مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (41) العدد (1) 2019
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (41) No. (1) 2019

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

Dr. Rana Makhous*

(Received 6 / 8 / 2018. Accepted 27 / 2 / 2019)

□ ABSTRACT □

A lot of studies have shown that low blood levels of vitamin D have been associated with an increase in blood levels of triglycerides, however studies about effect of supplements of vitamin D gave divergent results. This study aimed to investigate the effect of vitamin D and calcium supplements on blood triglycerides levels.

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 blood values of triglycerides 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 triglyceride before treatment were (130.54 ±44.13) mg/dl, and after two months of treatment were (147.54±74.72) mg/dl, and the difference was significant. This difference was especially significant in females and nonsmokers. In ten volunteers there was an increase in the plasma levels of triglycerides more than 200 mg/ dl (17 %). We advise to measure blood triglycerides levels during treatment with these supplements depending on the changes that observed in this study.

Keywords: Vitamin D3, calcium, triglycerides.

*Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.
Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Al Andalus University, Al-Qadmous, Syria.
E-Mail: ranamakhous@gmail.com

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (41) العدد (1) 2019
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (41) No. (1) 2019

دراسة تأثير المعالجة بمستحضرات فيتامين د والكالسيوم على مستويات الشحوم الثلاثية الدموية

د. رنا ماخوس*

(تاريخ الإيداع 6 / 8 / 2018. قُبِل للنشر في 27 / 2 /2019)

□ ملخّص □

هناك عدة دراسات تؤكد أن انخفاض مستويات فيتامين د الدموية يترافق مع ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية الدموية، لكن نتائج الدراسات عن تأثير تناول مستحضرات فيتامين د على هذا المعلم كانت متناقضة، لذلك كان الهدف من هذه الدراسة التحري عن وجود تأثير لتناول المستحضرات الحاوية على فيتامين د والكالسيوم على مستويات الشحوم الثلاثية الدموية.

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 الشحوم الثلاثية الدموية باستخدام عتيدة 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 إحصائياً باستعمال اختبار T-Student عند مستوى دلالة 5%. كان متوسط قيم الشحوم الثلاثية البلاسمية عند عينة الدراسة قبل المعالجة (44.13± 130.54) ملغ/دل وبعد المعالجة بشهرين أصبحت (74.72±147.54) ملغ/دل، ولقد كان الفرق هام إحصائيا ($p< 0.05$)، هذا وقد كان ذلك بارزاً عند الإناث وغير المدخنين بشكل واضح، كما وحدث ارتفاع بقيم هذا المعلم الى مستويات أعلى من 200 ملغ/ دل عند 10 متطوعين (17%). نوصي بمراقبة مستويات الشحوم الثلاثية الدموية أثناء المعالجة بهذه المستحضرات نتيجة التغيرات الملاحظة وفق هذه الدراسة.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د3، الكالسيوم، الشحوم الثلاثية.

* مدرسة- قسم علم تأثير الأدوية والسموم- كلية الصيدلة- جامعة تشرين - اللاذقية- سورية
مدرسة- قسم علم تأثير الأدوية والسموم- كلية الصيدلة- جامعة الأندلس - القدموس- سورية
البريد الالكتروني: ranamakhous@gmail.com

مقدمة:

على الرغم من التركيز المستمر على خطورة ارتفاع مستويات كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة low density lipoprotein cholesterol (LDL–C)، كون أن ذلك يؤهب بقوة لحدوث الأمراض القلبية الوعائية، إلا أن هناك العديد من الدراسات التي تؤكد أن ارتفاع الشحوم الثلاثية triglycerides (TG) في الدم من عوامل الخطورة الهامة لهذه الأمراض من خلال ارتباط زيادة تراكيزها الدموية مع زيادة معدلات حدوث التصلب العصيدي [1,2].

هذا وتعد الدقائق الكيلوسية والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً very low density lipoprotein (VLDL)، أغنى البروتينات الشحمية بالشحوم الثلاثية [3]، ولقد أكدت بعض الدراسات أن هذه البروتينات الشحمية الجائلة في الدوران تترسب بسهولة على جدر الأوعية الدموية وتسبب أذية في البطانة الوعائية وربما تدخل إلى الفضاء تحت البطاني الوعائي وتساهم في جذب الوحيدات وبالتالي تساهم في تشكل الخلايا الرغوية، كذلك هي تساهم في ترقي التصلب العصيدي من خلال تحفيزها لتحرر عدد من السيتوكينات الالتهابية [4].

يضاف الى ذلك فإن زيادة مستويات TG الدموية من العوامل المؤهبة لحدوث التهاب البنكرياس [3].

يتم تصنيف مستويات الشحوم الثلاثية الدموية كالتالي [5] :

طبيعية: < 150 ملغ/ دل.

القيم الحدية العليا: 150–199 ملغ/ دل.

عالية: 200–499 ملغ/ دل.

عالية جداً > 500 ملغ/ دل.

تستخدم المستحضرات الدوائية الحاوية على الكالسيوم وفيتامين د بشكل أساسي لمعالجة ترقق العظام والوقاية منه، وفي الآونة الأخيرة أظهرت العديد من الدراسات فعالية فيتامين د في معالجة أمراض أخرى غير متعلقة بالنسيج العظمي (ارتفاع ضغط الدم والوقاية من بعض السرطانات والعديد من أمراض المناعة الذاتية والربو والاكتئاب) [6]، مما أدى الى زيادة استعمال هذه المستحضرات بشكل كبير.

من جهة أخرى أظهرت العديد من الدراسات السريرية وجود ارتباط بين مستويات فيتامين د الدموية وصيغة شحوم الدم والعديد منها رجح أن نقصان مستوياته تترافق مع ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية الدموية [7,8,9].

وبشكل مناقض هناك دراسة أخرى أكدت أن زيادة مستويات فيتامين د الدموية تترافق مع زيادة في مستويات الشحوم الثلاثية الدموية عند الإناث [10].

هذا وقد أجريت عدة دراسات للتحقق من تأثير المعالجة بالمستحضرات الحاوية على فيتامين د على مستويات الشحوم الثلاثية الدموية، ولقد أظهرت بمعظمها أن المعالجة بهذه المستحضرات تسبب انخفاضاً في مستويات TG الدموية عند أصحاء أو من لديهم متلازمة استقلابية [11و12]، لكن أظهرت دراسات أخرى أنها لا تسبب أي تبدل في مستوياتها عند الأصحاء ظاهرياً [13, 14]، وقليلة جداً الدراسات التي أظهرت أنها تسبب زيادة في مستوياتها الدموية [15].

هذا التناقض في النتائج دفعنا لإجراء هذا البحث للتقصي عن تأثير هذه المستحضرات على هذا المعلم، سيما وأنها من المستحضرات شائعة الاستعمال سواء علاجياً أو وقائياً لتحسين وظيفة النسيج العظمي.

أهمية البحث وأهدافه:

من الضروري التقصي المستمر عن العوامل التي تؤثر على صيغة شحوم الدم بما فيها الشحوم الثلاثية، سيما وأن لارتفاع هذا المعلم دوراً بارزاً في حدوث الأمراض القلبية الوعائية والتهاب البنكرياس، ونظراً للترويج الهائل لتناول مستحضرات فيتامين د، كان من الضروري التحري عن تأثير تناول مستحضرات فيتامين د على هذا المعلم سواء إيجاباً أو سلباً ليشكل ذلك الهدف الأساسي لهذا البحث.

طرائق البحث ومواده:

تم إجراء البحث لدى 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 إناث، 14 ذكور) .

تم سحب دم وريدي على أنابيب اختبار تحوي ليثيوم هيبارين (LH) 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 الشحوم الثلاثية في الدم عند المرضى وذلك قبل البدء بالمعالجة وبعدها بشهرين(أجريت كذلك معايرة لمعايير أخرى خاصة بصيغة شحوم الدم تم نشر نتائجها في مقال آخر[16])، وتم إجراء التحاليل باستخدام عتيدة معايرة لل TG من شركة (Bio Systems) باستعمال أجهزة التحليل الآلي التي تعتمد طرائق المعايرة الأنزيمية 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 العتيدة: 0–150 ملغ/ دل.

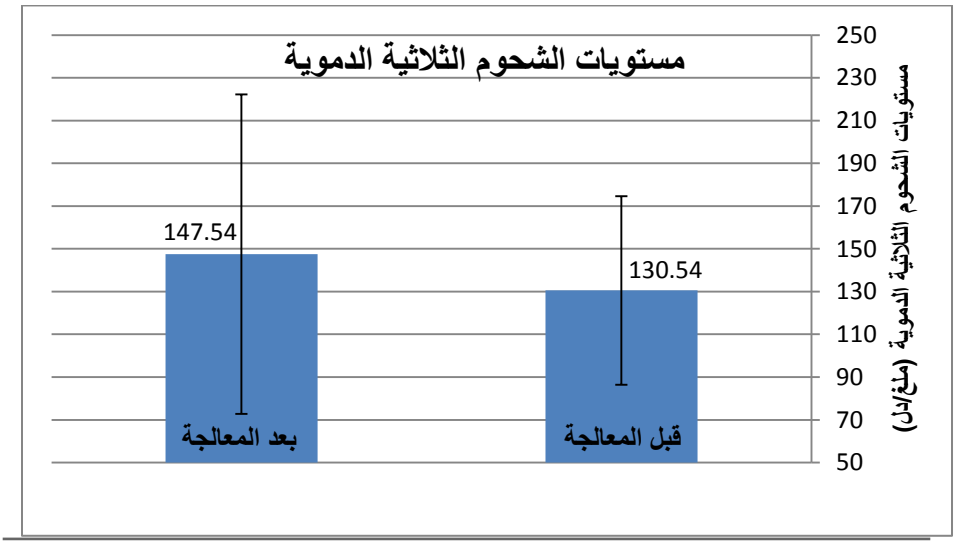
تم تطبيق اختبار T–Student عند مستوى دلالة 5% للتحقق من وجود فروق جوهرية في القيم قبل وبعد المعالجة.

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

النتائج والمناقشة:

كان متوسط قيم الشحوم الثلاثية الدموية عند مرضى عينة الدراسة قبل المعالجة (44.13 ± 130.54) ملغ/ دل، وبعد المعالجة بشهرين أصبحت (74.73±147.54) ملغ/ دل، حيث ازدادت بنسبة 13%، ولقد كان الفرق هام إحصائياً (P< 0.05)، (الشكل 1).

ومن الجدير بالذكر أن هناك نسبة من المرضى كانت لديهم قيم الشحوم الثلاثية ضمن السويات الطبيعية وارتفعت بعد المعالجة بشكل أكثر وضوحاً وأصبحت القيم ضمن المستويات الحدية العليا (150–199 ملغ/دل)، وعند البعض الآخر ارتفعت الى قيم مرتفعة مرضية > 200 ملغ/ دل خاصة عند من كانت القيم الأساسية ضمن المستويات الحدية العليا، الجدول (1).



الشكل (1): متوسط ارتفاع الشحوم الثلاثية الدموية قبل وبعد المعالجة

الجدول (1): ارتفاع قيم الشحوم الثلاثية الدموية البارز عند بعض المرضى قبل وبعد المعالجة

قيمة الشحوم الثلاثية الدموية قبل المعالجة (ملغ/دل)	قيمة الشحوم الثلاثية الدموية بعد المعالجة (ملغ/دل)
190	364
114	192
119	220
185	379
130	393
156	223
130	179
99	166

هذا ويظهر الجدول (2) النتائج وفق تقسيمات عينة الدراسة حسب الجنس والعمر ومنسب كتلة الجسم والتدخين .

الجدول 2: (النتائج حسب العمر ومنسب كتلة الجسم والجنس والتدخين)

		متوسط قيم TG± الانحراف المعياري قبل المعالجة	متوسط قيم TG± الانحراف المعياري بعد المعالجة	الفرق بين القيم قبل وبعد المعالجة قيمة P
الجنس	ذكور (14)	129.42±40.71	145.07±86.61	P=0.46
	إناث (45)	130.88±45.56	148.31±71.87	P=0.023
BMI (كغ/ م^2)	<16 لا يوجد	–	–	–
	16–25 (20)	113.7 ±42.11	131.95±85.28	P=0.26
	25–30 (30)	141.65±45.23	158±73.23	P=0.11
	>30 (9)	137.37±40.09	147.25±62.19	P=0.45
العمر (عاماً)	35–45 (21)	122.24±42.42	140.33±93.48	P=0.27
	45–55 (29)	128.55±43.26	140.28±53.19	P=0.08
	>55 (9)	156.33±46.08	187.78±81.16	P=0.23
التدخين	مدخن (9)	130.89±45.95	152.78±93.94	P=0.4
	غير مدخن (50)	130.48±44.27	146.6±71.85	P=0.04

وإن هذه النتيجة تشير إلى وجود تأثير واضح لهذه المستحضرات على هذا المعلم والذي يعد من عوامل الخطورة القلبية الوعائية الهامة.

لا تتوافق نتائج بحثنا هذا مع بعض الدراسات، حيث أظهرت إحدى الدراسات التي تم فيها إعطاء هذه المستحضرات لفترة 84 يوماً لمرضى مصابين بالداء السكري ولديهم عوز في فيتامين د أن هذه المستحضرات لم تسبب أي تبدل في مستويات الشحوم الثلاثية الدموية [17]. كذلك أثبتت دراسات أخرى أنها لا تسبب أي تبدل في صيغة شحوم الدم عند بالغين لديهم عوز في فيتامين د [18]، كذلك لم تسبب تبدل في مستوياتها عند ذكور أصحاء ظاهرياً لديهم بدانة مركزية [19]، في حين سبب إعطاء هذه المستحضرات في دراسة أخرى حدوث انخفاض هام في مستويات TG الدموية عند نساء يافعات ونساء في سن اليأس [20 ,11]، وفي دراسة أخرى تم فيها إعطاء هذه المستحضرات لمرضى المتلازمة الاستقلابية سببت أيضاً انخفاضاً في مستويات TG الدموية [12].

هذا وقد أثبتت دراسة أجريت في ايران أن إعطاء المستحضرات الحاوية على فيتامين د فقط أو تلك الحاوية على فيتامين د بالمشاركة مع الكالسيوم لجنود أصحاء ظاهرياً لديهم زيادة في الوزن لمدة 6 أسابيع سبب حدوث انخفاض في

مستويات الشحوم الثلاثية الدموية لكن بنسبة غير هامة، في حين سبب إعطاء المستحضرات الحاوية على الكالسيوم فقط حدوث انخفاض في مستويات الشحوم الثلاثية الدموية بنسبة هامة [21].

إن دراستنا هذه تتوافق نسبياً مع الدراسة السريرية التي أجريت على طلاب المدارس في كندا والتي أكدت أن زيادة مستويات فيتامين د تتناسب مع زيادة في مستويات TG الدموية عند الإناث فقط [10].

هذا وقد أكدت دراسة حديثة جداً أن تناول مستحضرات حاوية على فيتامين د بجرعة 2800 وحدة دولية يومياً لمدة شهرين يسبب ارتفاعاً هاماً في مستويات شحوم الدم الثلاثية [15].

يمكن تفسير نتائج بحثنا اعتمادا على الدراسات الحديثة عن تأثير تطبيق فيتامين د على خلايا شحمية معزولة، حيث أكدت الدراسة التي أجراها Chang E وزملاؤه أن تطبيق تراكيز متعددة من الشكل الفعال لفيتامين د على خلايا شحمية 3T3-L1 سبب نقصاً في تراكم الدسم في هذه الخلايا وحفز انحلال الدسم، وزاد التعبير الجيني عن الجينات المشمولة في تفاعلات الأكسدة بيتا [22]، وقد يسبب ذلك زيادة كمية الأحماض الدسمة الواردة للكبد وبالتالي زيادة انتاج VLDL، لكن لا يمكن تأكيد ذلك كون أن فيتامين د ربما يعزز أكسدة الأحماض الدسمة.

أما فيما يتعلق بتأثير الكالسيوم فهناك دراسات تؤكد أنه فقط عند تناول الكالسيوم بجرعة عالية فإن ذلك يسبب زيادة انحلال الدسم لكن مع زيادة أكسدة الأحماض الدسمة [23]، وبالتالي فإنه لا يوجد تفسير دقيق حتى الآن لعلاقة إعطاء هذه المستحضرات مع زيادة مستويات الشحوم الثلاثية اعتماداً على تأثيراتها على النسيج الشحمي.

كذلك هذا يتوافق مع الدراسة التي أجراها chwetz V وزملاؤه التي أكد فيها أن إعطاء مستحضرات فيتامين د يسبب زيادة في مستويات الصميم البروتيني Apo B الذي يعد المكون الأساسي للدقائق الكيلوسية والبروتينات الشحمية الأخرى الحاملة للشحوم الثلاثية مثل VLDL [15]، أي يمكن لهذه المستحضرات أن تزيد من إنتاج البروتينات الشحمية الحاملة للشحوم الثلاثية وبالتالي تساهم في زيادة مستوياتها.

لاحظنا في هذه الدراسة أن التأثير الرافع للشحوم الثلاثية اختلف باختلاف الجنس حيث كان هاماً عند الإناث ولم يكن كذلك عند الذكور، وقد يعزى ذلك لتأثير هرمون الاستروجن الرافع لمستويات الشحوم الثلاثية والذي قد يكون ساهم في ظهور هذا التأثير بشكل أوضح لدى النساء [24]، هذا وقد أظهرت إحدى الدراسات أن إعطاء مشتقات فيتامين د مع مركبات الاستروجن يسبب ارتفاعاً في مستويات الشحوم الثلاثية الدموية أكثر بالمقارنة مع إعطاء مشتقات فيتامين د لوحدها [25] .

أما بالنسبة للعمر والوزن فلم يكن هناك أي تأثير واضح لدى أي مجموعة فرعية حسب التقسيمات الواضحة في الجدول (2)، وقد يكون سبب عدم ظهور التأثير هنا هو صغر حجم العينة لدى تقسيم مجموعة الدراسة لعينات أصغر.

ولقد لاحظنا ظهور التأثير الرافع للشحوم الثلاثية لهذه المستحضرات لدى غير المدخنين وغيابه لدى المدخنين، وهنا يمكن أن يعزى ذلك إما إلى صغر حجم العينة لدى المدخنين، حيث كانت نسبة المتطوعين المدخنين قليلة (تسعة متطوعين فقط)، أو يمكن أن يفسر ذلك بالاعتماد على دراسات سابقة تؤكد أن التدخين من العوامل المساهمة في إلغاء تأثيرات فيتامين د وبالتالي إنقاص احتمال حدوث هذه التأثيرات الرافعة لمستويات الشحوم الثلاثية في الدم [26]، علماً أن العديد من الدراسات تؤكد أن التدخين يساهم في زيادة خطورة الأمراض القلبية الوعائية من خلال تأثيراته على صيغة شحوم الدم، حيث أكدت بعض الدراسات أنه يعد من عوامل الخطورة لارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية الدموية [27,28]، وهذا يجعل تفسير السبب عند المقارنة بين المدخنين وغير المدخنين غير واضح وقد يعزى لحجم العينة الصغير لدى المدخنين.

وأخيراً فيما يتعلق عن آلية تأثير هذه المستحضرات على مستويات الشحوم الثلاثية، فيمكننا القول أن هناك دراسات غير كافية عن ذلك، ويمكننا فقط تفسير هذا النتائج بالاعتماد على الدراسة التي أجراها chwetz V وزملاؤه والتي قادت إلى أن إعطاء مستحضرات فيتامين د يسبب زيادة في مستويات الصميم البروتيني B [15]، وهو التفسير الوحيد الذي يمكن الاعتماد إليه لتعليل نتائج دراستنا هذه.

الاستنتاجات والتوصيات:

نستنتج من هذه الدراسة أن تناول مستحضرات فيتامين د والكالسيوم يسبب زيادة مستويات شحوم الدم الثلاثية، هذه الزيادة تبدو واضحة عند النساء وعند غير المدخنين، ومن الجدير بالذكر هو حدوث ارتفاع في مستويات هذا المعلم إلى قيم عالية عند بعض المتطوعين قد تشكل عامل خطورة هام لحدوث الأمراض القلبية الوعائية.

ولذلك فإنه من الضروري أن يتم تسليط الضوء على نتائج هذه الدراسة من قبل مراكز الرعاية الطبية كي يتم توصية المرضى بإجراء مراقبة لمستويات الشحوم الثلاثية الدموية خلال المعالجة بهذه المستحضرات خاصة عند من لديهم ارتفاعاً خفيفاً في مستوياتها، من أجل تفادي حدوث أي مشكلة صحية لديهم.

المراجع:

1- THOMSEN, M., VARBO, A., TYBJAERG-HANSEN, A., et al. *Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study*. Clin Chem. Vol. 60, N°.5 , 2014, 737–746.

2- DO, R., WILLER, C. J., SCHMIDT, E. M., SENGUPTA, S., GAO, C., PELOSO, G. M., et al. *Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease.* Nat Genet. Vol. 45, N°.11, 2013, 1345–1352.

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

4- PENG, J., LUO, F., RUAN, G., et al. *Hypertriglyceridemia and atherosclerosis*. Lipids Health Dis. Vol. 16, N°.233 , 2017, 1-12.

5- JACOBSON, A. T., ITO, K. M., MAKI, C. K. , *National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia:Part 1—Full Report.* Journal of Clinical Lipidology, Vol. 9, N°. 2, 2015, 129-169.

6- - BIKLE,D.D. *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications.* Chemistry and Biology. Vol. 21, N°. 3, 2014, 319-329.

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. Vol .22, N°. 4, 2015, 355-362.

8- BIRKEN, C.S., LEBOVIC, G, ANDERSON, L.N., et al. *Association between Vitamin D and Circulating Lipids in Early Childhood*. PLoS One , Vol. 10, N°. 7, 2015,1-10.

9- WANG, Y., SI, S., LIU, J., WANG, Z., et al. *The Associations of Serum Lipids with Vitamin D Status.* PLoS One, Vol. 11, N°.10 , 2016, 1-13.

10- DELVIN, E. E., LAMBERT, M., *et al***.** *Vitamin D Status Is Modestly Associated with Glycemia and Indicators of Lipid Metabolism in French-Canadian Children and Adolescents. J.* Nutr. Vol. 140, N°. 5, 2010, 987-991.

11- 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. Vol .21, N°. 8, 2014, 823-833.

12- SALEKZAMANI, S., MEHRALIZADEH, H., GHEZEL, A., et al. *Effect of high-dose vitamin D supplementation on cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled double-blind clinical trial.* J Endocrinol Invest. Vol. 39, N°. 11, 2016, 1303-1313.

13- 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 , Vol. 26, N° .10, 2013, 801-807.

14- MOGHASSEMI, S., MARJANI, A. *The effect of short-term vitamin D supplementation on lipid profile and blood pressure in post-menopausal women: A randomized controlled trial*. Iran J Nurs Midwifery Res. Vol. 19, N°. 5, 2014, 517-521.

15- SCHWETZ, V., SCHARNAGL, H., TRUMMER, C., STOJAKOVIC, T., et al. *Vitamin D supplementation and lipoprotein metabolism: A randomized controlled trial.* J Clin Lipidol. Vol. 12, N°.3, 2018, 588-596.

16- رنا ماخوس. *دراسة تأثير المعالجة بمستحضرات فيتامين د والكالسيوم على مستويات LDLc وHDLc الدموية*. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية، المجلد 40 ،العدد الثالث، 2018.

17- RAMIRO- LOZANO, J, M., CLAVO-ROMERO, J, M. *Effects on lipid profile of supplementation with vitamin D in type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency* . Ther Adv Endocrinol Metab. Vol .6, N°. 6, 2015, 245-248.

18- 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. Vol.32, N°. 10 , 2012, 2510-2515.

19- 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.

20- ISLAM, M. Z., SHAMIM, A. A., AKHTARUZZAMAN, M., et al. *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 . Vol. 32, N°. 4, 2015, 687-695.

21- TOFANGCHIHA, S., DORMANESH, B., REZAIE, P. *Evaluating the Effects of Supplementation with Calcium, Vitamin D, or Their Combination on Lipid Profile and Body Weight in Overweight Military Personnel* **.** Ann Mil Health Sci Res, Vol .15, N°. 3, 2017, 1-6.

22- CHANG, E., KIM, Y. *Vitamin D decreases adipocyte lipid storage and increases NAD-SIRT1 pathway in 3T3-L1 adipocytes*. **.** Nutrition. Vol. 32, N°. 6, 2016, 702-708.

23- MELANSON, E, L., SHARP, T, A., DONAHOO, W,T., GRUNWALD, G, K. *Relation between calcium intake and fat oxidation in adult humans*. J. Obes. Relat. Metab. Disord. Vol. 27, N°.2, 2003, 196–203.

24- KATZUNG,G.B. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th ed, McGraw-Hill Companies, U.S.A , 2012, 715-743.

25- SAI, A. J., GALLAGHER, J, C., FANG, X. *Effect of hormone therapy and calcitriol on serum lipid profile in postmenopausal elderly women: association with estrogen receptor alpha gynotypes.* Menopause. Vol .18, N°. 10, 2011,1101–1112.

26- 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.

27- ZHANG, A., et al. *A Study on the Factors Influencing Triglyceride Levels among Adults in Northeast China*. Scientific Reports. Vol. 8, N°. 6388, 2018, 1-7.

28- AL- KHALIFA, I,I., MOHAMMAD, M, S., ALI, M, Z., et al. . *Cigarette Smoking as a Relative Risk Factor for Metabolic Syndrome.* Journal of Endocrinology and Metabolism. Vol. 6, N°. 6, 2016, 178-182.