادة أو المزمنة ، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية ، وأمراض الأوعية الدموية الدماغية والسرطان Cancer والالتهابات نتيجة ضعف التحكم في نسبة السكر في الدم وحالة ارتفاع السكر المزمنة في الدم^(42,41).

ان نقص فيتامين D يثبط افراز الانسولين من البنكرياس وإعادة تنظيمه مما يؤدي الى حدوث ضعف تحمل الكوكوز Glucose tolerance⁽⁴³⁾. وجد ان مستقبلات فيتامين D توجد في خلايا بيتا البنكرياسية ، لذا اجريت العديد من الدراسات للتحري عن علاقة نقص فيتامين D والاصابة بمرض السكري للنوعين الاول والثاني ، وهناك ادلة كثيرة تشير الى دور نقصان

فيتامين D في احداث داء السكر من النوع الثاني ، وأشارت دراسات اخرى الى دور فصول السنة في تشخيص داء السكر من النوع الثاني مع زيادة فرص حصول المرض في اشهر الشتاء والربيع عندما يكون فيتامين D قليلاً جداً في هذه الاشهر ، اما في دراسات اخرى فقد اثبت ان الاشخاص ذوي مستوى فيتامين D منخفض اكثر عرضة لانخفاض افراز الانسولين وزيادة مقاومة الانسولين (46-44) . وجد ان 13% من الاشخاص المصابين بالسكري حديثاً يكون مستوى فيتامين D اقل من المستوى الطبيعي (47) . كما وجد ان نقص فيتامين دي يكون مرتبط بالعديد من الامراض منها متلازمة التمثيل الغذائي ، ارتفاع ضغط الدم ، ارتفاع مستويات الدهون فضلاً عن الإصابة بداء السكري ، لذلك فإن نقص فيتامين دي يكون مرتبط بمقاومة الانسولين (48) .

التداخلات القوية للارتباط بين فيتامين D ومقاومة الانسولين

ان تراكيز 25-hydroxy vitamin D ترتبط ارتباطاً عكسياً مع تراكيز بلازما Parathyroid hormone -PTH ، الذي ينظم نشاط renal 1- α -hydroxylase ، وان الزيادة في تراكيز 25-hydroxy vitamin D تؤدي الى انخفاض تراكيز بلازما PTH ، ولكن حتى عند انخفاض نشاط renal 1- α -hydroxylase قد تحصل زيادة في تركيز مصل 1,25-dihydroxy vitamin D. وهذه تصيغ العلاقة بين PTH و فيتامين D و 25-hydroxy vitamin D و 1,25-dihydroxyvitamin D وتتسم بالتعقيد (49) . وان هذا الارتباط بين تركيز بلازما PTH ومقاومة الانسولين قد قيم في الافراد الذين يعانون من مرض الكلية المزمن ولديهم افراط في افراز الغدة الدرقية ونقص في فيتامين D . وقد برهنت دراسات على تحسن مستوى افراز الانسولين وكذلك حساسية الانسولين في الاستجابة لفيتامين D المأخوذ عن طريق الوريد (50,51) . وان هذا التحسن الذي استمر لمدة اربعة اسابيع ولكن من دون حدوث أي تغيير في تركيز بلازما PTH وهذا يدل على ان التحسن كان مستقلاً عن تركيز ال PTH (52) . ولم يكن الامر واضحاً فيما اذا كان هذا التحسن يعزى الى التأثير الدوائي او الى تصحيح النقص في فيتامين D ، او ان هذه النتائج كانت عامة في الافراد الذين يعانون من مرض الكلية المزمن . وقد سجلت تركيزات مصل 25-hydroxy vitamin D علماً انها المقياس لحالة فيتامين D ، ولكنها قد لا تمثل التركيزات للصيغة الفعالة 1,25-dihydroxyvitamin D. ومن المحتمل ان يكون هناك ارتباط بين 1,25-dihydroxyvitamin D ومقاومة الانسولين او بين تركيزات فيتامين D في الانسجة ومقاومة الانسولين والتي لم تظهر في تركيزات 25-hydroxy vitamin D (53) .

علاقة فيتامين دي مع العقم

العقم هو اكثر الاضطرابات عند الشباب المتزوجين سواء كانوا ذكوراً ام اناثاً (54) ، وهو مرض يصيب كلاً من المرأة والرجل ويعرف على انه حالة تغير فسيولوجي يحصل لدى المرأة أو الرجل يمنع حدوث الحمل ، وينتشر العقم في جميع انحاء العالم وتعد الدول النامية من أكثر المناطق التي يكثر بها هذا المرض (55) ، ويعرف من قبل منظمة الصحة العالمية world health organization-WHO بأنه عدم مقدرة الزوجين النشيطين جنسياً (ممارسة العلاقة الجنسية ثلاث مرات على الاقل في الشهر بدون موانع حمل) في تحقيق حدوث حمل وخلال سنة من الزواج (56) . من المعروف ان فيتامين D له دور في تنظيم مستوى الكالسيوم والفسفور في الجسم وقد زاد الاهتمام بنقص فيتامين D في السنوات الاخيرة ، و وجد ان له دوراً كبيراً في زيادة الخصوبة ، وان نقصه يسبب انخفاضاً في معدلات حدوث الحمل لدى النساء ، كما قد يسبب بعض الاضطرابات الهرمونية (57) .

تعمل مستقبلات فيتامين VDR - Vitamin D receptors على تسهيل النشاط الحيوي لفيتامين D ، وتوجد ال VDR في العديد من الخلايا الجسم ، اذا تم تحديد وجودها في الانسجة التناسلية Reproductive tissues ومنها الخصية والحيوانات المنوية Human Sperm ، والبربخ Epididymis ، والحيوية المنوية Seminal Vesicle والبروستات Prostate و المبيض Ovaries ، والرحم Uterus ، والمشيمة Placenta ، وعنق الرحم Cervix ، وانسجة الثدي Breast tissues والغدة النخامية Pituitary gland والغدة تحت المهاد Hypothalamus gland (58,59) ، تم الاهتمام في السنوات الاخيرة بدراسة دور نقص فيتامين D في حدوث حالات العقم من خلال العديد من الدراسات (60-63) . وقد اصبح نقص فيتامين D وباء العصر الحديث Epidemic Modern Disease ، ففي الولايات المتحدة الامريكية وجد ان ربع السكان على الاقل يعانون من نقص فيتامين D بمستوى أقل من 20 نانو غرام/سم³ (64) . كما أن 41.7% من البالغين (اعمارهم بين 20-64) سنة يعانون من نقص فيتامين D (65,66) . ينتشر العقم بين 15.5% من الأزواج في سن الإنجاب في الولايات المتحدة الامريكية وعادةً ما يكون السبب غير معروف في نسبة كبيرة من الحالات التي تعاني من العقم ، ويعزو بعض الباحثين ان نقص فيتامين D قد يكون أحد هذه الاسباب غير المفسرة (65) ان نسبة كبيرة من النساء العقيمات لديهن نقص فيتامين D ، حيث وجد البيك (67) ان 90.8% من النساء العقيمات لديهن مستوى فيتامين D أقل من 20 غرام/سم³ كما أشارت محمد (68) في دراستها على النساء العقيمات ، الى وجود نقص في مستوى فيتامين D لدى النساء العقيمات (عقم اولي والعقم الثانوي) في مدينة سامراء ، و وجد Ozkan وجماعته (69) ان 36% من النساء العقيمات كان لديهن مستوى فيتامين D (20-30) غرام/سم³ في حين أن 27.0% من العينات كان مستوى فيتامين D أقل من 20 غرام/سم³ ، و أشارت بعض الدراسات الى العلاقة بين نقص فيتامين D وحالات العقم لدى الرجال ،

اذ أشار Blomberg وجماعته (58) الى ان نقص فيتامين D يترافق مع انخفاض حركة الحيوانات المنوية Sperm motility لدى الرجال والتي تحسنت عند تناول المكملات الغذائية بفيتامين D اذ حسنت من وظيفة وصفات وخصائص الحيوانات المنوية . تتواجد مستقبلات فيتامين D وانزيمات ايضا فيتامين D metabolizing enzymes في الحيوانات المنوية Mature spermatozog وفي الخصية والبربخ وفي الحويصلات المنوية وفي خلايا لايدك Leydig cells (70) وهذه النتائج قادت الى التعرف على الدور الكبير الذي يلعبه فيتامين D في تكوين ونضج الحيوانات المنوية Spermatogenesis and maturation of human spermatozoa اذ تقع مستقبلات الفيتامين على رأس الحيوان المنوي وفي المنتصف Mid piece كما ان له دور في وظيفة الحامض النووي DNA للميتوكوندريا او وظيفة الرأس للحيامن , وقد وجد انخفاض في التعبير الجيني لمستقبلات فيتامين D VDR للأشخاص الذين يعانون انخفاض حركة الحيوانات المنوية (71).

علاقة فيتامين دي مع الثلاسيميا

هي مجموعة من أمراض الدم الموروثة التي تؤثر على قدرة الشخص على إنتاج الهيموكلوبين في الجسم عند المعدل الطبيعي مما يؤدي الى فقر الدم (72). أو هي اضطراب وراثي ناتج عن خلل في تركيب واحد أو أكثر من سلاسل الكلوبين ، أي ان سلاسل ألفا وبيتا الموجودة في الهيموكلوبين تصنع بصورة متساوية في الحالات الطبيعية ، أما في حالة الثلاسيميا فان سرعة صنع احدى هاتين السلسلتين تكون ، ابطاً من الاخرى ، ونتيجة لذلك تزداد السلسلة الاخرى مقارنة بالاولى ، ويحدث خلل في الهيموكلوبين بشكل غير طبيعي يؤدي الى الانخفاض (73).

يرتبط التسبب في مرض الثلاسيميا بشكل أساس بتكوين كريات دم حمراء غير كفوءة تؤدي الى تحلل الدم ، وبالتالي لاتحمل الاوكسجين الى انسجة الجسم ، لذلك تعد مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات الوراثية التي تنتج عن انخفاض تخليق سلاسل ألفا أو بيتا من الهيموكلوبين ، وبالتالي يعمل الهيموكلوبين كعمود يحمل الاوكسجين لكريات الدم الحمراء ، ويؤدي عدم التوازن في نسبة سلسلة α / β -globin مما يؤدي الى فقر الدم الانحلالي المزمن (74) ، في مرض الثلاسيميا الكبرى ، تصبح مضاعفات العظام سبباً مهماً للوفاة ، وتشمل هذه المضاعفات هشاشة العظام والكساح والجفاف وتشوهات العمود الفقري وانضغاط الأعصاب والكسور (75). لذا يُعتقد أن الخلل في استتباب الكالسيوم ناتج عن الحمل الزائد للحديد في مرضى الثلاسيميا الكبرى. اذ تم العثور على أن التمثيل الغذائي للعظام في هؤلاء المرضى يتأثر نتيجة خلل في تركيب فيتامين دي أو قصور جارات الدرقية (76، 77). لذا فإن فيتامين D3 هو منظم قوي لامتصاص الكالسيوم من الأمعاء ومحفز لتمايز خلايا العظام (78) لذلك اشارت دراسات عن انخفاض مستويات الكالسيوم وفيتامين دي في المرضى الذين يعانون من بيتا ثلاسيميا (79، 80). ومع ذلك ، لا يزال نقص VD3 هو السبب الرئيسي لأمراض العظام في مرضى الثلاسيميا (81). اذ قد يُعزى سبب ذلك إلى عمليات نقل الدم المنتظمة والعلاج بالاستخلاف الذي يمكن أن يؤدي إلى نقص كلس الدم (78، 82) لذلك ساهم ضعف امتصاص الكالسيوم بشكل غير مباشر في وظائف غير طبيعية لخلايا العظام (83). اذ ارتبطت العديد من المضاعفات بنقص فيتامين دي في مرضى بيتا ثلاسيميا مثل فشل النمو السائد لدى هؤلاء المرضى نتيجة فقر الدم المزمن ، والسمية المستخلبة ، والحمل الزائد للحديد ، واعتلال الغدد الصماء المرتبطة بالحديد مثل قصور الغدة التناسلية ، وقصور الغدة الدرقية ، ونقص هرمون النمو (84). علاوة على ذلك ، فقد تم الإبلاغ عن وجود مستويات كافية من مصل VD3 مرتبطة بزيادة مستويات السيتوكينات المضادة للالتهابات 4 (IL) interleukins و 10 ، وانخفاض مستويات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات IL-6 IL- (85). في المقابل ، يرتبط نقص فيتامين D3 بالحالات الالتهابية المزمنة ومظهر السيتوكين المؤيد للالتهابات (86). كما وجدت دراسة ان مكملات فيتامين D3 يكون لها دورا محتمل مضاد للالتهابات في مرضى الثلاسيميا بيتا ويقلل من مستويات فيبريتين المصل مما قد يقلل من اعباء الحديد الزائدة في مرضى الثلاسيميا (87). تم العثور على VD3 لتقليل إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات TNF- α و IL-6 بواسطة الخلايا الوحيدة والضامة (88).

References

1. Kathleen, M.L and Sylvia, E.S, Krause's Nutrition & Diet Therapy, The United States of America: Saunders, 2004 ;83-88.
2. Sharon, R. ; Kathryn P. and Ellie, W., Understanding Normal and Clinical Nutrition, The United States of America: Thomson Wadsworth, 2006 ; 375-379.
3. Davis, F.A. ,Nutrition and Diet Therapy, Canada: Mosby, 2015 ; 114-119.
4. Holick, M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin. Proc. 2006; 81 (3): 353–73.

5. Holick M F, Garabedian M . vitamin D : photo biology metabolism mechanism of action , and clinical applications . In : favus MJ , ed . primer on the meta bolic bone diseases and disorders of mineral meta bolism . 6th ed . washing ton , DC : Am soc Bone Miner Res . 2006 : 29-37.
6. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8):2062–72.
7. Du C, Yang S, Zhao X, Dong H. Pathogenic roles of alterations in vitamin D and vitamin D receptor in gastric tumorigenesis. *Oncotarget* 2017; 8(17): 29474.
8. جندل , جاسم محمد, كيميائ الفيتامينات , الطبعة الأولى , كلية الطب البيطري - جامعة تكريت , ص 6 , 132 , 134 , 2007 135 , 131
9. Holick, M.F. ; Mc Collum. Award Lecture : Vitamin D New horizons for the 21st century . *Am . J . Clin . Nutr .* 1994; 60 : 619 – 30 .
10. , حلقة بحث في علوم الاحياء , دانيال , نقولا , الفيتامينات , المركز الوطني للمتميزين الجمهورية العربية السورية 2014 ص 10- 12
11. Pereira-Santos M, Costa PDF, Assis AD, Santos C DS, Santos DD. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews* 2015; 16(4): 341-349.
12. Chibuzor MT, Graham-Kalio D., Osaji J O, Meremikwu M M. Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium for the treatment of nutritional rickets in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. (4).
13. Khaw KT, Luben R, Wareham N. serum 25 – hydroxy vitamin D, mortality , and incident cardiovascular disease , respiratory disease , cancers , and fractures : a 13- yprospective populutation study . *AmJ clin Nute* 2014 ; 100 : 1361-70
14. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *Journal of inflammation research* 2014; 7:69–87.
- 15- Mahdi,A.; Kareem, A.A. and Jameel, .Y.M.Evaluation of Vitamin D3 concentration in patients with Thalassaemia in Baghdad city Diyala. *J Med.* 2018;14(1):10-19.
- 16 -Bernheim, Adam, et al. Chest CT findings in coronavirus disease19 (COVID-19): Relationship to duration of infection." *Radiology .;*2020: 200463
17. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature* Mar; 579(7798):270-3. 2020
18. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med* 2020;92(4):401-402. *Viol*
19. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International .journal of infectious diseases.* 2020 Feb 1;91:264-6
20. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it .SARS-CoV-2. Version 2. *Nat Microbiol* 2020;5(4):536-544
21. Rodríguez TA, Montelongo MEA, Martínez-Cuazitl A, Puente NAV, Reyes PRA. Deficiency of vitamin D is a risk factor of mortality in patients with COVID-19. *Rev Sanid Milit Mex* 2020; 74(1-2):
22. Adollahi A, Sarvestani HK, Rafat Z, et al. The association between the level of serum 25(OH) vitamin D, obesity, and underlying diseases with the risk of developing COVID-19 infection: A case–control study of hospitalized patients in Tehran, Iran. *J Med Virol.* 2021;93:2359-64
23. Maghbooli Z, Sahraian M A, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-

hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PloS one* 2020; 15(9): e0239799.

24. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M , et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021; 106(3): e1343-e1353.

25. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;93(4):508-511.

26. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients* 2020;12:E2757.

27. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* 2020; 10:20191.

28. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet -B radiation and vitamin D in reducing case fatality rates from the 1918 -1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato -Endocrinology* 2009; 1:215 -19.

29. Hope-Simpson R. The role of season in the epidemiology of influenza. *Epidemiol. Infect.* 1981;86:35–47.

30. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25 -hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384- 90.

31. Ahmed A, Siman-Tov G, Hall G, Bhalla N , Narayanan A. Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections. *Viruses* 2019; 11(8): 704.

32. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PloS one*2011; 6(10): e25333.

33. Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, et al. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25hydroxy-and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 3368–3376.

34. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, , et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *European journal of endocrinology* 2020; 183(5): R133-R147.

35. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza and other respiratory viruses* 2019; 13(2): 176-183.

36. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16- 24 February 2020 <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-reportpdf>.

37. Rizvi, N. B.; Saeed, A. N. Minerals and Lipids Profiles in Cardiovascular Disorders in South Asia: Cu, Mg, Se, Zn and Lipid Serum Profiles for the Example of Patients in Pakistan. Springer Science & Business Media, 2013.

38. Kendra, L. Y. HDL- cholesterol: Striving for health levels. *Clin. Rev.* 2001; 11(5): 50- 61.

39. Saruar. A., Kamrul .H., Sharif .N , Nazmul .H. Faruk. H and Tania Diabetes Mellitus: Insights from Epidemiology, Biochemistry, Risk Factors, Diagnosis, Complications and Comprehensive Management .*Diabetology.* 2021; 2: 36–50

40. Genuth, S. M., Palmer, J. P. and Nathan, D. M. Classification and diagnosis of diabetes. 2021.

41. Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *Jama* 2017; 317(3): 280-289
42. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine*. 2011;364(9):829-41.
43. Mathieu, C. & Gysemans, C. ,Vitamin D and diabetes. *Av diabetol*. 2006 ;22(3): 187-193.
44. Riyadh, M. M. , Is There Any Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Biochemical Evidence of Vitamin D Deficiency . *Karbala Journal of Pharmaceutical Sciences* . 2013 ; (6) .
45. Abdilkarim J. A. , Evaluation of Vitamin D Status in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus . *Al-Mustansiriyah Journal of Science* . 2015 ; 1(26) .
46. Nguyen, H.L. ; Achowdhury, T. ,The relationship between vitamin D deficiency and type2 diabetes . *J. of General Practice*. 2009.
47. - Dalgård, C.; Petersen, M. S.; Weihe, P. and Grandjean, P. Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in septuagenarians. *Diabetes care*. 2011 ; 34(6): 1284-88.
48. Sunil J.WimalawansaMD, PhD, MBA, FRCP, FACP, FRCPath, DSc. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Volume 175, January 2018, Pages 177-189
49. Pepe, J.; Romagnoli, E.; Nofroni, I. et al. Vitamin D status as the major factor determining the circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects. *Osteoporosis International* . 2005; 16: 805–812.
50. Mak, R.H. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney International*. 1992; 41: 1049–54.
51. Kautzky-Willer, A.; Pacini, G.; Barnas, U. et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney International*. 1995; 47: 200–206.
52. Mak, R.H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney International*. 1998; 53: 1353–57.
53. Seamans, K.M. ; Cashman, K.D. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 89: 1997–2008.
54. Moghadam , AD.; Delpisheh A, Sayehmiri.; K. The trend of infertility in Iran, an original review and meta-analysis. *Nursing Practice Today*. 2015 14;1(1):46-52.
55. Aboughar, M .; A. The ampotence of infertility treatment in the development wolrd. *J Biol. Gyno*. 2005;(112):1174-6.
56. Hamada, A.J.; Montgomery , B. Agarwal A. Male infertility: a critical review of pharmacologic management. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012 Dec 1;13(17):2511-31.
57. Blomberg, Jensen,; M. Bjerrum, PJ,; Jessen. TE, Nielsen JE,; Joensen. etal. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Human reproduction*. 2011 Mar 22;26(6):1307-17.
58. Blomberg, Jensen,; M. Nielsen, JE,; Jørgensen A, et al. Vitamin D receptor and vitamin Dmetabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human Reproduction*. 2010;25(5):1303-1311.
59. Firouzabadi, R.; Rahmani . E, Rahsepar,; M. Firouzabadi, M. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Archives of Gynecology & Obstetrics*.2014;289(1):201-206.
60. Ozkan, S.; Jindal. S, Greenseid,; K. et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1314-1319.

61. Garbedian ,K.; Boggild. M, Moody,; J. Liu ,K.; E. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. CMAJ open. 2013 May;1(2):E77.
62. Paffoni, A.; Ferrari . S, Vigano.; P. Pagliardini, L.; Papaleo. et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014 Nov 1;99(11):E2372-6.
63. Irani, M, Merhi,; Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. Fertility and sterility. 2014 Aug 1;102(2):460-8.
64. Yoshizawa ;T.; Handa .Y, Uematsu .;Y. Takeda, S,; Sekine. K, Yoshihara Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. Nat Genet. 1997;16(4):391–6.
65. Forrest, KYZ.; Stuhldreher, WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in USadults. Nutr Res. 2011;31(1):48-54.
66. Looker , AC.; Johnson . CL, Lacher , DA, Pfeiffer.; CM. Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United states, 2001–2006. NCHS data brief. 2011 Mar;59(59):1-8.
67. Witwit,S.; J. The Use of Vitamin D Supplement in Prevention of Preterm Labor. Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences2017;25(2):651-661.
68. محمد, شيماء شحادة . دراسة مستوى الاجهاد التأكسدي وفيتامين د لدى النساء العقيمات . رسالة دبلوم عالي , جامعة سامراء 2017.
69. Ozkan, S.; Jindal. S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertility and sterility. 2010 Sep 1;94(4):1314-9.
70. Corbett, S,;T. Stern, JE,; Sundaram S, Nangia AK. Vitamin D: Is there a role in male infertility?. Fertility and Sterility. 2004 Sep 1;82:S44.
71. Corbett ,ST.; Hill O, Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm. Urology.2006;68(6):1345-1349.
72. Oltean A, Chincesan Im.Mentzer Index In Pedlatic thalassemia tralt . Revista Socletatii Romane de chir urigie pedlatica . 2020 Jan 1:35.
73. Stryer , L. Biochemistry . 5th ed ., W. H. Freeman and Co., New York 2005: p : 150 – 152 .
74. Rivella, S. β -thalassemias: paradigmatic diseases for scientific discoveries and development of innovative therapies. Haematologica, 2015; 100(4): 418
75. Baldini, M.; Forti, S.; Orsatti, A.; Ulivieri, F. M.; Airaghi, L.; Zanaboni, L.; & Cappellini, M. D. (2014). Bone disease in adult patients with β -thalassaemia major: a case–control study. Internal and emergency medicine, 9(1), 59-63.
76. Fahim, F. M.; Saad, K.; Askar, E. A.; Eldin, E. N.; & Thabet, A. F. (2013). Growth parameters and vitamin D status in children with thalassemia major in upper Egypt. International journal of hematology-oncology and stem cell research, 7(4), 10.
77. Dejkhamron, P.; Wejaphikul, K.; Mahatumarat, T.; Silvilairat, S.; Charoenkwan, P.; Saekho, S.; & Unachak, K. (2018). Vitamin D deficiency and its relationship with cardiac iron and function in patients with transfusion-dependent thalassemia at Chiang Mai University Hospital. Pediatric Hematology and Oncology, 35(1), 52-59.
78. Van Driel, M.; & Van Leeuwen, J. P. (2014). Vitamin D endocrine system and osteoblasts. BoneKEy Reports, 3,493.
79. Gaudio, A.; Morabito, N.; Catalano, A.; Rapisarda, R.; Xourafa, A.; & Lasco, A. (2019). Pathogenesis of thalassemia major-associated osteoporosis: a review with insights from clinical

- experience. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 11(2), 110.
80. Lertsuwan, K.; Wongdee, K.; Teerapornpuntakit, J.; & Charoenphandhu, N. (2018). Intestinal calcium transport and its regulation in thalassemia: interaction between calcium and iron metabolism. *The Journal of Physiological Sciences*, 68(3), 221-232.
81. Yu, U.; Chen, L.; Wang, X.; Zhang, X.; Li, Y.; Wen, F.; & Liu, S. (2019). Evaluation of the vitamin D and biomedical statuses of young children with a β -thalassemia major at a single center in southern China. *BMC pediatrics*, 19(1), 1-8.
82. Chuansumrit, A.; Pengpis, P.; Mahachoklertwattana, P.; Sirachainan, N.; Poomthavorn, P.; Sungkarat, W.; & Wongwerawattanakoon, P. (2017). Effect of iron chelation therapy on glucose metabolism in non-transfusion-dependent thalassemia. *Acta Haematologica*, 137(1), 20-26.
83. Charoenphandhu, N.; Aeimlapa, R.; Sooksawanwit, S.; Thongbunchoo, J.; Teerapornpuntakit, J.; Svasti, S.; & Wongdee, K. (2019). Responses of primary osteoblasts and osteoclasts from hemizygous β -globin knockout thalassemic mice with elevated plasma glucose to 1, 25-dihydroxy vitamin D3. *Scientific reports*, 9(1), 1-14.
84. Vogiatzi, M. G.; Macklin, E. A.; Trachtenberg, F. L.; Fung, E. B.; Cheung, A. M.; Vichinsky, E.; & Thalassemia Clinical Research Network. (2009). Differences in the prevalence of growth, endocrine, and vitamin D abnormalities among the various thalassemia syndromes in North America. *British journal of hematology*, 146(5), 546-556.
85. Tang, J.; Zhou, R. U.; Luger, D.; Zhu, W.; Silver, P. B.; Grajewski, R. S.; & Caspi, R. R. (2009). Calcitriol suppresses antirational autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *The Journal of Immunology*, 182(8), 4624-4632.
86. Rai, V.; & Agrawal, D. K. (2017). Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 46(4), 1039-1059.
87. Raz Muhammed HamaSalih*, Marwan S.M. Al-Nime. Effects of vitamin D supplementation on red cell indices and cytokines in patients with thalassemia: An open-label randomized clinical trial. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, Vol. 19, No.4
88. Zhang, Y.; Leung, D. Y.; Richers, B. N.; Liu, Y.; Remigio, L. K.; Riches, D. W.; & Goleva, E. (2012). Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *The Journal of Immunology*, 188(5), 2127-2135.
89. Roffe-Vazquez, D. N.; Huerta-Delgado, A. S.; Castillo, E. C.; VillarrealCalderón, J. R.; Gonzalez-Gil, A. M.; Enriquez, C.; ... & Elizondo-Montemayor, L. (2019). Correlation of vitamin D with inflammatory cytokines, atherosclerotic parameters, and lifestyle factors in the setting of heart failure: a 12-month followup study. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5811.

1.