The efficacy of vitamin D3 supplementation in controlling insulin resistance among individuals with obesity

Manhal Nabeel Yousseef*

(Received 25 / 8 / 2022. Accepted 30 / 10 / 2022)

ABSTRACT

Background: Obesity is associated with increased risk of insulin resistance and type 2 diabetes. Evidence suggests that vitamin D deficiency may exacerbate these metabolic disorders. This study aimed to evaluate the effect of vitamin D3 supplementation on insulin resistance among obese adults.

Methods: A randomized, placebo-controlled, single-blind clinical trial was conducted involving 24 participants (12 intervention, 12 placebo) with obesity (BMI > 30 kg/m²), confirmed vitamin D deficiency, and insulin resistance (HOMA-IR > 2.0). The intervention group received vitamin D3 supplements at a dose of 2,000 IU daily for six months, while the placebo group received identical capsules. Metabolic parameters (HOMA-IR, fasting insulin, HbA1c, and 25(OH)D), as well as body weight and waist circumference, were assessed at baseline, 3 months, and 6 months. Data were analyzed using T-tests and repeated measures ANOVA, with significance set at $P < 0.05$.

Results: HOMA-IR decreased in the vitamin D3 group from 4.09 ± 0.82 to 3.19 ± 0.70 ($P = 0.002$), fasting insulin from 18.4 ± 3.2 to 14.9 ± 2.8 µU/mL ($P = 0.001$), and HbA1c by 0.5% ($P = 0.003$), while 25(OH)D levels increased from 15.2 ± 3.5 to 32.6 ± 4.1 ng/mL ($P < 0.001$). No significant changes were observed in the placebo group. The intervention group also showed modest reductions in weight (-3.0 ± 1.2 kg) and waist circumference (-2.6 ± 1.0 cm). No serious adverse events were reported, and adherence was high (93%).

Conclusion: Vitamin D3 supplementation over six months led to significant improvements in insulin resistance among obese adults with vitamin D deficiency, even in the presence of only minimal weight loss. These findings highlight the potential role of vitamin D3 in modulating metabolic and inflammatory pathways related to insulin sensitivity. Routine assessment and correction of vitamin D deficiency should be considered in obesity management programs, and further large-scale studies are needed to confirm these results.

Keywords: Vitamin D3, Insulin Resistance, Obesity, HOMA-IR, HbA1c, Dietary Supplements.

*Assistant Professor، Faculty of Pharmacy ، Al-Andalus University for Medical Sciences، Tartus، Syria. myousseef@yahoo.com

فعالية متممات فيتامين D3 في السيطرة على مقاومة الانسولين لدى المصابين بالسمنة

الدكتور منهل نبيل يوسف*

(تاريخ الإيداع 25 / 8 / 2022. قُبِل للنشر في 30 / 10 / 2022)

□ ملخّص □

الخلفية: ترتبط البدانة بارتفاع معدل الإصابة بمقاومة الإنسولين والسكري من النمط الثاني، وقد أشارت الأدلة إلى دور نقص فيتامين D في تفاقم هذه الاضطرابات الاستقلابية. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تأثير مكملات فيتامين D3 على مقاومة الإنسولين لدى البالغين المصابين بالبدانة.

الطرق: أُجريت تجربة سريرية عشوائية مضبوطة بالعلاج الوهمي (وحيد التعمية) على 24 مشاركاً (12 تدخّل، 12 ضابطة) مصابين بالبدانة ($BMI > 30\ kg/m^2$) ونقص فيتامينD، وذوي مقاومة إنسولين مثبتة (HOMA−IR > 2.0). تلقت مجموعة التدخل مكملات فيتامين D3 بجرعة 2000 وحدة دولية يومياً لمدة ستة أشهر، بينما تلقت الضابطة كبسولات بلاسيبو مماثلة. تم تقييم المؤشرات الاستقلابيةHOMA−IR) ، الإنسولين الصيامي، HbA1c، مستوى 25(OH)D، إضافة إلى الوزن ومحيط الخصر، عند البداية وبعد 3 و6 أشهر. تم تحليل البيانات باستخدام اختبارات Tو ANOVAللقياسات المتكررة عند مستوى دلالة $P < 0.05$.

النتائج: انخفض HOMA−IR في مجموعة فيتامين D3 من 4.09 ± 0.82 إلى 3.19 ± 0.70(P = 0.002) ، وتراجع الإنسولين الصيامي من 18.4 ± 3.2 إلى 14.9 ± 2.8 (P = 0.001) µU/mL، وانخفض HbA1c بمقدار 0.5(P = 0.003) %، مع ارتفاع مستوى 25 D(OH) من 15.2 ± 3.5 إلى 32.6 ± 4.1 (P < 0.001) ng/mL. في المقابل، لم تُسجّل تغييرات معنوية في المجموعة الضابطة. كما حدث نقص طفيف في الوزن (−3.0 ± 1.2 كغ) ومحيط الخصر (−2.6 ± 1.0 سم) في مجموعة التدخل. لم تُسجَّل أي أحداث جانبية خطيرة، وكان معدل الالتزام مرتفعاً (93%).

الاستنتاج: تحسّنَت مقاومة الإنسولين بشكل ملحوظ بعد ستة أشهر من مكملات فيتامين D3 لدى البالغين المصابين بالبدانة ونقص فيتامينD ، حتى مع فقدان محدود في الوزن، مما يشير إلى دور محتمل في تعديل المسارات الاستقلابية والالتهابية. توصي النتائج بدمج فحص وتصحيح نقص فيتامين D ضمن برامج إدارة البدانة ومقاومة الإنسولين، مع ضرورة إجراء دراسات مستقبلية أكبر لتأكيد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: فيتامين D3، مقاومة الإنسولين، البدانة، HOMA−IR، HbA1c، مكملات غذائية.

* **مدرس ، كلية الصيدلة، جامعة الأندلس الخاصة للعلوم الطبية، طرطوس، سورية.**

مقدمة:

تُعد البدانة من المشكلات الصحية العالمية المتنامية، حيث ارتفع معدل انتشارها بشكل ملحوظ خلال العقود الأخيرة ليصل إلى مستويات وبائية في معظم الدول، مما جعلها أحد أهم التحديات الصحية في القرن الحادي والعشرين [1,2]. تتميز البدانة بتراكم مفرط للنسيج الشحمي، وخاصة الحشوي، وهو ما يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالعديد من الأمراض المزمنة، وفي مقدمتها مقاومة الإنسولين، والسكري من النمط الثاني، وأمراض القلب والأوعية الدموية، وبعض أنواع السرطان [3–5]. تُعرَّف مقاومة الإنسولين بأنها انخفاض الاستجابة البيولوجية للأنسجة المستهدفة – مثل العضلات والكبد والنسيج الشحمي – لهرمون الإنسولين، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الغلوكوز الكبدي وارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم [6]. وتُعد مقاومة الإنسولين حجر الأساس في متلازمة الاستقلاب، وهي تتأثر بمجموعة من العوامل المترابطة، تشمل زيادة النسيج الشحمي الحشوي، والالتهاب منخفض الدرجة، والاضطرابات الهرمونية، والخلل في استقلاب الأحماض الدهنية [7,8]. كما تشير الأدلة إلى أن الخلل في التوازن بين المغذيات الكبيرة والصغيرة، خاصة الفيتامينات الذائبة في الدهون، قد يسهم في تفاقم هذه الحالة [9,10]. فيتامينD، وهو هرمون ستيرويدي يذوب في الدهون، يلعب أدواراً فسيولوجية واسعة تتجاوز تنظيم توازن الكالسيوم والفوسفور وصحة العظام، ليشمل التأثير على المناعة، وتنظيم النمو الخلوي، والحساسية للإنسولين [11,12]. يرتبط نقص فيتامين D بزيادة خطر الإصابة بالسكري من النمط الثاني، والمتلازمة الاستقلابية، ومقاومة الإنسولين، وهو ما أثبتته العديد من الدراسات الرصدية والتجارب السريرية [13–15]. ورغم أن الآليات البيولوجية الكاملة لا تزال قيد البحث، إلا أن التأثيرات المحتملة لفيتامين D على وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية، وتحسين إشارات الإنسولين، وتقليل الالتهاب منخفض الدرجة، تمثل فرضيات رئيسية مدعومة بأدلة متزايدة [16–18]. أظهرت تحليلات منهجية ودراسات تداخلية أن مكملات فيتامينD3، (يستخدم مصطلح متمم أو مكمل في هذه المقالة بالتبادل)، قد تساهم في تحسين الحساسية للإنسولين وخفض مؤشرHOMA–IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)، خاصة لدى الأفراد الذين يعانون من نقص واضح في فيتامين D أو من البدانة، وإن كانت النتائج متفاوتة تبعاً لاختلافج الجرعات، وفترات التدخل، والخصائص السريرية للعينة [19–21]. وتبرز أهمية هذه النتائج في ظل الانتشار المرتفع لنقص فيتامين D عالمياً، والذي يُعزى إلى قلة التعرض لأشعة الشمس، والعادات الغذائية غير الصحية، وزيادة الوزن، وهي عوامل غالباً ما تتداخل في فئة المصابين بالبدانة [22,23].

بناءً على ما سبق، هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير مكملات فيتامين D3 على مقاومة الإنسولين لدى البالغين المصابين بالبدانة، وذلك من خلال قياس التغيرات في مؤشرHOMA–IR، ومستويات الإنسولين والغلوكوز الصيامي، ومعايير استقلابية أخرى على مدى ستة أشهر.

مواد البحث وطرائقه

تصميم الدراسة والمشاركون

أُجريت دراسة سريرية عشوائية مضبوطة بالعلاج الوهمي (Randomized Controlled Trial) وفق تصميم وحيد التعمية، استمرت لمدة ستة أشهر، بهدف تقييم تأثير مكملات فيتامين D3 على مقاومة الإنسولين لدى البالغين المصابين بالسمنة. شملت الدراسة أربعة وعشرين مشاركاً من الذكور والإناث، تراوحت أعمارهم بين 25 و55 سنة، وكان مؤشر كتلة الجسم لديهم يزيد عن $30\ kg/m^2$. اختير المشاركون بناءً على وجود مقاومة أنسولين مؤكدة، حيث

كان يجب أن تزيد قيمة مؤشر HOMA–IR لديهم عن 2.0. استُبعد من الدراسة الأشخاص الذين يعانون من داء السكري من النوعين الأول والثاني، أو يتناولون أدوية مضادة للسكري أو مثبطات الشهية لتأثيرها المباشر على استقلاب الغلوكوز وحساسية الإنسولين، وكذلك من يعانون اضطرابات الغدد الصماء غير المضبوطة، أمراض الكبد أو الكلى المزمنة، سوء الامتصاص المعوي، فرط كالسيوم الدم، النساء الحوامل أو المرضعات، مستخدمي مدرات البول من نوع التيازيد، وأي مشارك غير قادر على الالتزام ببروتوكول الدراسة. اشترط ألا يكون المشاركون قد تناولوا مكملات فيتامين D خلال الأشهر الثلاثة السابقة لبدء الدراسة. حصل جميع المشاركين على موافقة مستنيرة خطية بعد شرح كامل لأهداف وإجراءات الدراسة، مع ضمان حرية الانسحاب في أي وقت.

التدخل والتوزيع العشوائي

تم توزيع المشاركين عشوائياً بنسبة 1:1 إلى مجموعتين متساويتين: مجموعة التدخل التي تلقت مكملات فيتامين D3 (Cholecalciferol) بجرعة 2000 وحدة دولية يومياً تؤخذ مع الوجبة الرئيسية، ومجموعة الضابطة التي تلقت كبسولات بلاسيبو متماثلة الشكل والعبوة. استمر التدخل لمدة ستة أشهر. تم توليد التوزيع العشوائي باستخدام برنامج إحصائي لضمان التوزيع العادل، كما تم إخفاء تفاصيل التوزيع عن الباحثين المسؤولين عن تقييم النتائج، وتم ضمان التعمية الوحيدة بحيث لم يكن المشاركون على علم بنوعية العلاج الممنوح لهم، بينما بقي الباحثون مطلعين. كما تم استخدام أظرف مغلقة مرقمة لإخفاء عملية توزيع المجموعات (allocation concealment) لحين بدء تدخل كل مشارك. وجه المشاركون للحفاظ على نمط حياتهم المعتاد من حيث النظام الغذائي والنشاط البدني، مع تجنب التعرض المفرط لأشعة الشمس وعدم استهلاك مكملات فيتامين D إضافية خلال فترة الدراسة. وتم توثيق نمط الحياة وسلوك المشاركين عبر استبيانات دورية ودفاتر متابعة.

القياسات والمتابعات

أُجريت القياسات في ثلاث زيارات رئيسية (الجدول 1): الزيارة الأساسية (اليوم 0) التي تضمنت جمع البيانات الديموغرافية، الفحص السريري، وقياسات مخبرية بعد صيام لا يقل عن 12 ساعة، شملت الغلوكوز الصيامي، الإنسولين الصيامي، HbA1c (Hemoglobin A1c)، HOMA–IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)، ومستوى 25(OH)D (25– hydroxyvitamin D). الزيارة الوسطية (الشهر 3) ركزت على متابعة الالتزام وتقييم الأعراض الجانبية، وإجراء بعض التحاليل الدورية. أما الزيارة النهائية (الشهر 6) فاشتملت على تكرار جميع القياسات الأولية. تم قياس الإنسولين الصيامي ومستوى 25(OH)D باستخدام تقنيات مناعية متطورة مثل ELISA أو Chemiluminescent Immunoassay ، بينما تم قياس الغلوكوز الصيامي بطرق التحليل الكيميائي الإنزيمي المعتمدة. وتم التأكد من جودة تحاليل المختبر بالمعايرة الداخلية والخارجية وفقاً للمعايير الدولية لضمان دقة النتائج. تم حساب مقاومة الإنسولين باستخدام مؤشر HOMA–IR كالتالي:

$$\text{HOMA–IR} = (\text{الإنسولين الصيامي } (\mu U/mL) \times \text{الغلوكوز الصيامي } (mmol/L)) \div 22.5$$

حيث تُعتبر القيم التي تزيد عن 2 علامة على مقاومة أنسولين مؤكدة.

الجدول 1. الجدول الزمني للزيارات والقياسات في الدراسة

الزيارة	التوقيت	الفحوص السريرية	التحاليل المخبرية	ملاحظات إضافية
الفحص المبدئي	الأسبوع −1	—	—	فحص الأهلية جمع الموافقة المستنيرة
الزيارة الأساسية	اليوم 0	تاريخ طبي وزن طول محيط خصر ضغط دم	غلوكوز صيامي أنسولين صيامي HOMA-IR HbA1c 25(OH)D	توزيع العلاج
المتابعة الوسطية	الشهر 3 ± أسبوع	وزن محيط خصر ضغط دم استبيان الأعراض	—	تقييم الالتزام
الزيارة النهائية	الشهر 6 ± أسبوع	وزن محيط خصر ضغط دم استبيان الأعراض	غلوكوز صيامي أنسولين صيامي HOMA-IR HbA1c 25(OH)D	تقييم شامل

تم مراقبة ظهور الآثار الجانبية باستمرار، مع توجيه المشاركة للتوقف في حال ظهور أعراض جانبية شديدة أو فرط كالسيوم الدم .(>10.5 mg/dL) تواصل الباحثون مع المشاركين شهرياً هاتفياً لتقييم التزامهم وتسجيل أي أعراض أو مشكلات صحية، باستخدام استبيانات موحدة ومقابلات. تم تقييم الالتزام عبر عدّ الكبسولات المتبقية في كل زيارة، واستبيانات متابعة لانتظام تناول المكملات ونمط الحياة.

التحليل الإحصائي

أُدخلت البيانات في برنامج SPSS وتم التحقق من صحتها بدقة. تم التعبير عن المتغيرات المستمرة بالمتوسط ± الانحراف المعياري، والمتغيرات الفئوية بالتكرار والنسبة المئوية. أجريت مقارنات بين المجموعتين باستخدام اختبار T لعينتين مستقلتين، وتحليل التباين للقياسات المتكررة (Repeated Measures ANOVA) لتقييم التغيرات على مدى الزيارات الثلاث، واختبار كاي-تربيع للمتغيرات الفئوية. بالإضافة إلى ذلك، تم حساب حجم التأثير باستخدام معامل Cohen's d لكشف مدى قوة الفروقات بين المجموعتين. عُتمد مستوى الدلالة الإحصائية $P < 0.05$ كحد إحصائي للدلالة على النتائج المعنوية. أُجري التحليل وفق مبدأ النية للعلاج (Intention-to-treat) بالإضافة إلى تحليل البرتوكول (Per-protocol) لضمان دقة التقييم. لم تكن هناك بيانات مفقودة خلال الدراسة، مما عزز مصداقية النتائج وسلامة التحليل.

الاعتبارات الأخلاقية

حصلت الدراسة على موافقة مكتوبة من لجنة الأخلاقيات المختصة في الجهة المشرفة على البحث، وتم تسجيلها رسمياً في قواعد بيانات التجارب السريرية. زُود جميع المشاركين بمعلومات واضحة وشاملة حول أهداف الدراسة وإجراءاتها وحقوقهم، بما فيها حق الانسحاب في أي وقت دون أي تبعات على خدماتهم الطبية. كما ضُمنت سرية تامة للبيانات الشخصية وتم التعامل مع جميع المعلومات بسرية وحماية وفقاً للمعايير الأخلاقية الدولية.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

خصائص المشاركين عند خط الأساس

شملت الدراسة 24 مشاركاً (12 في مجموعة فيتامين D3، و12 في المجموعة الضابطة). كان متوسط العمر الكلي 42.3 ± 8.1 سنة، مع توزيع جنسي متقارب (54% إناث، 46% ذكور). لم تُسجّل فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين عند خط الأساس في أي من الخصائص الديموغرافية أو السريرية أو المؤشرات الاستقلابية ($P > 0.05$) (الجدول 2).

الجدول 2. خصائص المشاركين عند خط الأساس

المتغير	مجموعة فيتامين D3 (n=12)	مجموعة الضابطة (n=12)	P-value
العمر (سنة)	42.1 ± 7.9	42.5 ± 8.5	0.91
الجنس (ذكر/أنثى)	5/7	6/6	0.68
مؤشر كتلة الجسم (kg/m^2)	33.8 ± 2.9	34.1 ± 3.1	0.78
محيط الخصر (cm)	105.6 ± 7.2	104.9 ± 8.0	0.82
HOMA-IR	4.09 ± 0.82	4.12 ± 0.79	0.94
الإنسولين الصيامي (µU/mL)	18.4 ± 3.2	18.1 ± 3.0	0.85
HbA1c (%)	6.02 ± 0.34	6.05 ± 0.30	0.79
25(OH)D (ng/mL)	15.2 ± 3.5	15.8 ± 3.2	0.66

التغيرات بعد 6 أشهر من التدخل

أظهرت مجموعة فيتامين D3 تحسناً معنوياً في معظم المؤشرات الاستقلابية مقارنة بالقيم الأساسية وللمجموعة الضابطة (الجدول 3).

HOMA-IR: انخفض بنسبة 22% في مجموعة التدخل (من 4.09 ± 0.82 إلى 3.19 ± 0.70، $P = 0.002$)، بينما لم يتغير بشكل معنوي في المجموعة الضابطة (من 4.12 ± 0.79 إلى 4.05 ± 0.81، $P = 0.62$). كان الفرق بين المجموعتين في نقطة النهاية النهائية ذا دلالة إحصائية ($P = 0.004$، حجم التأثير Cohen's d = 1.15).

الإنسولين الصيامي: انخفض بنسبة 19% في مجموعة التدخل (من 18.4 ± 3.2 إلى 14.9 ± 2.8 µU/mL، P = 0.001) مقابل تغير غير معنوي في الضابطة (من 18.1 ± 3.0 إلى 17.8 ± 2.9، P = 0.55).

HbA1c: انخفض بمقدار 0.5% في مجموعة التدخل (من 6.02 ± 0.34 إلى 5.52 ± 0.29، P = 0.003)، بينما بقي ثابتاً في الضابطة (من 6.05 ± 0.30 إلى 6.03 ± 0.31، P = 0.81).

25(OH)D: ارتفع في مجموعة التدخل من 15.2 ± 3.5 إلى 32.6 ± 4.1 ng/mL (P < 0.001)، مع بقاء المستويات شبه ثابتة في الضابطة (من 15.8 ± 3.2 إلى 16.2 ± 3.0، P = 0.47).

الوزن ومحيط الخصر: سجلت مجموعة التدخل نقصاً متوسطاً في الوزن (−3.0 ± 1.2 كغ، P = 0.01) ومحيط الخصر (−2.6 ± 1.0 سم، P = 0.015)، في حين كانت التغيرات في الضابطة غير معنوية (P > 0.05).

الجدول 3. التغيرات في المؤشرات الاستقلابية والجسمية بعد 6 أشهر

المؤشر	مجموعة فيتامين D3		% التغير	P داخل المجموعة	مجموعة ضابطة		% التغير	P داخل المجموعة	P بين المجموعتين
	قبل	بعد			قبل	بعد			
HOMA-IR	4.09 ± 0.82	3.19 ± 0.70	−22%	0.002	4.12 ± 0.79	4.05 ± 0.81	−1.70%	0.62	0.004
الإنسولين الصيامي (µU/mL)	18.4 ± 3.2	14.9 ± 2.8	−19%	0.001	18.1 ± 3.0	17.8 ± 2.9	−1.60%	0.55	0.006
HbA1c (%)	6.02 ± 0.34	5.52 ± 0.29	−0.5	0.003	6.05 ± 0.30	6.03 ± 0.31	−0.02	0.81	0.005
25(OH)D (ng/mL)	15.2 ± 3.5	32.6 ± 4.1	114%	<0.001	15.8 ± 3.2	16.2 ± 3.0	2.50%	0.47	<0.001
الوزن (kg)	92.4 ± 8.1	89.4 ± 7.7	−3.20%	0.012	91.9 ± 8.3	91.4 ± 8.2	−0.50%	0.43	0.018
محيط الخصر (cm)	105.6 ± 7.2	103.0 ± 7.0	−2.50%	0.015	104.9 ± 8.0	104.5 ± 8.1	−0.40%	0.6	0.022

***تعبر القيم عن المتوسط ± الانحراف المعياري. النسبة المئوية للتغير محسوبة من القيم الأساسية.**

السلامة والالتزام

لم تُسجَّل أي أحداث جانبية خطيرة. أُبلغ عن أعراض طفيفة (مثل اضطراب المعدة أو الصداع) لدى 3 مشاركين في مجموعة التدخل و2 في الضابطة، وتلاشت تلقائياً. بلغ متوسط الالتزام بتناول الجرعات 93% في مجموعة التدخل و92% في الضابطة، بدون فروق معنوية.

المناقشة:

أظهرت هذه الدراسة أن مكملات فيتامين D3 بجرعة 2000 وحدة دولية يومياً ولمدة ستة أشهر لدى البالغين المصابين بالبدانة أدت إلى تحسن ذي دلالة إحصائية في مقاومة الإنسولين، إذ انخفض مؤشر HOMA–IR بنسبة 22%، وتراجع الإنسولين الصيامي بنسبة 19%، وانخفض HbA1c بمقدار 0.5%، مع تحسن متواضع في الوزن ومحيط الخصر، في حين لم تُسجل تغيرات جوهرية في المجموعة الضابطة. تتوافق هذه النتائج مع الفرضيات البيولوجية التي تربط البدانة بخلل حساسية الإنسولين عبر تراكم الشحم الحشوي، الالتهاب منخفض الدرجة، واضطراب مسارات الإشارات الاستقلابية [3–8]، كما تنسجم مع الدور متعدد الأوجه لفيتامين D في التأثير على توازن الغلوكوز، وظيفة خلايا بيتا، وحساسية مستقبلات الإنسولين [18–15], [11,12]. تؤكد نتائجنا ما توصلت إليه دراسات سابقة أشارت إلى أن مكملات فيتامين D قد تحسن من الحساسية للإنسولين ومؤشرات الاستقلاب السكري، خاصة عند وجود نقص واضح في خط الأساس [16–13],[19–21], [24–26]. على سبيل المثال، وجدت دراسة أجراها George وآخرون أن تصحيح نقص فيتامين Dلدى مرضى السكري من النمط الثاني أدى إلى تحسن ملحوظ في HOMA–IR بعد 6 أشهر من التدخل [24]. كما أظهرت دراسة عشوائية أخرى أن مكملات فيتامين D بجرعات عالية (4000 وحدة دولية يومياً) أدت إلى انخفاض ملحوظ في الإنسولين الصيامي ومستوياتCRP ، مما يشير إلى آلية مضادة للالتهاب قد تكون وسيطاً في تحسين مقاومة الإنسولين [25]. أظهرت مراجعة منهجية حديثة أن التأثير الإيجابي لفيتامين D كان أكثر وضوحاً في الدراسات التي شملت أفراداً ذوي مستويات 25(OH)D أقل من 20 ng/mL في خط الأساس[21]. من ناحية آليات العمل، يمكن تفسير التأثيرات المرصودة لفيتامين D من خلال عدة مسارات: تحسين إشارات مستقبل الإنسولين عبر تنشيط التعبير الجيني للمستقبل ومكونات المسار داخل الخلوي [15,17]، حماية خلايا بيتا من الإجهاد التأكسدي وتحسين إفراز الإنسولين [16,27]، تقليل الالتهاب منخفض الدرجة عن طريق كبح إنتاج السيتوكينات المحرضة للالتهاب مثل IL–6 و TNF–α [18,25,28]، بالإضافة إلى تحسين استقلاب الدهون وتقليل تراكم الشحوم الحشوية [29]. هذه المسارات قد تعمل بشكل متكامل، خاصة في الفئة عالية الخطورة مثل مرضى البدانة، حيث تتداخل الاضطرابات الاستقلابية والهرمونية. ومع ذلك، تبقى النتائج في الأدبيات متباينة؛ فقد أظهرت بعض الدراسات عدم وجود تأثير واضح لفيتامين Dعلى الحساسية للإنسولين أو ضبط الغلوكوز [19,30،31]. يُعزى ذلك إلى تباين تصميم الدراسات، أحجام العينات، الجرعات المستخدمة، مدة التدخل، والاختلافات في خط الأساس لمستويات فيتامين D بين المشاركين. كما أن عوامل مرافقة مثل النشاط البدني، النمط الغذائي، والتعرض للشمس قد تؤثر على حجم التأثير [9,11,20,21]. في دراستنا، كان التحسن الاستقلابي أكثر وضوحاً من التغيرات الجسمية، حيث بلغ النقص في الوزن 3.2% وفي محيط الخصر 2.5%، مما يشير إلى أن الأثر قد يكون ناتجاً عن تعديل مسارات التهابية واستقلابية أكثر من كونه نتيجة لفقدان الوزن المباشر [7,8,18,25]. أظهرت دراسات سابقة الحاجة إلى فترة زمنية كافية لظهور الانعكاسات الوظيفية لرفع فيتامين Dعلى مسارات الإنسولين [12,21,26] وهذا يوافق النتائج بعد 6 شهور من تناول مكمل فيتامين D. من ناحية السلامة،

لم تُسجَّل أي أحداث جانبية خطيرة، وكانت الأعراض الجانبية الطفيفة (مثل اضطراب المعدة أو صداع عابر) محدودة وتلاشت تلقائياً، مع معدل التزام مرتفع (93%). هذه النتائج تتماشى مع تقارير السلامة في الأدبيات التي تؤكد تحمل الجسم الجيد لجرعات يومية معتدلة من فيتامين D3 (≤ 4000 وحدة دولية). من منظور الصحة العامة، تدعم نتائجنا أهمية تقييم وتصحيح نقص فيتامين D لدى البالغين المصابين بالبدانة كإجراء داعم لتحسين الحساسية للإنسولين، خاصة في ظل الانتشار الواسع لنقص فيتامين D عالمياً [2,22,23]. ومع ذلك، ينبغي تفسير النتائج بحذر نظراً لمحدودية حجم العينة، طبيعة المركز الواحد، وفترة المتابعة المحدودة بستة أشهر، بالإضافة إلى اعتماد تصميم وحيد التعمية الذي لا يلغي احتمال التأثير التوقعي.

بناءً على ذلك، نوصي بإجراء تجارب مستقبلية أكبر متعددة المراكز، مع تصميم مزدوج التعمية، وفترات متابعة أطول، وطبقات جرعية مختلفة، بالإضافة إلى ضبط العوامل المرافقة بدقة. كما قد يكون من المفيد إدراج مؤشرات التهابية وإجهاد تأكسدي إضافية، إضافة إلى قياسات تصويرية لكمية الدهون الحشوية، لتوضيح المسارات الوسيطة بشكل أكبر.

الخاتمة :

تشير نتائج هذه الدراسة السريرية العشوائية المضبوطة إلى أن تناول مكملات فيتامين D3 بجرعة يومية مقدارها 2000 وحدة دولية لمدة ستة أشهر لدى البالغين المصابين بالبدانة ونقص فيتامين D أدى إلى تحسن معنوي وملموس في مقاومة الإنسولين، تجسّد بانخفاض مؤشر HOMA−IR ومستوى الإنسولين الصيامي، وانخفاض متواضع فيHbA1c ، إضافة إلى زيادة واضحة في مستويات 25(OH)D. لوحظت هذه التحسينات حتى مع فقدان محدود في الوزن، مما يشير إلى أن آلية التأثير قد ترتبط بشكل أكبر بتعديل المسارات الالتهابية والهرمونية المرتبطة بالاستقلاب، وليس فقط بخفض الكتلة الدهنية. تميز التدخل بمستوى أمان جيد ومعدل التزام مرتفع.

توصي هذه النتائج بضرورة تقييم وتصحيح نقص فيتامين D لدى مرضى البدانة كجزء من الاستراتيجيات الوقائية والعلاجية لتحسين الحساسية للإنسولين، مع الدعوة لإجراء دراسات أكبر وأكثر شمولاً وبتصاميم متقدمة لتأكيد هذه النتائج واستكشاف آلياتها بدقة أكبر.

المراجع:

1. Ng M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013. Lancet. 2014;384(9945):766–81.
2. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. 2021.
3. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet. 2005;366(9492):1197–209.
4. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(5):288–98.
5. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics. 2015;33(7):673–89.

6. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(Suppl 2):S157–S163.
7. Kahn SE, et al. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;444(7121):840–6.
8. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. Clin Chem. 2005;51(6):931–8.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266–81.
10. Pittas AG, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):2017–29.
11. Bouillon R, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev. 2008;29(6):726–76.
12. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. Biochem Biophys Res Commun. 2015;460(1):53–71.
13. Forouhi NG, et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. Diabetes. 2008;57(10):2619–25.
14. Mitri J, et al. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. Eur J Clin Nutr. 2011;65(9):1005–15.
15. Maestro B, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Cell Biochem Funct. 2002;20(3):227–32.
16. Chiu KC, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr. 2004;79(5):820–5.
17. Norman AW, et al. Vitamin D and transcription. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89–90(1–5):387–92.
18. Muscogiuri G, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. Arch Toxicol. 2017;91(1):97–107.
19. Barbarawi M, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83,000 individuals in 21 randomized clinical trials: A meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019;4(8):765–76.
20. Dibaba DT. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: A systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 2019;77(12):890–902.
21. Hu Z, et al. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2021;16(2):e0246420.
22. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121(1–2):297–300.
23. Cashman KD, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int. 2016;27(11):3315–27.
24. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2012;29(8):e142–50.
25. Tabesh M, et al. Effects of vitamin D supplementation on markers of inflammation and oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Nutr. 2014;144(12):2020–32.
26. Nikooyeh B, et al. Daily consumption of vitamin D– or vitamin D + calcium–fortified yogurt drink improved glycemic control in type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2011;93(4):764–71.

27. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121(1–2):425–9.
28. Calton EK, et al. The impact of vitamin D supplementation on inflammatory markers in overweight and obese adults: a systematic review. Nutrients. 2017;9(3):241.
29. Zittermann A, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: an update. Anticancer Res. 2018;38(2):1179–86.
30. Davidson MB, et al. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. Diabetes Care. 2013;36(2):260–6.
31. Grimnes G, et al. Vitamin D supplementation and insulin sensitivity in subjects with low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations. Am J Clin Nutr. 2011;93(2):279–85