مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (40) العدد (3) 2018
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (40) No. (3) 2018

دراسة تأثير المعالجة بمستحضرات فيتامين د والكالسيوم على مستويات LDLc و HDLc الدموية

د. رنا ماخوس*

(تاريخ الإيداع 18 / 2 / 2018. قُبِل للنشر في 20 / 6 /2018)

□ ملخّص □

هناك عدة دراسات متناقضة عن العلاقة بين مستويات فيتامين د الدموية وصيغة شحوم الدم (الكولسترول الكلي، LDLc، HDLc) وعن تأثير المعالجة بمستحضراته عليها، لذلك كان الهدف من هذه الدراسة التحري عن وجود تأثير لتناول المستحضرات الحاوية على فيتامين د والكالسيوم على صيغة شحوم الدم.

شملت هذه الدراسة 59 متطوعاً ممن وصف لهم مستحضر حاوٍ على فيتامين د والكالسيوم للوقاية من ترقق العظام من قبل أطباء المفاصل والعظام في الفترة الواقعة بين 11/ 2016 حتى تاريخ 1/ 2018، كان متوسط عمر المتطوعين 8±49 عاماً. تمت معايرة مستويات TCوLDLc وHDLc الدموية باستخدام عتائد معايرة من شركة Bio Systems بالاعتماد على مقايسة أنزيمية لونية باستعمال أجهزة التحليل الآلي الموجودة في مشفى تشرين الجامعي وذلك قبل البدء بالمعالجة وبعد شهرين من المعالجة. تمت معالجة النتائج احصائياً باستعمال اختبار T-Student عند مستوى دلالة 5%. كان متوسط قيم LDLc البلاسمية عند عينة الدراسة قبل المعالجة (28.36 ± 100.983) ملغ/دل وبعد المعالجة بشهرين أصبحت 27.478±102.249 ملغ/دل ولم يكن الفرق هام احصائياً، أما بالنسبة لمستويات HDLc البلاسمية، فقد كانت قبل المعالجة (14.369± 68.056) ملغ/دل، وبعد المعالجة بشهرين أصبحت (14.39 ± 62.715) ملغ/دل، ولقد كان الفرق هام إحصائيا. نوصي بمراقبة صيغة شحوم الدم أثناء المعالجة بهذه المستحضرات نتيجة التغيرات الملاحظة وفق هذه الدراسة.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د3، كولسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة HDLc، كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDLc.

* مدرسة- قسم علم تأثير الأدوية والسموم- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (40) العدد (3) 2018
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (40) No. (3) 2018

The effect of treatment with vitamin D and calcium supplements on blood levels of LDLc and HDLc

Dr. Rana Makhous*

(Received 18 / 2 / 2018. Accepted 20 / 6 / 2018)

□ ABSTRACT □

There are a lot of studies with conflicting results about the correlation between blood levels of vitamin D and lipid profile (total cholesterol, LDLc, HDLc) and the effect of treatment with vitamin D supplements on it. This study aimed to investigate the effect of vitamin D and calcium supplements on lipid profile.

This study included 59 volunteers who received these supplements for prevention of osteoporosis as a prescription from orthopedic doctors between 11/2016 to 1/2018. The average of age was 49±8 years. The plasma values of TC, LDLc, HDLc were measured using enzymatic colorimetric method (Biosystems kits) in Tishreen hospital before treatment and after two months. The results were analyzed by T-Student test, and P value <0.05 was considered significant. The mean plasma levels of LDLc before treatment were (100.983 ±28.36) mg/dl, and after two months of treatment were (102.249±27.478) mg/dl, and the difference was not significant. The mean plasma levels of HDLc before treatment were (68.056 ±14.369) mg/dl and after two months of treatment were (62.715 ± 14.39) mg/dl, and the difference was significant. We advise to measure plasma lipid levels during treatment with these supplements depending on the changes that observed in this study.

Keywords: Vitamin D3, High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C), Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-c).

*Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

ازدادت في الآونة الأخيرة معدلات الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والتي تعد من أهم الأسباب المؤدية للموت في العالم. [1]

يعد ارتفاع مستويات كولسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة low density lipoprotein cholesterol (LDLc) وانخفاض مستويات كولسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة high density lipoprotein cholesterol (HDLc) من أهم العوامل التي تؤهب لحدوث هذه الأمراض، سيما و أن لتراكم جزيئات LDL وأكسدتها دور محوري في تطور حدوث التصلب العصيدي، في حين يساهم جزيء HDL بالنقل العكسي للكولسترول المتراكم في الفراغ تحت البطاني الوعائي إلى الكبد، والإقلال من احتمال أكسدة جزيئات LDL وبالتالي الإقلال من خطورة تطور هذا المرض.[2]

إن دور فيتامين د في تعزيز وظيفة الهيكل العظمي معروف، فهو يعزز امتصاص الكالسيوم من الأمعاء ويعزز عود امتصاصه من النبيبات البولية وبالتالي يمنع انخفاض المستويات البلازمية للكالسيوم وهذا بدوره يثبط تحرر هرمون جارات الدرق ويقلل من ارتشاف العظم، بالإضافة لتأثيراته المباشرة في معاكسة الارتشاف العظمي وتعزيز فعالية بانيات العظم وزيادة تمعدن العظام.[3]

أما الكالسيوم فهو يلعب أدواراً فيزيولوجية عديدة أهمها تأثيره الهام في عملية تمعدن العظام. [3]

تعطى المستحضرات الحاوية على فيتامين د مع الكالسيوم غالباً للوقاية من ترقق العظام ولمعالجته، والتأثيرات الجانبية الشائعة لهذه المستحضرات هي الصداع، الغثيان، الإمساك واضطرابات نظم القلب والتي تكون بمعظمها ناجمة عن فرط كالسيوم الدم . [2,4]

ازداد حديثاً تسليط الضوء على التأثيرات العلاجية الجديدة لفيتامين د التي تطال أمراضاً أخرى غير ترقق العظام، ومنها الدور المحتمل له في الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية، سيما وأن هناك العديد من الدراسات التي أظهرت أن هناك ارتباطاً مابين عوز هذا الفيتامين وصيغة شحوم الدم السيئة وبالتالي زيادة معدل حدوث الأمراض القلبية الوعائية [5,6,7]

على الرغم من وجود بعض الدراسات السريرية التي أكدت أن هناك ارتباطاً ايجابياً بين تناول المستحضرات الحاوية على فيتامين د ووجود صيغة شحوم دم جيدة [8,9,10]، لكن في الوقت نفسه أظهرت دراسات أخرى أن المعالجة بمستحضرات فيتامين د لم تسبب أي تبدل في مستويات LDLc و HDLc حتى عند من لديهم عوز في هذا الفيتامين [11,12, 13, 14]، في المقابل هناك بعض الدراسات التي أظهرت وجود تأثيرات سلبية لهذه المستحضرات على صيغة شحوم الدم. [15]

ومن هنا جاء هذا البحث للتحري عن تأثير تناول المستحضرات الحاوية على فيتامين د والكالسيوم على مستويات LDLc و HDLc الدموية.

أهمية البحث وأهدافه:

إن تناول مستحضرات فيتامين د والكالسيوم شائع في مجتمعنا، وهذا الأمر قد يكون له فوائد غير ملحوظة على معالم استقلابية هامة تجعل من هذه المستحضرات ذات فائدة عند مرضى الخطورة العالية للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، أو ربما تسبب هذه المستحضرات تبدلات استقلابية قد تحمل خطورة عند هؤلاء المرضى.

وهكذا فإن هدف هذا البحث هو التحري عن وجود تأثير لتناول مستحضرات فيتامين د والكالسيوم على مستويات LDLc و HDLc الدموية، والتحري عن ايجابية أو سلبية هذه التأثيرات، فيما لوسببت هذه المستحضرات تبدلات في هذه المعالم الاستقلابية.

طرائق البحث ومواده:

تم إجراء البحث عند متطوعين وصفت لهم المستحضرات الحاوية على فيتامين د والكالسيوم للوقاية من ترقق العظام من قبل أطباء العظام والمفاصل وذلك بعد أخذ موافقتهم على شروط البحث، ولقد شملت الدراسة مرضى ذكور وإناث بعمر يتراوح مابين 35- 70 عاماً، وكان متوسط منسب كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) عند مجموعة الدراسة (4.59 ± 26.83) كغ/ متر مربع، تم استبعاد المرضى الذين لديهم الحالات التالية: الحمل، الإصابة المشخصة بـ: الأورام، أمراض كبدية وكلوية، سوء امتصاص، اضطراب في وظيفة جارات الدرق، المصابين بالداء السكري وأمراض شحوم الدم، كذلك تم استبعاد المرضى المعالجين بالأدوية التالية:

مستحضرات فيتامين د والكالسيوم، خافضات شحوم الدم، ديجوكسين، المدرات التيازيدية، أملاح الليثيوم، مثبطات مضخة البروتون، وحاصرات مستقبلات H2.

كان عدد المرضى الذين استوفوا شروط الدراسة والذين التزموا بالمعالجة حتى نهاية الدراسة 59 مريضاً (45 اناث، 14 ذكور) .

تم سحب دم وريدي على أنابيب اختبار LH (تحوي ليثيوم هيبارين) من المرضى بعد صيام لا يقل عن 15 ساعة وذلك قبل البدء بالمعالجة بمستحضر فيتامين د والكالسيوم (كالسيدال) الموصوف بجرعة مضغوطة واحدة في اليوم تحوي (400 وحدة دولية من فيتامين د3 و1500 ملغ من كربونات الكالسيوم) .

طلب من المرضى الالتزام بنمط الحياة فيما يتعلق بالنظام الغذائي والنشاط الفيزيائي والتدخين، وتم سحب دم منهم مرة ثانية بعد شهرين من المعالجة.

تمت معايرة مستويات LDLc وHDLc و الكولسترول الكلي (TC) في الدم عند المرضى وذلك قبل البدء بالمعالجة وبعدها بشهرين، وتم إجراء التحاليل باستخدام عتيدة معايرة مباشرة لل LDLc وHDLc و TC من شركة (Bio Systems) باستعمال أجهزة التحليل الآلي التي تعتمد طرق المعايرة الانزيمية اللونية الموجودة في مشفى تشرين الجامعي وذلك اعتباراً من تاريخ 11/ 2016 حتى تاريخ 1/ 2018. هذا وقد كان المجال المرجعي المعتمد للبالغين حسب هذه العتائد كالتالي:

TC: 70-200 ملغ/ دل

HDLc: ≥ 35 ملغ/ دل

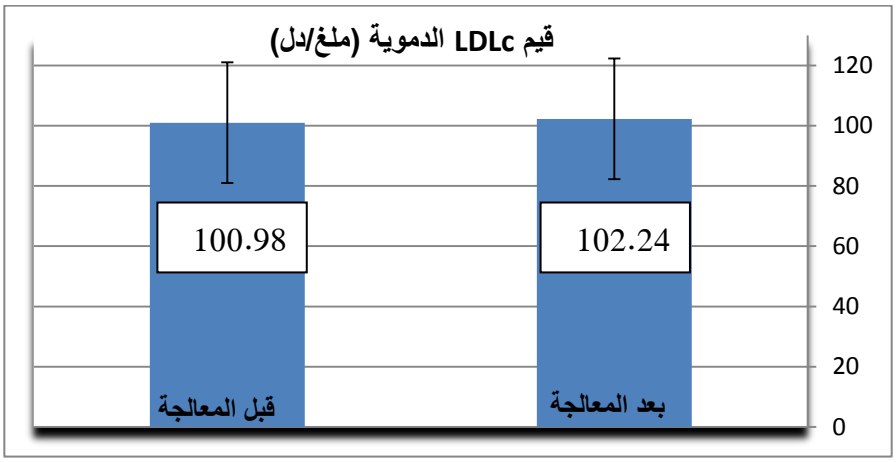
LDLc: 60-150 ملغ/ دل

تم تطبيق اختبار T-Student عند مستوى دلالة 5% للتحقق من وجود فروق جوهرية في القيم قبل وبعد المعالجة.

تم تقسيم عينة الدراسة حسب الجنس والعمر ومنسب كتلة الجسم والتدخين (الجدول 1)، وتحليل النتائج لكل مجموعة، بعد أن تم تنظيم استمارة للمرضى تم فيها تحديد العمر والوزن والطول والجنس والأمراض المرافقة والأدوية التي يتناولها المرضى وفيما اذا كان مدخناً أو غير مدخن وذلك وفق أخلاقيات البحث العلمي.

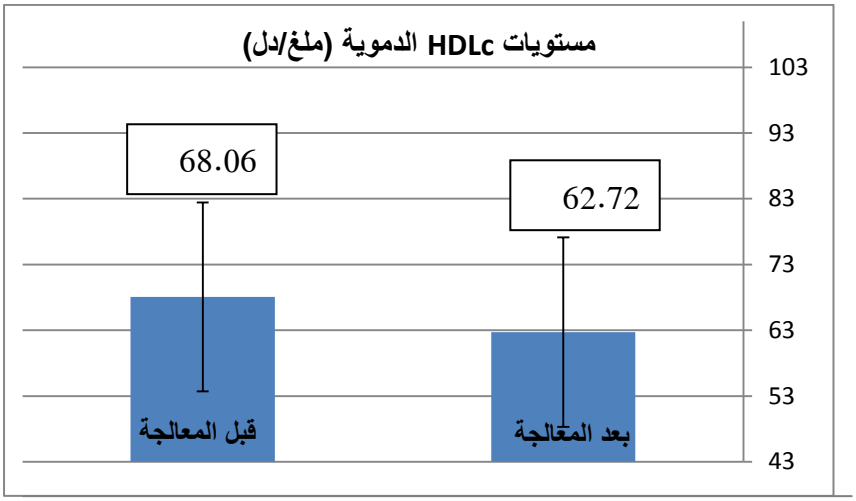
النتائج والمناقشة:

كان متوسط قيم LDLc الدموية عند مرضى عينة الدراسة قبل المعالجة 28.36 ± 100.983 ملغ/دل وبعد المعالجة بشهرين أصبحت 27.478±102.249 ملغ/دل (الشكل 1)، ولقد كان الفرق غير هام إحصائيا (P> 0.05).



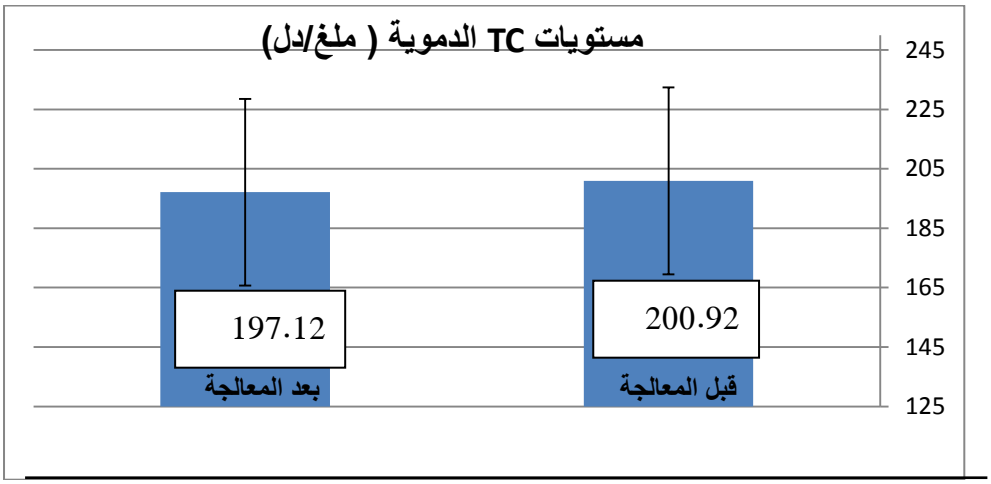
الشكل1: مستويات LDLc قبل وبعد المعالجة بشهرين

أما بالنسبة لمستويات HDLc الدموية، فقد كانت قبل المعالجة (14.369± 68.056) ملغ/دل، وبعد المعالجة بشهرين أصبحت (14.39 ± 62.715) ملغ/دل، ولقد كان الفرق هام إحصائيا (P< 0.05) لكن بقيت القيم ضمن الحدود الطبيعية. (الشكل 2)



الشكل 2: مستويات HDLc قبل وبعد المعالجة بشهرين

أما مستويات الكولسترول الكلي total cholesterol (TC)، فقد كانت قبل المعالجة (200.92 ±31.43) ملغ/دل، وأصبحت بعد المعالجة (197.12 ±31.42) ملغ/دل، ولم يكن الفرق هام احصائياً (P> 0.05).



الشكل 3: مستويات TC قبل وبعد المعالجة بشهرين

الجدول 1: (النتائج حسب العمر ومنسب كتلة الجسم والجنس والتدخين)

		متوسط قيم ±LDLc الانحراف المعياري قبل المعالجة	متوسط قيم ±LDLc الانحراف المعياري بعد المعالجة	الفرق بين القيم قبل وبعدالمعالجة قيمة P	متوسط قيم ±HDLc الانحراف المعياري قبل المعالجة	متوسط قيم ±HDLc الانحراف المعياري بعد المعالجة	الفرق بين القيم قبل وبعد المعالجة قيمة P
الجنس	ذكور (14)	96.73±27.59	104.26±25.53	P=0.269	61.064±11.05	56.035±6.56	P=0.025
	إناث (45)	102.24±28.79	101.62±28.3	P=0.87	70.23±15.55	64.79±14.69	P= 0.002
BMI	<16	لا يوجد					
	16-25 (20)	99.62 ±31.18	109.66±30.39	P=0.054	74.6±15.4	66.23±15.78	P=0.005
	25-30 (30)	100.45±27.42	98.75 ±26.4	P=0.735	65.09 ±13.72	60.64 ±13.99	P=0.03

P=0.3	61.8±12.39	63.49±9.39	P=0.165	97.43±23.26	106.79±27.43	(9) >30	
P=0.07	65.14±11.66	69.46±16.44	P=0.38	92.14±23.98	87.89±24.16	(21) 45-35	العمر
P=0.03	65±15.76	69.99±13.49	P=0.42	108.86±27.31	105.09±28.74	(29) 55-45	
P=0.004	49.7±8.2	58.55±8.01	P=0.23	104.46±31.53	117.97±25.49	(9) >55	
P=0.198	59.1±9.89	62.57±13.16	P=0.385	96.22±33.97	103.08±35.07	مدخن (9)	التدخين
P=0.0006	63.36±15.05	69.04±14.48	P=0.45	103.33±26.41	100.55±27.4	غير مدخن (50)	

ومن ملاحظة النتائج الواردة في الجدول نجد أنه لم يكن هناك اختلافات في النتائج مابين الذكور والاناث بالنسبة لمستويات LDLc و HDLc، حيث سببت هذه المستحضرات انخفاضاً هاماً في مستويات HDLc ولم تسبب تبدلاً هاماً في مستويات LDLc عند الجنسين، ولقد وجدنا أن النتائج المتعلقة بمستويات LDLc لم تتغير مع اختلاف قيم BMI، علماً أنه لدى المجموعة التي لديها قيم BMI مابين (16–25) كان هناك ارتفاعاً في مستويات LDLc لكنه لم يكن هام احصائياً (P=0.054)، في حين أظهرت مستحضرات فيتامين د والكالسيوم تأثيراً خافضاً لقيم HDLc في المجموعات التي كانت لديها قيم BMI أقل من 30 كغ/ متر مربع، أما عند المجموعة التي كانت لديها قيم BMI أعلى من 30 كغ/ متر مربع فلم يسبب تناول هذه المستحضرات تبدلات هامة في قيم HDLc، و يمكن تفسير ذلك اعتمادا على بعض الدراسات التي تؤكد أن مستويات الشكل الفعال من فيتامين د – 1,25(OH)D– الدموية تكون أقل عند البدينين بسبب زيادة تراكم فيتامين د في النسيج الشحمي عندهم وتخرب جزء منه فيه. [16]

كذلك وجدنا أن التأثير الخافض لل HDLc كان هاماً عند المجموعات العمرية الأكبر من 45 عاماً، في حين لم يكن كذلك عند المجموعة العمرية مابين 35–45 عاماً، وقد يعزى ذلك الى نقص تأثيرات هرمون الاستروجين الرافع لمستويات HDLc عند الاناث اللاتي يشكلن قسم كبير من مجموعة المرحلة العمرية الأكبر من 45 عاماً، أما عند المجموعات الأصغر فقد ساهم وجود هرمون الاستروجين بتراكيز جيدة في معاكسة تأثير فيتامين د الخافض لمستويات HDLc الدموية، في حين لم يكن لاختلاف المراحل العمرية تأثير على مستويات LDLc الدموية.

ولقد بدا التأثير الخافض لمستحضرات فيتامين د والكالسيوم لمستويات HDLc بشكل واضح وهام احصائياً عند غير المدخنين فقط ولم يظهر ذلك عند المدخنين، وهذا يتوافق مع ما أظهرته بعض الدراسات عن وجود تأثير سلبي للتدخين على مستويات فيتامين د الدموية، حيث قد تسبب المواد الموجودة في دخان السجائر تخرب فيتامين د. [17]

تتوافق نتائج هذه الدراسة فيما يتعلق بالتأثير على مستويات HDLc الدموية مع نتائج الدراسة التي أجراها Zhou JC وزملاؤه في الصين والتي قادت إلى أن إعطاء مستحضرات فيتامين د بجرعة 50000 وحدة دولية مرة في الأسبوع لمدة شهرين سبب حدوث انخفاض هام في مستويات HDLc الدموية ولكن بقيت ضمن الحدود الطبيعية. [15]

كما وأظهرت دراسة في ألمانيا أجراها Jungert A وزملاؤه أن ارتفاع مستويات 25(OH)D الدموية لا يترافق مع ارتفاع مستويات HDLc الدموية عند نساء متقدمات في العمر. [18]

كذلك أكدت الدراسات التي أجريت على حيوانات التجربة أن الفئران التي غيبت لديها مستقبلات فيتامين د، كان معدل التعبير عندها عن الأبوليبوبروتين A والذي يعد المكون الأساسي لجزيء HDL أعلى بالمقارنة مع الفئران الطبيعية. [19]

لكنها تناقضت مع دراسة أخرى أجريت في ايران قادت إلى أن إعطاء مستحضرات فيتامين د لأطفال أصحاء لمدة شهر يرفع مستويات HDLc الدموية بنسبة هامة [10] ، وكذلك مع الدراسة التي أجريت عند مرضى لديهم اعتلال كلوي سكري حيث سبب إعطاء هذه المستحضرات ارتفاع مستويات HDLc الدموية [20].

كذلك أظهرت الدراسة التي أجراهاPatwardhan VG وزملاؤه في الهند أن إعطاء مستحضرات فيتامين د لرجال لديهم عوز في فيتامين د سبب زيادة في مستويات HDLc الدموية بنسبة هامة وارتفاع في مستويات LDLc بنسبة غير هامة. [21]

من جهة أخرى تناقضت نتائج هذه الدراسة فيما يتعلق بالتأثير على مستويات LDLc الدموية مع دراسات أخرى، حيث أظهرت بعضها أن إعطاء هذه المستحضرات قد سبب حدوث زيادة هامة في مستويات LDLc الدموية. [22,23]

ولقد قادت دراسة في إيران تم فيها تحليل نتائج عدة دراسات عن وجود تأثير للمعالجة بمستحضرات فيتامين د على شحوم الدم عند مصابات بالداء السكري الحملي، إلى أن هذه المستحضرات لا تبدي أي تأثير على مستويات HDLc الدموية لكنها قد تخفض مستويات LDLc الدموية . [9]

في حين قادت الدراسة التي أجراها Islam M وزملاؤه و الدراسة التي أجراها Andersen R وزملاؤه إلى نتيجة مفادها أن هذه المستحضرات لفترة قد تصل لمدة عام لا تسبب أي تبدل في صيغة شحوم الدم عند من لديهم عوز في فيتامين د. [12,14]، كذلك لم يسبب إعطاء هذه المستحضرات عند نساء في سن اليأس لمدة 3 أشهر أي تبدل في مستويات شحوم الدم. [24]

هذا وقد أظهرت العديد من الدراسات إلى أن زيادة مستويات الكالسيوم البلازمية والتي قد تكون أحد أسبابها تناول هذه المستحضرات تترافق مع تبدلات سيئة في صيغة شحوم الدم مثل ارتفاع مستويات LDLc الدموية. [25,26]

وعلى الرغم من وجود دراسات سريرية تؤكد أن نقصان مستويات فيتامين د الدموية تترافق مع نقصان في مستويات HDL-c و Apo-A الدموية [27,28]، لكن كان لبعض المراجعات العلمية المتعلقة بهذا التأثير مآخذ على عدد من هذه الدارسات ومنها صغر حجم عينات الدراسة والتباين بالجرعات المستعملة من فيتامين د وفترة الاستعمال [29]، كما أنها تناقضت مع الدراسات المجراة على حيوانات التجربة التي تؤكد أن تغييب التعبير عن مستقبلات فيتامين د يسبب زيادة في التعبير عن Apo-A [19]، وكذلك مع الدراسات في الزجاج التي أكدت أن تطبيق فيتامين د على خلايا كبدية ومعوية يثبط التعبير عن Apo-A في هذه النسج، وبشكل متناسب مع الجرعة. [30]

أما عن آليات التأثير المحتملة لفيتامين د على مستويات LDLc الدموية، فلقد كان هناك بعض الدراسات التي حاولت التقصي عن ذلك، ولكنها كانت تحاول تفسير وجود علاقة بين عوز فيتامين د وانخفاض مستويات LDLc، والتي عزت ذلك ربما الى كون أن السكوالين الذي هو طليعة للكولسترول ولفيتامين د، يتحول الى فيتامين د عند التعرض الجيد لأشعة الشمس، أما في حال غياب ذلك فهو يتحول لكولسترول داخل الخلية، وهي لا تفسر وجود دور مباشر لفيتامين د على استقلاب الكولسترول. [31]

في حين أظهرت دراسة أخرى أن ارتباط فيتامين د بمستقبلاته يمكن أن يثبط فعالية الأنزيمات التي تساهم في تحول الكولسترول إلى أحماض صفراوية وبالتالي زيادة كمية الكولسترول التي تدخل في تشكيل جزيئات VLDL وبالتالي LDL [32, 33]، في حين أظهرت دراسة أخرى العكس تماماً وأن تفعيل مستقبلات فيتامين د يعزز فعالية الأنزيمات التي تساهم في تحول الكولسترول إلى أحماض صفراوية. [34]

ومايزال الجدل قائماً عن دور فيتامين د في استقلاب شحوم الدم وبالتالي التأثير على صيغة شحوم الدم، و هذا الجدل يستمر مع استمرار التناقض في نتائج الدراسات سواء على الخلايا المعزولة أو على حيوانات التجربة أو الدراسات السريرية، وهذا يقودنا لسؤال هام؟ لماذا هذا التناقض؟

قد يعزى ذلك بشكل أساسي لتعدد العوامل المؤثرة على استقلاب الشحوم خاصة عند إجراء الدراسات السريرية، والحاجة للبحث بشكل أكبر عن التأثيرات المحتملة لفيتامين د على خطوات أخرى في اصطناع واستقلاب البروتينات الشحمية.

الاستنتاجات والتوصيات:

نستنتج من هذه الدراسة أن تناول مستحضرات فيتامين د والكالسيوم قد يكون له تأثيرات على صيغة شحوم الدم، هذه التأثيرات قد تكون سلبية خاصة عند النساء ماحول سن اليأس والأشخاص الذين لديهم قيم BMI مابين (16–25)، ولكنها تحتاج الى المزيد من المتابعة، سيما وأن التأثير السلبي على مستويات HDLc لم يكن خطيراً لأن الانخفاض الذي حصل لم يتجاوز القيم الطبيعية والارتفاع في مستويات LDLc لم يكن هام احصائياً.

ونوصي جميع الأطباء الذين يصفون هذه المستحضرات بتوصية المرضى بإجراء تحاليل لصيغة شحوم الدم بشكل دوري طيلة فترة المعالجة، لأن ذلك من جهة يغني هذا البحث ومن جهة أخرى يساهم في مراقبة وجود أي تبدلات قد تسبب خطورة عند المعالجين بهذه المستحضرات، كذلك نوصي بعدم تناول هذه المستحضرات بشكل عشوائي أو وصفها من الصيدليات دون استشارة الطبيب.

المراجع:

1- EMELIA, J. B., et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation U.S.A , Vol. 135, N° 10, 2017, 1-9.

2- BRUNTON, L.L., et al. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed, McGraw-Hill Companies, China, 2011, 972-1005.

3- GUYTON,A.C., HALL, E.J. *Text book of medical physiology*. 11th ed , Elsevier Inc, Philadelphia, 2006, 978-995.

4- KATZUNG,G.B. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th ed, McGraw-Hill Companies, U.S.A , 2012, 619-635.

5- KIM, D.H., SAGAR, S. S., ADAMS,S.A., WHELLAN, D.J. *Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases*. Am J Cardiol U.S.A, , Vol. 102, N° 11, 2008,1540-1544.

6- BIRKEN, S.C., ANDERSON, L.N., et al. *Association between Vitamin D and Circulating Lipids in Early Childhood*. PLoS ONE U.S.A , Vol. 10, N° 7, 201,1-10.

7- SUN, X., CAO,Z.B., et al. *Associations between the Serum 25(OH)D Concentration and Lipid Profiles in Japanese Men.* Journal Of Atherosclerosis And Thrombosis, Switzerland . Vol .22, N° 4, 2015, 355-362.

8- SCHNATZ, P.F., JIANG, X., VILA-WRIGHT, S., ARAGAKI, A.K., et al. *Calcium/vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative calcium/vitamin D randomized trial*. Menopause U.S.A. Vol .21, N° 8, 2014, 823-833.

9- AKABRI, M., MOSAZADEH, M., LANKARANI, K. B., TABRIZI, R., et al. *The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Horm Metab Res Iran. Vol .49, N° 9, 2017,647-653.

10- TAVAKOLI , F., NAMAKIN, K., ZARDAST, M., et al. *Vitamin D Supplementation and High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Study in Healthy School Children.* Iran J Pediatr Iran. Vol .26, N° 4, 2016,987-994.

11- NAGPAL, J., PANDE, J. N., BHARTIA, A. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men* . Diabet Med England, Vol .26, N° 1, 2009, 19-27.

12- ISLAM, M. Z., SHAMIM, A. A., AKHTARUZZAMAN, M., et a. *Effect of vitamin D, calcium and multiple micronutrients supplementation on lipid profile in pre-menopausal Bangladeshi garment factory workers with hypovitaminosis D*. Journal Of Health, Population, And Nutrition Bangladesh. Vol. 32, N° 4, 2015, 687-695.

13- WANG, H., XIA, N., YANG, Y., et al. *Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Lipids Health Dis England. Vol. 11, N°42, 2012, 1-9.

14- ANDERSEN, R., BROT, C., MEJBORN, H., et al. *Vitamin D supplementation does not affect serum lipids and lipoproteins in Pakistani immigrants*. Eur J Clin Nutr England, Vol. 63, N° 9, 2009, 1150- 1153.

15- ZHOU, J. C., ZHU, Y. M., GUO, P., et al. *Serum 25(OH)D and lipid levels in Chinese obese and normal weight males before and after oral vitamin D supplementation.* Biomed Environ Sci Netherlands , Vol. 26, N° 10, 2013, 801-807.

16- SIMON, A. *Vitamin D and obesity.* Nutrients Switzerland . Vol. 5, N° 3, 2013 , 949–956.

17- JIANG , C. Q., et al. *Smoking and serum vitamin D in older Chinese people: cross-sectional analysis based on the Guangzhou Biobank Cohort Study.* BMJ. Vol.6, N° 6, 2016, 1-5.

18- JUNGERT, A., ROTH, H. J., NEUHAUSER-BERTHOLD, M. *Associations of serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone with serum lipids differ by sex and vitamin D status*. Public health nutrition England .Vol. 18, N° 9, 2015, 1684-1691.

19- WANG, J., KEISALA, T., SOLAKIYI, T., et al. serum cholesterol and expression of apo AI, LXRb, and SREBP2 in vitamin D receptor knockout mice. J Steroid Biochem Mol Biol England .Vol 113, N° 3, 2009, 222-226.

20- LIYANAGE, C. G., LEKAMWASAM, S., WEERARTHNA, P. T., et al. *Effects of high-dose parenteral vitamin D therapy on lipid profile and blood pressure in patients with diabetic nephropathy: A randomized double-blind clinical trial*. Diabetes Metab Syndr Netherlands. Vol. 11, N°2, 2017, 767-770.

21- PATWARDHAN, V. G., MUGHAL, Z. M. *Randomized Control Trial Assessing Impact of Increased Sunlight Exposure versus Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Indian Vitamin D Deficient Men.* Indian J Endocrinol Metab India. Vol 21, N°3, 2017, 393-398.

22- ZITTERMANN, A., FRISCH, S., BERTHOLD, H. K., et al. *Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers*. *The American Journal of Clinical Nutrition* USA, Vol. 89, , N° 5, 2009, 1321–1327.

23- PONDA, P. M., DOWD, K., FINKIESTEIN, D., et al. *The Short-Term Effects of Vitamin D Repletion on CholesterolA Randomized, Placebo-Controlled Trial*. Arterioscler Thromb Vasc Biol USA. Vol.32, N° 10 , 2012, 2510-2515.

24- GANNAGE-YARED, M. H., AZOURY, M., MANSOUR, I., et al. *Effects of a short-term calcium and vitamin D treatment on serum cytokines, bone markers, insulin and lipid concentrations in healthy post-menopausal women.* J Endocrinol Investig Italy . Vol.26, N°8, 2003, 748–753.

25- KARANDISH, M., SHOCKRAVI, S., JALALI, M. T., et al. *Effect of calcium supplementation on lipid profile in overweight or obese Iranian women: a double-blind randomized clinical trial.* Eur J Clin Nutr England. Vol.63, N°2, 2009, 268–272.

26- GALLO, L., FANIELLO, M. C., CANINO, G., et al. *Serum Calcium Increase Correlates With Worsening of Lipid Profile: An Observational Study on a Large Cohort From South Italy*. Medicine (Baltimore) U.S.A. Vol.95, N°8, 2016,1-5.

27- JOHN, W. G., NOONAN, K., et al. *Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein A-I but not with fasting lipids in British Bangladeshis.* Am. J. Clin. Nutr. USA, Vol.82, N°3, 2005, 517- 522.

28- JAYDIP, R. C., MRIDULA, R. K., et al. *Deficiency of 25-Hydroxyvitamin D and Dyslipidemia in Indian Subjects.* Journal of Lipid India, Vol.2013, 2013, 1-7.

29- HAAS, M., MOORADIAN, A. *What evidence is there for the role of vitamin D and apoA-1 in atheroprotection?* Clin. Lipidol USA, Vol.7, N°3, 2012, 255–257.

30- WEHMEIER, K., BEERS, A., HAAS, M. J., et al. *Inhibition of apolipoprotein A-I gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3.* Biochim. Biophys Acta Netherlands. Vol.1737, N°1, 2005, 16-26.

31- GRIMES, D. S., HINDLE, E., DYER, T. *Sunlight, cholesterol and coronary heart disease*. Monthly Journal of the Association of Physicians England. Vol.89, N°8, 1996, 579–589.

32- JIANG,W., MIYAMOTO, T., KAKIZAWA, T., et al. *Inhibition of LXRalpha signaling by vitamin D receptor: possible role of VDR in bile acid synthesis*. Biochem Biophys Res Commun USA. Vol.351, N°1, 2006, 176-184.

33- HONJO, Y., SASAKI, S., KOBAYASHI, Y., et al. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 and its receptor inhibit the chenodeoxycholic acid-dependent transactivation by farnesoid X receptor*. J Endocrinol England. Vol.188, N°3, 2006, 635-643.

34- CHOW, E. C., MAGOMEDOVA, L., QUACH, H. P., DURK, M. R., et al. *Vitamin D receptor activation down-regulates the small heterodimer partner and increases CYP7A1 to lower cholesterol*. Gastroenterology USA. Vol.146, N°4, 2014, 1048−1059 .