الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole normale supérieure d'Enseignement technologique المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي بسكيكدة

Département des Sciences Naturelles قسم: العلوم الطبيعية

Mémoire de fin d'étude
مـذكـــــرة التخرج

مـن إعــداد:
روميساء بوجفجوف
أماني بوناب

En vue de l'obtention du diplôme : Professeur d'Enseignement Secondaire
لنيل شهادة: أستاذ التعليم الثانوي

Thème
الموضوع

تأثير فيتامين د على أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية

تحت إشراف الأستاذة: سميرة بودبوز.

Promotion Juin *2025* دفعة جوان

إهداء أماني

الحمد لله الواهب المنان الحمد لله الذي إذا أعطى أدهش وإذا رزق أغنى وإذا كلف أعان، الحمد لله على فضله وعظيم كرمه، والصلاة والسلام على سيد الخلق سيدنا محمد صل الله عليه وسلم تسليمًا كثيرًا

أهدي ثمرة هذا الجهد:

إلى سندي الأول، والنبض الذي رافق كل خطوة، إلى من تحملت العناء بصبر ودفعتني إلى الأمام بدعواتها الصادقة وتضحياتها اللامحدودة **أمي الحبيبة**.

إلى الذي أحمل اسمه بافتخار واعتزاز سندي الذي لا يميل، إلى من علمني مبادئ الحياة وكان إيمانه بي نورًا رافق خطواتي نحو هذا الإنجاز **أبي الغالي**.

إلى توأم روحي، صديقتي وخليلتي وحبيبتي أختي إيناس.

إلى التي لم تدخر جهدا في الإشراف والمتابعة، إلى من رافقتنا بتفان وحرص في جميع مراحل العمل **أستاذتنا بودبوز سميرة**.

إلى من غرس في نفسي اليقين بقدرتي على العطاء، فكان حضوره الأكاديمي والنفسي دافعًا في هذه الرحلة، وثقته حافزًا لمزيد من السعي والاجتهاد **أستاذي بلبكاي**.

إلى هاروني وسندي، من تقاسمت معي كل تفاصيل إعداد هذه المذكرة، فكانت حاضرة في التعب قبل النجاح **رفيقتي روميساء بوجفجوف**.

إلى عائلتي الثانية، رفيقات الدرب ومن تقاسمت معهن التحديات والنجاحات، لكل لحظة صدق جمعتنا على طريق العلم **إلى بنات دفعتي**.

إلى كل واحد كان له أثر ولو بكلمة، دعوة أو دعم خفي، وإن غاب اسمه عن هذه الكلمات

شكرا لكم جميعًا.

إهداء روميساء

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمدُ لله ربِّ العالمين الذي بنعمته تتمُّ الصالحات، وبفضله يُفتح أبواب العلم والحكمة، الذي جعلني من أهل الطاعات ومن أوليائه المقتفين، فأكرمني بالرزق الواسع والعافية الدائمة، وموّلني بالعزيمة الصادقة والقلب المتّصل بذكره. الحمدُ له في الأولى وفي الآخرة، الذي بنوره تُبدّد الظلمات، وبحكمته تستنير القلوب، وبفضله وكرمه يكتمل هذا الجهد المتواضع ويُثمر إنجازًا أرجوه قبولًا عنده وذخرًا في دنياي وآخرتي

الحمد والشكر لله تعالى، الذي بفضله تحقق هذا العمل، وأهدي ثمار جهدي هذا:

إلى روح والدي الطاهر، نجمٌ يهتدي به قلبي في ليالي الشوق، رحلتَ جسدًا ولكنك باقٍ في وجداني، فأهدي إليك هذا العمل دعاءً بالرحمة والمغفرة وعهدًا بأن يبقى ذكرك نبراسًا لطريقي.

إلى أمي العزيزة، بوصلة رحلتي وصانعة أحلامي بدموع الفرح وقوّة الصبر، ضحيتِ من أجلي بلا كللٍ أو ملل، فلكِ من قلبي خالص الامتنان، وعميق الشكر على عطائكِ الذي لا ينضب.

إلى عائلتي الكريمة: إخوتي وأختي مريم وكل من وقف إلى جانبي بالحب والدعم، أنتم جذور هذا الشجر وأغصانه التي تظلّني بظلال الوفاء، وإن هذا الإنجاز ثمرةً لتكاتفكم وصبركم.

إلى أستاذتي المشرفة الفاضلة الأستاذة "بودبوز سميرة"، يا من وهبتني من علمها ونصائحها ما صقل فكري وأضاء طريقي الأكاديمي، تحوّلتِ لدي قدوةً في التفاني والرؤية، وهذا البحث يعبّر عن امتنانِي لكل كلمة وفّرتِها من قلبك.

إلى زميلتي العزيزة في هذا العمل" بوناب أماني" رفيقة السهر على دفاتر الملاحظات وشغف البحث، كان حضوركِ البهيّ شريكًا أساسيًا في صناعة كل لحظة إنجاز، فلكِ خالص الشكر والامتنان.

وإلى صديقتي مروة شارف، صاحبة الابتسامة الدافئة والكلمة المشجّعة، ولِكل من كان بجانبي طيلة مشواري الدراسي، هذا العمل أهديه إليكم جميعًا.

إلى من زرع في قلبي بذور الإرادة، وإلى من ساند جهدي بنظرةٍ حنونة لم تمنحني إياها الحياة إلا من قبلكم، لكم مني أسمى آيات الحب والامتنان، وبكم تكتمل سطور النجاح.

شكر وتقدير

الشكر لله أولا؛ أن هدانا إلى هذا، وما كنا لنهتدي لولا أن هدانا الله..

فاللّهم لك والحمد والشكر حمداً كثيرا طيبا مباركًا فيه، ولك الحمد حمدًا لا ينفذ أوله ولا ينقطع آخره، اللّهم لك الحمد فأنت أهل أن تحمد وتعبد وتشكر..

نتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى أستاذتنا ومشرفتنا الأستاذة "سميرة بودبوز" على كل ما أبدته لنا من ملاحظات وتوجيهات قيمة، وعلى صبرها ورحابة صدرها، ومرافقتها الطيبة ودعمها وتشجيعها المتواصل لنا طيلة فترة إنجازنا لهذه المذكرة..

كما نخص بالشكر والامتنان أستاذنا القدوة الدكتور "فيصل مزيري"، على قبوله الكريم تقييم هذه المذكرة، وتفضّله بإثرائها بملاحظاته العلمية والمنهجية القيّمة.

نتقدم بالشكر والتقدير أيضًا إلى أستاذتنا الفاضلة الدكتورة "حبيبة قاسم" على قبولها الطيب ترأس لجنة مناقشة وتقييم هذه المذكرة، وهو ما نقدره ونعتز به..

نتقدم بالشكر والعرفان أيضًا إلى كل أساتذة قسم العلوم الطبيعية..

وإلى كل من ساعدنا في إنجاز هذه المذكرة من قريب أو بعيد..

لكم منا جزيل الشكر والإمتنان.

الفهرس

إهداء	
شكر وتقدير	
الفهرس	
قائمة الجداول والأشكال	
قائمة المختصرات	
المقدمة	01
الفصل الأول: فيتامين د	02
I- لمحة عامة حول الفيتامينات	02
I-1- تعريف الفيتامينات	02
I-2- تصنيف الفيتامينات	02
I-3- الوظائف الفيزيولوجية للفيتامينات	03
II- لمحة شاملة حول فيتامين د	04
II-1- نبذة تاريخية عن فيتامين د	04
II-2- تعريف فيتامين د	04
II-3- استقلاب الفيتامين د	04
II-4- أشكال فيتامين د	08
II-5- مصادر فيتامين د	09

II-6- مستويات فيتامين د في الجسم	12
II-6-1- المستويات الطبيعية لفيتامين د	12
II-6-2- نقص فيتامين د	12
II-6-3- فرط فيتامين د	13
II-7- الأدوار الفيزيولوجية لفيتامين د	14
III- دور فيتامين د في الأمراض	15
III-1- دور فيتامين د في أمراض المناعة الذاتية	15
III-2- دور فيتامين د في الأمراض غير المناعية	19
الفصل الثاني: الغدة الدرقية	22
I- لمحة عامة حول الغدة الدرقية	22
I-1- تعريف الغدة الدرقية	22
I-2- المنشأ الجنيني للغدة الدرقية	23
I-3- الوظيفة الفيزيولوجية للغدة	23
I-4- العوامل المؤثرة على الغدة الدرقية	23
I-5- البنية التشريحية للغدة الدرقية	24
I-6- الدوران الدموي واللمفاوي للغدة الدرقية	24
I-7- البنية النسيجية للغدة الدرقية	25
II- الهرمونات الدرقية	26

II-1- تعريف الهرمون	26
II-2- تعريف الهرمونات الدرقية	26
II-3- تصنيع الهرمونات الدرقية	27
II-4- آلية عمل الهرمونات الدرقية	28
II-5- إزالة الهرمونات الدرقية من الجسم	29
III- أمراض الغدة الدرقية	29
III-1- الأمراض غير المناعية	30
III-1-1- اضطرابات وظيفية أساسية	30
III-1-2- العقيدات الدرقية والأورام	30
III-1-3- تضخم الغدة الدرقية (Goiter)	31
III-2- الأمراض المناعية	32
III-2-1- أمراض مناعية غير ذاتية	32
III-2-2- أمراض مناعية ذاتية	33
1- التهاب الدرقية اللمفاوي	33
2- داء غريفز (Graves' disease)	34
2-1- تعريف داء غريفز	34
2-2- لمحة وبائية وسريرية حول المرض	34
2-3- الأسباب والآليات المرضية لداء غريفز	34

2-4- الأعراض والأشكال السريرية	36
2-5- تشخيص مرض غريفز	37
2-6- علاج داء غريفز	38
3- مرض هاشيموتو (Hashimoto's thyroiditis)	39
3-1- نبذة تاريخية عن المرض	39
3-2- تعريف داء هاشيموتو	39
3-3- الآلية المرضية لداء هاشيموتو	40
3-4- أسباب مرض هاشيموتو	41
3-5- أعراض مرض هاشيموتو	41
3-6- مراحل مرض هاشيموتو	42
3-7- تشخيص مرض هاشيموتو	43
3-8- علاج مرض هاشيموتو	44
الفصل 3: دور فيتامين د في أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية	45
I- الدور المناعي لفيتامين د	45
I-1- مستقبل فيتامين د (VDR)	45
I-2- دور فيتامين د في المناعة الفطرية	46
I-3- دور فيتامين د في المناعة التكيفية (المكتسبة)	48
II- تأثير فيتامين د في مرض هاشيموتو	50

II-1- الأدلة الوبائية	50
II-2- الأدلة السريرية	51
II-3- الآليات المناعية المرضية لالتهاب هاشيموتو	53
II-4- الآليات المناعية التنظيمية لفيتامين د في مرض هاشيموتو	55
III- تأثير فيتامين د في مرض غريفز	57
III-1- الأدلة الوبائية	57
III-2- الأدلة السريرية	58
III-3- الآليات المناعية المرضية لداء غريفز	59
III-4- الآليات المناعية التنظيمية لفيتامين د في مرض غريفز	60
IV- العوامل المؤثرة في علاقة فيتامين د بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية	61
IV-1- العوامل الوراثية	61
IV-2- جنس المريض	63
IV-3- عمر المريض	64
IV-4- عوامل تأثير أخرى	66
الخاتمة والتوصيات	68
قائمة المراجع	70
ملخص	

قائمة الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
01	الوظائف الفيزيولوجية العامة للفيتامينات عند الإنسان	03
02	المصادر الطبيعية الرئيسية لفيتامين د	11
03	القيم الطبيعية لفيتامين د	12

قائمة الأشكال

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
01	مخطط تخليق فيتامين د	06
02	آلية عمل مستقبل فيتامين د (VDR) في الخلايا المستهدفة	07
03	التركيب الكيميائي لفيتامين د2 (إرغوكالسيفيرول)	08
04	التركيب الكيميائي لفيتامين د3 أو كوليكالسيفيرول	08
05	تأثير فيتامين د على مجموعات الأمراض المختلفة	21
06	رسم تخطيطي للغدة الدرقية	22
07	رسم تخطيطي يوضح خلايا الغدة الدرقية	26
08	البنية الكيميائية للهرمونات الدرقية	27
09	رسم توضيحي لخطوات إنتاج هرمونات الغدة الدرقية	29
10	الآلية المقترحة المتسببة في مرض غريفز	36
11	صورة توضح مرض العيون الخاص بداء غريفز	37
12	الآلية المقترحة المتسببة في مرض هاشيموتو	40
13	مخطط يوضح التأثيرات المناعية المعدلة لفيتامين د النشط على أنواع الخلايا المناعية	50
14	الآليات الأساسية المؤدية إلى تدمير الغدة الدرقية في التهاب هاشيموتو	55
15	المسارات المناعية المفترضة في تطور داء غريفز	60

قائمة الاختصارات

الاختصار	الاسم الكامل بالإنجليزي	الترجمة إلى العربي
$1,25(OH)_2D$	1,25-Dihydroxyvitamin D	1,25– ديهيدروكسي ـ فيتامين د
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D	25– هيدروكسي ـ فيتامين د
APCs	Antigen-presenting cells	خلايا مقدِّمة للمستضد
BMD	Bone Mineral Density	كثافة العظام المعدنية
BALB/c	Bagg Albino Laboratory-Bred / c lineage	سلالة فئران بيضاء مخبرية مستزرعة، من النوع c
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	أدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي
CaT1	Calcium Transporter 1	ناقل الكالسيوم1
CD	Crohn's Disease	داء كرون
CD1a	Cluster of Differentiation 1a	العنصر المميِّز a1
CD40	Cluster of Differentiation 40	العنصر المميِّز 40
CD40L	CD40 Ligand	الليجاند (الربيطة) الخاص بمستقبل CD40
CD80	Cluster of Differentiation 80	العنصر المميِّز 80
CD86	Cluster of Differentiation 86	العنصر المميِّز 86
CRIg	Complement Receptor of the Immunoglobulin family	مستقبل المتممة من عائلة الغلوبولين المناعي
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4	مستضد الخلايا التائية السامة 4
CYP27B1	Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1	إنزيم α-1-هيدروكسيلاز من عائلة P450 B1
DBP	Vitamin D Binding Protein	بروتين ربط فيتامين د
DIT	Diiodotyrosine	ثنائي يودو تيروزين
DMARDs	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs	أدوية معدِّلة للمرض المضادّة للروماتيزم
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	فحص الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23	عامل نمو الأرومات الليفية 23
FOXE1	Forkhead box E1	عامل النسخ فوكس إي1

FOXO3a	Forkhead box O3a	عامل النسخ فوكس أو3 أ
FOXP3	Forkhead box P3	عامل النسخ فوكس بي3
FT3	Free Triiodothyronine	ثلاثي اليودوثيرونين الحر
FT4	Free Thyroxine	الثيروكسين الحر
GC	Group-specific Component	المكوّن الخاص بالمجموعة (بروتين ربط فيتامين د)
GH–IGF-I	Growth Hormone–Insulin-like Growth Factor I	هرمون النمو وعامل النمو الشبيه بالإنسولين I
HLA-DR3	Human Leukocyte Antigen DR3	مستضد الكريات البيضاء البشريDR3
HLA-DR5	Human Leukocyte Antigen DR5	مستضد الكريات البيضاء البشريDR5
HTLV	Human T-lymphotropic Virus	فيروس لمفاوي بشري محوِّل للخلايا T
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1	جزيء الالتصاق الخلوي1
IFN-γ	Interferon-gamma	إنترفيرون غاما
IgA	Immunoglobulin A	الغلوبيولين المناعي A
IgG	Immunoglobulin G	الغلوبيولين المناعي G
IL-1	Interleukin 1	إنترلوكين 1
IL-6	Interleukin 6	إنترلوكين 6
IL-8	Interleukin 8	إنترلوكين 8
IL-10	Interleukin 10	إنترلوكين 10
IL-12	Interleukin 12	إنترلوكين 12
IL2RA	Interleukin-2 Receptor Alpha	المستقبل ألفا لإنترلوكينات 2
ILT3	Immunoglobulin-like Transcript 3	النسخ الشبيه بالغلوبيولين المناعي3
IM	Intramuscular (injection)	حقن عضلي
IIH	Idiopathic Infantile Hypercalcemia	فرط كالسيوم رضَّعي مجهول السبب
MHC II	Major Histocompatibility Complex class II	معقد التوافق النسيجي الكبير الصنف II
MRI	Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
NETs	Neutrophil Extracellular Traps	مصائد العدلات خارج الخلية

NK cells	Natural Killer Cells	الخلايا القاتلة الطبيعية
PASA	Psoriasis Area and Severity Index	مؤشر مساحة وشدة الصدفية
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1	الليجاند 1 المميت المبرمج
PTPN22	Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22	الفوسفاتاز التيروزين البروتيني غير المستقبل من النوع 22
RA	Rheumatoid Arthritis	التهاب المفاصل الروماتويدي
RIA	Radioimmunoassay	الفحص المناعي الإشعاعي
RT3	Reverse Triiodothyronine	ثلاثي يودوثيرونين العكسي
RXR	Retinoid X Receptor	مستقبل ريتينويد X
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms	تعدد الأشكال النوكليوتيدية المفردة
T1D	Type 1 Diabetes	السكري من النوع الأول
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus	السكري من النوع الثاني
TBAb	Thyroid Blocking Antibody	الجسم المضاد المانع للغدة الدرقية
TBG	Thyroxine-Binding Globulin	الغلوبيولين الرابط للثيروكسين
TBP	Thyroid-Binding Prealbumin	البري ألبومين الرابط للثيروكسين
TC	Technetium	التكنيشيوم
Tg	Thyroglobulin	الثيروغلوبولين
Th1	T helper 1 cells	الخلايا التائية المساعدة من النمط 1
Th17	T helper 17 cells	الخلايا التائية المساعدة من النمط 17
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alpha	عامل نخر الورم α
TLR	Toll-like Receptor	مستقبل شبيه تول
TLR2	Toll-like Receptor 2	مستقبل شبيه تول 2
TLR4	Toll-like Receptor 4	مستقبل شبيه تول 4
TPO	Thyroid Peroxidase	إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقية
TPOAbs	Anti-thyroperoxidase TPOAbs Antibodies	أجسام مضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقية
TRAb	Thyrotropin Receptor Antibody	الجسم المضاد لمستقبل الهرمون المنبّه للغدة الدرقية

Treg	Regulatory T cells	الخلايا التائية التنظيمية
TSAb	Thyroid Stimulating Antibody	الجسم المضاد المنشِّط للغدة الدرقية
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	الهرمون المنبِّه للغدة الدرقية
TSHR	Thyroid Stimulating Hormone Receptor	مستقبل الهرمون المنبِّه للغدة الدرقية
TSI	Thyroid Stimulating Immunoglobulin	الغلوبيلين المناعي المحفز للغدة الدرقية
Tyr	Tyrosine	التيروزين
UC	Ulcerative Colitis	التهاب القولون التقرحي
UVB	Ultraviolet B Radiation	الأشعة فوق البنفسجية نوع B
VDR	Vitamin D Receptor	مستقبل فيتامين د
VDREs	Vitamin D Response Elements	عناصر استجابة فيتامين د

المقدمة

المقدمة

تُعد الغدد الصماء من أهم أجهزة التنظيم الحيوي في جسم الإنسان، إذ تضطلع بأدوارٍ محورية في الحفاظ على التوازن الداخلي من خلال إنتاج هرمونات تنظم النمو، والتمثيل الغذائي، والتكاثر، وسلامة وظائف أجهزة متعددة. وتبرز الغدة الدرقية كعنصر أساسي ضمن هذه المنظومة الدقيقة، نظرًا لدورها في التنظيم الشامل لعملية الأيض ونشاط غالبية خلايا الجسم، عبر إفراز هرموني الثيروكسين (T4) وثلاثي يودوثيرونين (T3).

غير أن هذه الغدة، شأنها شأن سائر الأعضاء الصماء، قد تتعرض لطيفٍ واسعٍ من الاضطرابات، تتراوح بين الاختلالات الوظيفية الحميدة والحالات الالتهابية أو التكاثرية الأكثر تعقيدًا. ومن بين الاضطرابات الأكثر شيوعًا، تبرز أمراض الغدة الدرقية ذات المنشأ المناعي الذاتي، التي تُصنف حاليًا ضمن الأمراض المناعية الذاتية الأكثر انتشارًا عالميًا. تندرج تحت هذه الفئة حالتان رئيسيتان: التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو (Hashimoto's Thyroiditis)، الذي يمثل السبب الأبرز لقصور الدرقية الأولي في المناطق الغنية باليود، وداء غريفز (Graves' Disease)، وهو السبب الأكثر شيوعًا لفرط نشاط الغدة الدرقية. تتشارك هذه الأمراض في نشوئها عن فقدان التوازن المناعي الذاتي، حيث يهاجم الجهاز المناعي مكونات الغدة الدرقية باعتبارها أجسامًا غريبة، مما يؤدي إلى اضطراب وظيفتها وحدوث تغيرات هرمونية ومناعية معقدة.

في موازاة هذا التوسع في فهم أمراض الغدة الدرقية المناعية، يشهد البحث العلمي تقدمًا ملحوظًا في استكشاف الأدوار غير التقليدية لبعض العناصر الغذائية والهرمونية، وفي مقدمتها فيتامين د. فبالرغم من أن دوره الكلاسيكي يتمحور حول تنظيم توازن الكالسيوم والفوسفور والحفاظ على صحة العظام، إلا أن اكتشاف مستقبلاته في عددٍ كبيرٍ من الخلايا المناعية، وتحديد القدرة الذاتية لهذه الخلايا على تحويل الفيتامين إلى شكله النشط، قد فتح آفاقًا جديدةً لتصوره كعاملٍ منظمٍ للمناعة. تُشير الأدلة الحديثة إلى أن فيتامين د يُسهم في ضبط الاستجابات المناعية عبر كبح المسارات الالتهابية وتعزيز آليات التحمل الذاتي، مما جعله محط اهتمامٍ متزايدٍ في سياق أمراض المناعة الذاتية.

وقد أصبح من الملاحظ أن نقص فيتامين د يرتبط بزيادة انتشار عدد من الأمراض ذات الطبيعة المناعية، مثل داء السكري من النمط الأول، والتصلب المتعدد، والذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب المفاصل الروماتويدي. كما بدأ الارتباط يتضح تدريجيًا بين هذا النقص وأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، إذ تُشير نتائج الدراسات الوبائية والسريرية إلى فروقٍ معتبرةٍ في مستويات فيتامين د بين الأفراد الأصحاء والمصابين بهذه الأمراض. ورغم التباين في بعض النتائج، إلا أن التوجه العام للبيانات يدعم فرضية وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين حالة فيتامين د والنشاط المناعي الذاتي الموجه ضد الغدة الدرقية.

انطلاقًا من هذه الخلفية، تهدف هذه الدراسة إلى تسليط الضوء على الدور المناعي التنظيمي المحتمل لفيتامين د في أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية. سيتم ذلك من خلال استعراض الآليات الخلوية والجزيئية التي قد يمارس عبرها تأثيره في سياق التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو وداء جريفز، في محاولة لتعميق فهم العلاقة بين هذه الاضطرابات وفيتامين د، بوصفه أحد العناصر الحيوية التي تكتسب اهتمامًا متزايدًا لدورها المحتمل في التأثير على مسار المرض.

الفصل الأول:
فيتامين د

الفصل الأول: فيتامين د

يُعد فيتامين د من العناصر الحيوية الضرورية للحفاظ على التوازن الفيزيولوجي في الجسم، حيث يلعب دورًا محوريًا في تنظيم امتصاص الكالسيوم والفوسفور، ودعم صحة العظام، إضافة إلى وظائف مناعية وتمثيلية هامة. وقد ازداد الاهتمام بهذا الفيتامين في العقود الأخيرة نظرًا لتوسع المعطيات حول تأثيره خارج نطاق الجهاز الهيكلي، لا سيما في سياق الأمراض المزمنة والمناعية. يتناول هذا الفصل لمحة تمهيدية عن الفيتامينات وتصنيفها ووظائفها، ثم يقدم عرضًا شاملًا لفيتامين د من حيث تاريخه، أنواعه، مصادره، واستقلابه، إضافة إلى مستوياته الطبيعية وما يرتبط بها من اختلالات. كما يستعرض في نهايته الأدوار الفيزيولوجية والمرضية لفيتامين د، خاصة في سياق الأمراض المناعية وغير المناعية.

I- لمحة عامة حول الفيتامينات

I-1- تعريف الفيتامينات

الفيتامينات هي مواد عضوية تُستهلك بكميات صغيرة وتُعد ضرورية للنمو الطبيعي ووظائف الجسم. تلعب دورًا مهمًا في تنظيم العديد من العمليات الكيميائية داخل الجسم، بما في ذلك التفاعلات الإنزيمية والأنشطة الأيضية. وباعتبارها مركبات نشطة بيولوجيًا، فإن نقص الفيتامينات أو غيابها يمكن أن يؤدي إلى آثار سلبية مختلفة، وأمراض واضطرابات وظيفية [36]، فهي مغذيات دقيقة ذات أهمية أساسية لجسمنا تُدخل يوميًا مع النظام الغذائي، وتوجد في الطبيعة [1].

تختلف الفيتامينات عن غيرها من العناصر الغذائية في الطعام بسبب طبيعتها العضوية المميزة، ويعتمد تصنيفها على طبيعتها الكيميائية ووظيفتها. يتطلب النمو والتطور والصحة والتكاثر كميات ضئيلة من الفيتامينات، بعض الفيتامينات التي تُصنَّع من مصادر أخرى في الجسم تنحرف عن التعريف المعتاد للفيتامينات، على سبيل المثال تُدمج الحيوانات حمض الأسكوربيك (Ascorbic acid) أو (فيتامين C)، ويُنتج التربتوفان (Tryptophan) (حمض أميني أساسي) النياسين (فيتامين B3) [37]، بينما يُصنَع الميناكينون-7 (Menaquinone-7) أو (فيتامين K) بواسطة بكتيريا الأمعاء، ويُمتَص عبر الوريد البابي. علاوةً على ذلك، يُصنَع جزءٌ من الكوليكالسيفيرول (Cholecalciferol) أو (فيتامين د) من مركب 7-ديهيدروكولستيرول (7-dehydrocholesterol) الموجود في الجلد عند تعرُّضه للأشعة فوق البنفسجية من نوع B في ضوء الشمس ودرجة حرارة الجسم. لسوء الحظ، فإن إنتاج مثل هذه الفيتامينات لا تُلبّي احتياجنا اليومي [38]. حاليًا تم وصف وتصنيف 13 نوعًا مختلفًا من الفيتامينات وفقًا لنشاطها البيولوجي والكيميائي [2،3].

I-2- تصنيف الفيتامينات

تُصنّف الفيتامينات حسب ذوبانها إلى نوعين:

I-2-1- الفيتامينات القابلة للذوبان في الماء

الفيتامينات القابلة للذوبان في الماء لا تُخزن في أجسامنا وعادة ما تتطلب تناولاً يومياً من الطعام، تعمل كمُرافِقات إنزيمية (Coenzymes)، وتشارك في العديد من العمليات الأيضية [36]. ومن أبرز هذه الفيتامينات: فيتامينات المجموعة B (B1، B2، B3، B5، B6، B7، B9، B12) وفيتامين C [2]، والتي تتوزع بشكل مختلف في الأطعمة النباتية والحيوانية، والحليب ومشتقاته.

I-2-2- الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون

تُمتص الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون (A، D، E، K) مع الدهون الغذائية؛ حيث تتجمع في الكبد والأنسجة الدهنية [3] ويمكن أن تبقى في الجسم لفترات طويلة [36].

I-3- الوظائف الفيزيولوجية العامة للفيتامينات

تلعب الفيتامينات دورًا حيويًا في العديد من العمليات الفسيولوجية، وتشمل وظائفها الرئيسية ما يلي [36]:

- **دعم النشاط الإنزيمي:** تعمل الفيتامينات كمرافِقات إنزيمية (Coenzymes) وتُسرّع التفاعلات الكيميائية المختلفة، مما يضمن كفاءة عمليات الأيض.
- **تعزيز الجهاز المناعي:** تساعد الفيتامينات في الدفاع عن الجسم ضد العدوى، على سبيل المثال: يدعم فيتامين C صحة الجهاز المناعي.
- **نمو الخلايا وإصلاحها:** تُعد الفيتامينات ضرورية لانقسام الخلايا ونموها، ولتسريع التعافي بعد الإصابة أو المرض.
- **إنتاج الطاقة:** تدعم فيتامينات المجموعة B عمليات إنتاج الطاقة في الجسم.

الجدول 1: الوظائف الفيزيولوجية العامة للفيتامينات عند الإنسان [36].

الفيتامين	الوظائف الفيزيولوجية
فيتامين A	يدعم الجهاز البصري وصحة الجلد، ويُعزز وظيفة الجهاز المناعي
فيتامينات المجموعة B	تلعب دورًا حيويًا في وظائف الجهاز العصبي وإنتاج الطاقة
فيتامين C	يعمل كمضاد أكسدة يحمي الخلايا من الضرر التأكسدي، ويدعم الجهاز المناعي، ويُعزز التئام الجروح
فيتامين D	يساعد في امتصاص الكالسيوم والفوسفور، مما يُساهم في صحة العظام
فيتامين E	يعمل كمضاد أكسدة ويحمي الخلايا في الجسم
فيتامين K	ينظم عملية تخثر الدم ويساعد في التحكم بالنزيف وعمليات التجلط

II- لمحة شاملة حول فيتامين د

II-1- نبذة تاريخية عن فيتامين د

ساعد مرض الكساح (Rickets) على اكتشاف فيتامين د، ففي عام 1922 استعمل تروسو (Trousseau) زيت كبد الحوت (Cod liver oil) لمعالجة الأطفال من الكساح، وتلاه ميلانبي (Mellanby) الذي وضع نظريته التي تقول بأن الكساح مرض غذائي يمكن معالجته بتناول زيت كبد الحوت، وذلك بعد أن قام بإجراء تجارب ناجحة في علاج الحيوانات من الكساح. ويُعدّ العالم ماكولم (McCollum) (1922) أول من أطلق اسم فيتامين د على العامل الذي يعالج الكساح (Antirachitic factor). وفي عام 1924 استطاع العالمان ستين بوك (Steenbock) وهيس (Hess) من معرفة العلاقة بين الأشعة البنفسجية وفيتامين د، ثم فيما بعد (1930) عزل فيتامين د النقي في صورة بلورات (Crystalline) وسمي كالسيفيرول (calciferol) [4].

II-2- تعريف فيتامين د

يُطلق اسم فيتامين د على مجموعة المواد المانعة للكساح، وهو عبارة عن بلورات بيضاء ذات طبيعة ستيرويدية قابلة للذوبان في الدهون والمذيبات العضوية. نقطة انصهار د2 تتراوح بين (115 - 118°م)، أما الفيتامين د3 فدرجة انصهاره تتراوح بين (82 - 83°م). وفي مراجع أخرى حديثة درجة انصهار الفيتامين د3 يمكن أن تصل إلى (86°م). وهو ثابت عند تعرضه للحرارة، ويتمثل دوره الأساسي في زيادة امتصاص الأمعاء، ويدخل في العمليات الحيوية التي يترتب عنها بناء الهيكل العظمي [5].

مفاهميا، فإن مصطلح فيتامين د هو تسمية خاطئة؛ إنه ليس فيتامينًا حقيقيًا لأن جسم الإنسان لديه القدرة على تصنيع كوليكالسيفيرول (د 3) الخاص به، إلا في حالات نادرة من الغياب التام للأشعة فوق البنفسجية. ومن الأدق اعتباره هرمونًا ستيرويديًا أو أوكسيستيرول. كما تُعرّف لجنة تسمية الكيمياء الحيوية التابعة للاتحاد الدولي للكيمياء البحتة والتطبيقية فيتامين د 3 بأنه ستيرويدي أو سيكوستيرويد [6].

II-3- استقلاب فيتامين د

يعتمد تصنيع الفيتامين د على عوامل مختلفة فيقل إنتاجه عند الأشخاص المسنين وذوي الجلد المصطبغ، حيث تعمل الصبغة كمرشح للأشعة الفوق بنفسجية وكذلك في حالات تلوث الجو وارتداء الملابس الواقية أو استخدام واقي الشمس، وبالتالي فالعيش في المناطق المشمسة ليس بالضرورة مرادفًا للإنتاج الأمثل للفيتامين د. يمكن للجلد تصنيع الفيتامين د انطلاقا من المركب 7-ديهدروكولستيرول المتواجد على مستوى الجلد تحت تأثير الأشعة الفوق بنفسجية فينتج مركب د3.

يتم امتصاص الفيتامين د بعد نقله عبر الدم مرتبطا ببروتين حامل (DBPV) إلى الكبد، حيث تتم عملية إضافة هيدروكسيل على مستوى ذرة كربون 25، ويتشكل 25-هيدروكسي فيتامين د. تتميز هذه النسخة بنصف عمر يتراوح بين (3 - 4) أسابيع. يمكن قياس تركيزها في الدم لمعرفة مستوى الفيتامين د لدى الشخص، وتحدث عملية الهيدروكسلة بتدخل مجموعة من الإنزيمات السيتوكروم (Enzymes cytochrome) (على الأقل 2 من إنزيم 25-هيدروكسيلاز من عائلة سيتوكروم P450) [8]. ولكي يصبح فيتامين د نشطًا بالكامل يجب أن يخضع لعملية هيدروكسلة أخرى في الكلى بتدخل إنزيم 1-

α-هيدروكسيلاز المحمول على الصبغي CYP1B27 على مستوى ذرة الكربون 1، ليتشكل 1-25-ديهدروكسي كالسيفيرول (الكالستريول) ذو نصف عمر 4 ساعات [9].

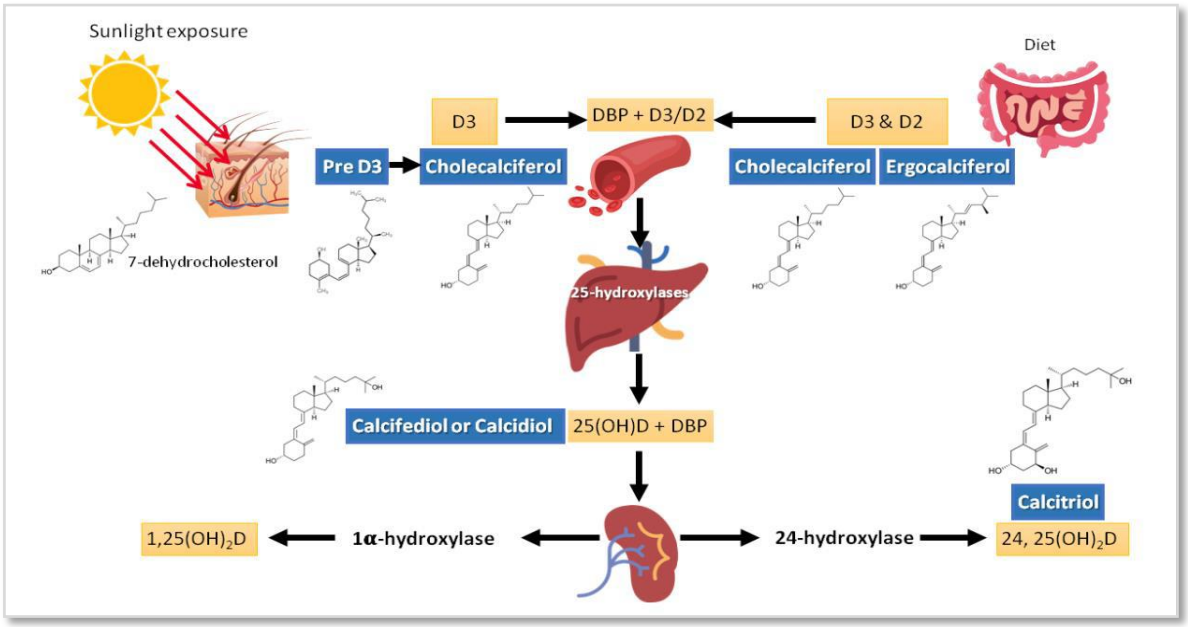
هناك طريق لتعطيل الفيتامين د والحد من سميته عبر إنزيم 24-هدروكسيلاز، يتم تحفيزه على مستوى النبيبات القريبة (Proximal tubules) بواسطة الكالستريول وعامل نمو الخلايا الليفية FGF23 (Fibroblast Growth Factor). يؤدي إلى إنتاج مركبات غير نشطة، ثم تتحول إلى حمض الكالستريول غير النشط، أين يتم التخلص منها عن طريق البراز [10][11].

✸ التخليق الحيوي لفيتامين د

عملية تخليق فيتامين د تتطلب نفس الخطوات التحويلية، وهي عملية إضافة الهيدروكسيل مرة في الكبد وأخرى في الكلى، لكي يصبحا نشطين هرمونيًا. حيث يمكن اعتبار فيتامين د بشكل عام بروهرمون (Prohormone) أكثر من كونه فيتامين [12]. يبدأ التخليق الحيوي لفيتامين د في الجلد حيث تتفاعل الأشعة الفوق بنفسجية مع 7-ديهيدروكسيكوليسترول لتكوين الفيتامين د3 الأولي، والذي يتحول بعد ذلك إلى كوليكالسيفيرول، بحيث يتم تحفيز تنشيط هذا الشكل بواسطة إنزيمات السيتوكروم الموجودة في الخلايا الكبدية والكلوية [13]. بعد ذلك يتم تشكيل 25-هيدروكسي فيتامين د3، ويعتبر هذا الشكل الأساسي لتخزين الفيتامين د في الجسم، ويمنع حدوث هيدروكسلة أخرى في الموضع 25، ونصف عمره في البلازما يتراوح بين أسبوعين وثلاثة الأسابيع، وتتم عملية إضافة الهيدروكسيل الكبدية بواسطة إنزيمات السيتوكروم الموجودة في الشبكة الأندوبلازمية أو الميتوكوندريا [14].

الخطوة الثانية هي إضافة هيدروكسيل في موضع الكربون 1 بواسطة إنزيم السيتوكروم CYP27B1 في الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى تكوين 1-25-ديهيدروكسي فيتامين د3، وهو الشكل النشط بيولوجيًا، ونصف عمره في البلازما حوالي أربع ساعات. ثم يحدث تحلل الفيتامين د3؛ إذ أن إنزيم تعطيل الفيتامين د (السيتوكروم CYP24A1 هيدروكسيلاز)، موجود في الميتوكوندريا ويعمل على كل من الكالستريول والكالسيديول، حيث يقوم بإضافة مجموعة الهيدروكسيل على الكربون 24، ثم الكربون 23، ثم يحدث انقسام أكسدي للسلسلة الجانبية.

تؤدي عملية الهيدروكسلة على الكربون 24 إلى تكوين 24-25-هيدروكسيل د3 و 1-24-25-هيدروكسيل د3، وهي الخطوة الأولى في مسار التعطيل الذي ينتهي بتكوين حمض الكالسيترويك غير النشط [45]، وبالتالي فإنه يحد من تركيزات الكالستريول المحلية في الأنسجة المستهدفة، ويقلل أيضا من كمية 25-فيتامين د المتاحة لإنزيم 1-α-هيدروكسيلاز(1-α-hydroxylase) المنتشر في الأمعاء والكلى وجميع الخلايا المستهدفة، وبالتالي ينظم مستوى الفيتامين د النشط على مستوى الكائن الحي بأكمله. هناك أيضا مسار لتحلل الفيتامين د لا يحفزه السيتوكروم ولكن ينتج عن ابيمرات على مستوى الكربون 3 من فيتامين د ومشتقاته، والذي يوجد بكميات كبيرة عند حديثي الولادة [11،46]. كما يتم التخلص من فيتامين د ومشتقاته عن طريق البراز أو الكلى [44].



الشكل 1: مخطط تخليق فيتامين د [35].

يمثل الشكل (1) مخطط تخليق فيتامين د3 (كوليكالسيفيرول د3) في الجلد، حيث يتحول طليعة فيتامين د3 (7-ديهيدروكوليستيرول) إلى بريفيتامين د3 (Previtamin D3) استجابة للتعرض لأشعة الشمس (الأشعة فوق البنفسجية من النوع B). فيتامين د3 الناتج عن التصاوغ الحراري (Thermal isomerization) لبريفيتامين د3 في الطبقات القاعدية للبشرة، أو الناتج عن الامتصاص المعوي للأطعمة الطبيعية والمُدعّمة والمكملات من نوعي د2 (إرغوكالسيفيرول) ود3، يرتبط بـ بروتين رابط لفيتامين د (DBP) في مجرى الدم، وينتقل إلى الكبد. يخضع فيتامين د2 ود3 لعملية هيدروكسلة بواسطة إنزيمات 25-هيدروكسيلاز الكبدية، وينتج عن ذلك 25-هيدروكسي كوليكالسيفيرول D 25(OH) المعروف باسم كالسيفيديول (Calcifediol) أو كالسيديول (Calcidiol).

يتم بعد ذلك هيدروكسلة (α-1) لهذا المركب في الكلى بواسطة إنزيم 1-α-هيدروكسيلاز، مما يؤدي إلى إنتاج الشكل النشط من فيتامين د، وهو $1,25(OH)_2D$ (كالسيتريول)، والذي يمارس تأثيرات مختلفة على أنسجة مستهدفة متعددة. يتم تحفيز تخليق $1,25 (OH)_2D$ انطلاقًا من 25 (OH)D بواسطة هرمون الغدة الجار درقية، ويتم تثبيطه بواسطة كل من الكالسيوم، والفوسفات، و$1,25 (OH)_2D$ نفسه [35].

✸ تخزين فيتامين د

على عكس الفيتامينات الأخرى القابلة للذوبان في الدهون، لا يتم تخزين فيتامين د في الكبد، ولكن بشكل رئيسي في الأنسجة الدهنية والعضلات على شكل 25- د هيدروكسي، وبالتالي يمكن تعبئته في حالة انخفاض المدخول الغذائي أو الجلد. يختلف توزيع فيتامين د في الجسم حسب الجزيء، يتم تخزين جزيء كوليكالسيفيرول د3 الذي يمثل 65% من إجمالي فيتامين د في الجسم بشكل رئيسي في الأنسجة الدهنية (75%)، بينما يتم تخزين 25- د هيدروكسي الذي يمثل 35% من فيتامين د في الجسم بشكل رئيسي في الجسم، موزعة في كل مكان: 20% في العضلات، و30% في المصل،

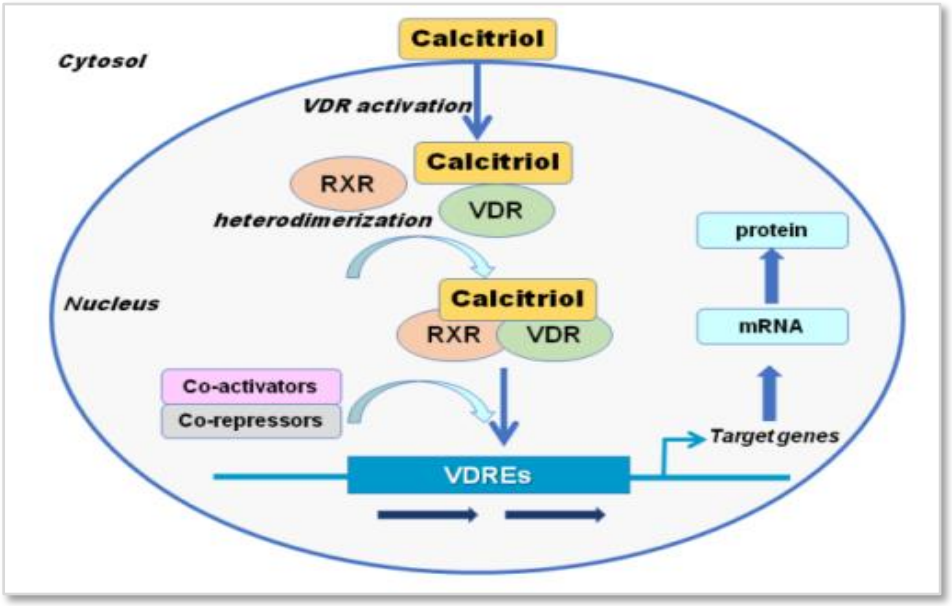
و35% في الأنسجة الدهنية، و15% في الأنسجة الأخرى. إن 25-هيدروكسي فيتامين د 25(OH)D هو الذي يمثل مخزون الجسم من فيتامين د، وبالتالي يجب قياسه لتقدير حالة فيتامين د في الجسم [34].

✸ تنظيم عملية أيض الفيتامين د

يتم التحكم في تركيز فيتامين د النشط على مستوى إنزيم 1-α-هيدروكسيلاز الكلوي، حيث تعمل أنظمة مختلفة في الجسم على هذا التنظيم: يحفز هرمون الغدة الجار درقية (Parathyroid hormone) PTH التعبير عن 1-α-هيدروكسيلاز، وبالمقابل يمارس فيتامين د تأثيرًا عكسيًا على تخليق PTH عن طريق تثبيط تخليقه في الجار درقية، ويحفز الكالسيتونين التعبير عن 1-α-هيدروكسيلاز وعن PTH، بالإضافة إلى أن نقص الفوسفور والكالسيوم يحفز التعبير عن1-α-هيدروكسيلاز، بينما يثبطه ارتفاعهما. كما يعمل عامل نمو الخلايا الليفية (FGF23) الذي يفرزه العظم النامي على تحفيز تخليق إنزيم 24-هيدروكسيلاز [47].

✸ تصنيع فيتامين د في الخلايا المناعية

يؤثر فيتامين د على تمايز ووظيفة الجهاز المناعي؛ إذ أن الخلايا المناعية مثل البالعات (Macrophages) والخلايا التغصنية (Dendritic cells) تملك مستقبلات فيتامين د وإنزيمات خاصة (السيتوكروم 450p) تسمح لها بإكمال تفعيل فيتامين د محليًا داخل هذه الخلايا. كما أن الخلايا اللمفاوية البائية (B cells) والتائية (B cells) تعبر عن 1-α-هيدروكسيلاز ومستقبل فيتامين د (Vitamin D receptor) (VDR) فقط بعد التنشيط [13].



الشكل 2: آلية عمل مستقبل فيتامين د (VDR) في الخلايا المستهدفة [35].

يوضح الشكل (2) ارتباط الكالسيتريول $1,25(OH)_2D$ داخل الخلية بمستقبل فيتامين د (VDR)، مما يؤدي إلى تشكل ثنائي مع مستقبل الريتينويد X (RXR). يرتبط مركب VDR-RXR المرتبط بالربيطة (Ligand) بعناصر استجابة فيتامين د (VDREs)، وهي تسلسلات محددة على الحمض النووي تقع في مناطق متعددة وواسعة الانتشار من الجينوم تستجيب لفيتامين د .هذا الارتباط يُحدِث تعديلاً في تجنيد عوامل المرافقة النشطة (Co-activators) أو المثبطة

(Co-repressors)، مما يؤدي إلى تنظيم نسخي إيجابي أو سلبي لتعبير الجينات [35].

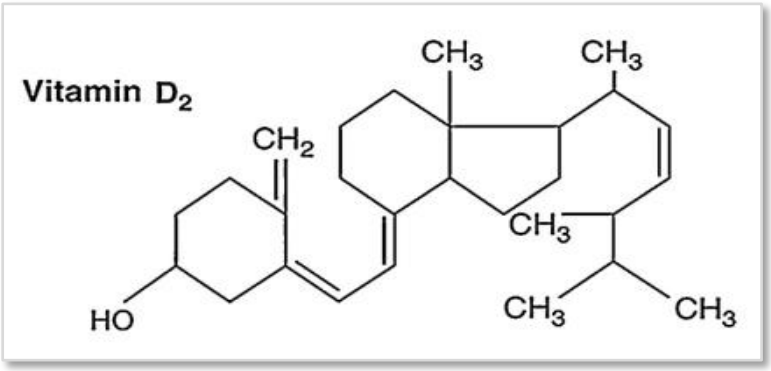
II-4- أشكال فيتامين د

فيتامين د يتوفر في أشكال متعددة، سواء في الطبيعة أو في الصيدليات والمكملات الغذائية، ولكل شكل منها دور واستخدام معين، وفيما يلي تفصيل كل ذلك:

II-4-1- الأشكال الطبيعية لفيتامين د

أ. فيتامين د2 (Ergocalciferol)

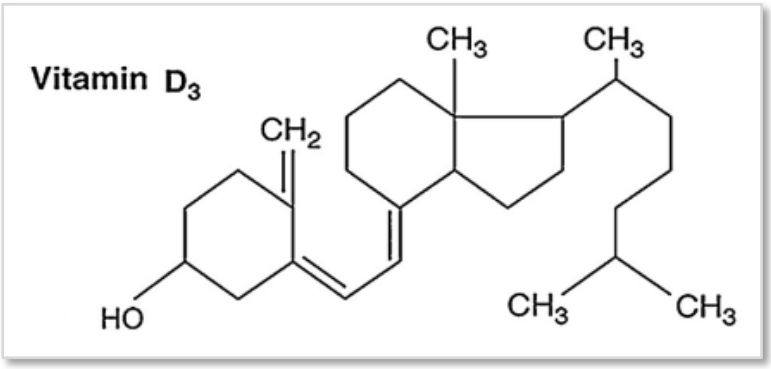
المعروف باسم إرغوكالسيفيرول، وهو الشكل النباتي لفيتامين د، حيث يوجد في نبات الفطر وبعض أنواع الخمائر. ويختلف هذا الشكل عن فيتامين د3 فقط في وجود مجموعة ميثيل في ذرة كربون رقم 24 ورابطة مزدوجة إضافية في السلسلة الجانبية [14].



الشكل 3: التركيب الكيميائي لفيتامين د2 (إرغوكالسيفيرول) [7].

ب. فيتامين د3 (Cholecalciferol)

المعروف باسم كوليكالسيفيرول، يتم تصنيعه في الجلد عند التعرض للأشعة فوق البنفسجية، ويوجد أيضا في بعض المصادر الغذائية الحيوانية النادرة مثل الأسماك الدهنية [14].



الشكل 4: التركيب الكيميائي لفيتامين د3 أو كوليكالسيفيرول [7].

II-4-2- الأشكال النشطة في الجسم

أ. الكالسيديول (Calcidiol: 25-hydroxyvitamin D)

- يُعتبر الشكل الرئيسي المتداول لفيتامين د.
- يُصنَّع في الكبد بعد استقلاب د2 أو دبواسطة انزيم د 25 هيدروكسيلاز.
- يُستخدم لتقييم مستوى فيتامين د في الجسم عن طريق تحليل الدم.

ب. الكالسيتريول (Calcitriol: 1,25-dihydroxyvitamin D)

- الشكل النشط بيولوجيًا لفيتامين د حيث يتم تخليق الكالسيتريول بعد تحفيز الهيدروكسيل.
- يُنتج في الكلى ويُستخدم مباشرة لأداء وظائفه الصماوية لتنظيم مستوى الكالسيوم والفوسفور في الدم، ودعم صحة العظام والجهاز المناعي.
- يقوم الكالسيتريول بتوجيه معظم التأثيرات الهرمونية لنظام فيتامين د من خلال تحفيز مستقبل فيتامين د (VDR) [15].

II-4-2- الأشكال الصيدلانية لفيتامين د

- توجد على شكل فيتامين د2 أو د3.
- أشكال الجرعات: قطرات، كبسولات، الحقن العضلي.
- تتراوح الجرعات لكل وحدة جرعة من 200 إلى 200,000 وحدة دولية للجرعات اليومية أو الشهرية أو الفصلية للبالغين والأطفال.8
- أما المكملات الغذائية التي تحتوي على فيتامين د، فتكون فقط في شكل فيتامين د3، حيث تكون عبارة عن محاليل فموية في شكل قطرات أو رذاذ، أقراص، كبسولات، إلخ [16].

II-5- مصادر فيتامين د

هي الأطعمة أو المواد التي تحتوي على هذا الفيتامين أو التي تساعد على إنتاجه داخل الجسم، حيث تتعدد مصادر فيتامين د بين مصادر طبيعية ومصادر غير طبيعية، أو بين مصادر ذات أصل داخلي وأخرى ذات أصل خارجي، حيث يمكن تقسيمها كما يلي:

II-5-1- مصادر داخلية

هي المصادر التي تعتمد بشكل رئيسي على قدرة الجسم على إنتاج الفيتامين د من خلال تفاعلات بيولوجية بدلاً من استهلاكه من مصادر أو مكملات غذائية، ومن أهم هذه المصادر:

✸ إنتاج فيتامين د من التعرض لأشعة الشمس

يتم تصنيع فيتامين د بواسطة الجلد انطلاقا من أشعة الشمس، حيث تعرف هذه العملية بالتصنيع البيولوجي لفيتامين د أو التمثيل الضوئي لفيتامين د، عند تعرض الجلد إلى الأشعة فوق البنفسجية من النوع B (UVB) التي تطلقها الشمس طول موجتها بين (290- 315 نانومتر) يحدث التحلل الضوئي للمادة 7- ديهيدروكوليستيرول الموجودة في الجلد إلى فيتامين د3 [17].

تشير التقديرات إلى أن ما بين (50 إلى 70%) من احتياطي فيتامين د يتم إنتاجه بواسطة الجلد. تؤثر الشمس على إنتاج فيتامين د حسب عدة عوامل منها: مدة التعرض للشمس (تتراوح المدة بين 10 دقائق إلى 30 دقيقة)، الوقت من اليوم (تكون الأشعة UVB أكثر فعالية عند منتصف النهار)، وأيضا درجة لون البشرة (تحتوي البشرة الداكنة على المزيد من الميلانين الذي يقلل من قدرة الجلد على إنتاج فيتامين د) [17].

II-5-2- مصادر خارجية

تشير إلى الطرق والوسائل التي يمكن من خلالها الحصول على فيتامين د من خارج الجسم، أي من البيئة المحيطة بدلاً من أن ينتج داخليا في الجسم. يتم استغلال هذه المصادر إذا كانت الشمس غير كافية للحصول على فيتامين د أو إذا كان الشخص يعيش في مناطق لا تتعرض للكثير من أشعة الشمس. وتشمل هذه المصادر ما يلي:

✸ الأطعمة الطبيعية الغنية بفيتامين د

هناك بعض الأطعمة التي تحتوي بشكل طبيعي على فيتامين د منها:

الأسماك الدهنية: تعتبر الأسماك الدهنية مثل السلمون والتونة والماكريل من أغنى المصادر بفيتامين د.

زيت كبد السمك: زيت كبد سمك القد أحد المصادر الطبيعية لفيتامين د.

صفار البيض: يحتوي صفار البيض على فيتامين د.

الكبد الحيواني: مثل كبد الدجاج وكبد الأبقار الذي يحتوي على كميات معتدلة من فيتامين د حيث توفر 100غرام من كبد البقر حوالي 49 وحدة دولية من فيتامين د.

الفطر: الفطر هو مصدر نباتي يحتوي على فيتامين د، خصوصا عندما يعرض للأشعة فوق البنفسجية أثناء زراعته. فطر الشيتاكي والفطر البورتوبيلو يحتويان على فيتامين د2 (إرغوكالسيفيرول) الذي يساعد في تعزيز مستويات الفيتامين في الجسم.

✸ الأطعمة المدعمة بفيتامين د

تشمل بعض الأطعمة التي قد يتم إضافة فيتامين د إليها أثناء تصنيعها مثل:

الحليب ومنتجات الألبان: تشمل الحليب والجبن، إذ غالبا ما يتم تدعيم الحليب بفيتامين د بما في ذلك الحليب كامل الدسم والحليب قليل الدسم والحليب خالي الدسم.

العصائر المدعمة: خاصة عصير البرتقال، فهو يعد من أكثر العصائر المدعمة بفيتامين د، وذلك لتحسين فوائده الغذائية، إضافة إلى بعض أنواع عصير التفاح، عصير الطماطم، وعصير المانجو.

الحبوب المدعمة: يضاف فيتامين د إلى حبوب الإفطار [17].

الجدول 2: المصادر الطبيعية الرئيسية لفيتامين د [18]:

مصادر فيتامين د	مستويات فيتامين د3 (وحدة دولية)
سمك السلمون الطازج البري (100غرام)	1000 - 600
السردين المعلب (200 غرام)	300
الماكريل (200 غرام)	250
تونة معلبة (200 غرام)	230
زيت كبد السمك (ملعقة صغيرة)	1000 - 400
فطر هاتاكي طازج (200 غرام)	100
فطر شيتاكي (100 غرام)	1600
صفار بيضة كاملة	20
التعرض لأشعة الشمس في الصيف	3000 - 1000

✸ المكملات الغذائية

تكون المكملات الغذائية في شكل أقراص أو كبسولات أو قطرات سائلة تستخدم لتعويض نقص فيتامين د في الجسم، خاصة في حالة عدم الحصول عليه بكميات كافية من الأطعمة أو التعرض الكافي لأشعة الشمس، وتشمل أهم هذه المكملات نوعان رئيسيان هما:

أ. مكملات فيتامين د3 (كوليكالسيفيرول): هو الشكل الأكثر فعالية من فيتامين د، ويستخلص من الحيوانات مثل الأسماك. يعتبر هذا النوع الأكثر شيوعاً في المكملات الغذائية.

ب. مكملات فيتامين د2 (أرغوكالسيفيرول): يستخلص من النباتات أو الفطريات ويستخدم عادة في المكملات الغذائية.

تجدر الإشارة أن الجرعات الموصى بها من هذه المكملات تتراوح بين 600 إلى 800 وحدة دولية يوميا للبالغين، ولكن قد يوصي الطبيب بجرعات أعلى إذا كان هناك نقص كبير في فيتامين د [17].

II-6- مستويات فيتامين د في الجسم

II-6-1- المستويات الطبيعية لفيتامين د

تُستمد القيم الموصى بها من الدراسات السريرية واسعة النطاق والتجارب العلاجية، حيث يتم تحديد العتبات الموصى بها وفقًا واستنادًا إلى معيار سريري وبيولوجي [19]. تعتمد هذه العتبات حاليا على المستويات التالية:

الجدول 3: القيم الطبيعية لفيتامين د [19].

قيم فيتامين د (25- هيدروكسي)		
نانومول / لتر	**نانوغرام / ميلي لتر**	**مستويات فيتامين د**
أقل من 25	أقل من 10	نقص حاد
من 25 إلى أقل من 75	من 10 إلى أقل من 30	نقص فيتامين د
من 75 إلى 175	من 30 إلى 70	المستوى الموصى به
أكبر من 375	أكبر من 150	تسمم فيتامين د

تتوافق القيم المقترحة أعلاه من قبل مجموعة البحث والدراسة حول هشاشة العظام GRIO مع توصية غالبية الخبراء، ولكن تجدر الإشارة إلى أنه لا يوجد إجماع تام اليوم على العتبات الموصى بها لتعريف هذه الحالات المختلفة [19].

II-6-2- نقص فيتامين د

تم تعريف قصور فيتامين د على أنه مستوى فيتامين د الذي يكون أقل من المستوى الطبيعي له تأثيرات ضارة على الصحة، وخاصة على العظام [20].

أ. الأسباب الشائعة للنقص

- عدم كفاية التعرض للأشعة فوق بنفسجية UVB.
- اضطرابات سوء الامتصاص.
- نقص المدخول الغذائي، وعدم قدرة الكلى على تصنيع الشكل النشط لفيتامين د [21].
- يمكن أن تسبب بعض الأدوية نقص فيتامين د، مثل الأدوية المضادة للفيروسات القشرية [22].

ب. أعراض النقص

تختلف أعراض نقص فيتامين د وقد تكون عامة، حيث يعتمد ظهورها على مدى شدة النقص وكذلك على العمر الذي يحدث فيه. قد تكون الأعراض غير واضحة أو غير محددة، كما هو الحال عند المراهقين، أو قد تظهر من خلال علامات

عظمية مميزة للكساح عند الأطفال الصغار، مثل تليّن الجمجمة (Craniotabes)، وبروز في أضلاع القفص الصدري (Rachitic rosary) أو تشوهات في تقوس الساقين (تقوس داخلي أو خارجي).

يمكن أن يتسبب نقص فيتامين د في الشعور بالتعب أو التهيّج. وكلما كان النقص شديدًا زادت حدة الأعراض، وهنا نتحدث عن نقص شديد في فيتامين د والذي قد يؤدي إلى ضعف النمو الطولي والوزني أو تأخر في التطور الحركي والعقلي. في الحالات الشديدة، قد تظهر أعراض عصبية مثل التشنجات العضلية (التتنية) أو نوبات الصرع. أما من الناحية العضلية، فقد يعاني الشخص من آلام وضعف في العضلات (اعتلال العضلات القريبة)، وذلك بسبب التأثيرات المباشرة وغير المباشرة لفيتامين د على وظيفة العضلات. أما الأعراض العظمية، فتظهر في مراحل متأخرة. وعندما تحدث يطلق على الحالة اسم الكساح عند الأطفال. أما عند المراهقين، فقد يؤدي نقص فيتامين د غير المصحوب بأعراض واضحة إلى ضعف في تحقيق ذروة الكتلة العظمية، مما يزيد من خطر الإصابة بهشاشة العظام في مراحل لاحقة من الحياة [23].

ت. الوقاية والعلاج من نقص الفيتامين د

من المعروف أن فيتامين د يمكن الحصول عليه من التعرض لأشعة الشمس أو من مصادر غذائية محدودة. أعلنت الأكاديمية الأمريكية للأمراض الجلدية أن الأشعة فوق البنفسجية تُعد مادة مسرطنة للجلد، لذا قد لا يكون الحصول على فيتامين د من خلال التعرض للشمس أو المصادر الصناعية آمنًا أو فعالًا. لذلك يوصي العديد من الأطباء بتناول مكملات فيتامين د بجرعات مناسبة لتحقيق تركيز بلازمي مثالي. تجري حاليًا تجارب لتقييم تأثير تعويض نقص فيتامين د وتحديد مستواه الأمثل في الدم. يجب أن تكون النصيحة الطبية بشأن مكملات فيتامين د مخصصة وفقًا للحالة الفردية لكل شخص [24].

لضبط مستوى فيتامين د يجب أولاً قياس مستوى 25-هيدروكسي د في الدم، ثم تحديد المستوى المستهدف للزيادة وسرعة تحقيق هذا الهدف، كل 1000 وحدة دولية من فيتامين د3 يوميًا بالإضافة إلى الكمية التي يتناولها المريض بالفعل ترفع مستوى 25-هيدروكسي د بمقدار 10 نانوغرام/مل بعد عدة أسابيع، ومع ذلك قد يحتاج الأفراد الذين يعانون من السمنة إلى جرعات أعلى لأن فيتامين د يُخزن في الأنسجة الدهنية [25].

II-6-3- فرط فيتامين د

أ. أسباب فرط فيتامين د

إن نتيجة التسمم بفيتامين د هي فرط كالسيوم الدم، والسبب الشائع لذلك هو تناول مكملات فيتامين د بإفراط، وقد لوحظت هذه الحالة في الأشخاص الذين لديهم تركيزات متفاوتة من 25-هيدروكسي د والتي كانت أعلى من 500 نانومول/لتر [26]. حدد مجلس الغذاء والتغذية في الولايات المتحدة الأمريكية الحد الأعلى لتناول مكملات فيتامين د دون خطر الإصابة بفرط كالسيوم الدم، هذا المعدل هو 10,000 وحدة دولية في اليوم [27].

ب. أعراض فرط فيتامين د

يؤدي الإفراط في تناول فيتامين د إلى فرط الفيتامين وفرط كالسيوم الدم، مما يؤدي إلى:

- **مظاهر عصبية نفسية:** خمول (Lethargy)، ارتباك (Confusion)، تهيّج (Irritability)، اكتئاب (Depression)، هلوسة (Hallucinations)، وفي الحالات الشديدة: ذهول (Stupor) وغيبوبة (Coma).
- **أعراض هضمية:** فقدان الشهية (Anorexia)، غثيان (Nausea)، تقيؤ (Vomiting)، إمساك (Constipation).
- **مظاهر قلبية:** اضطرابات نظم القلب المبكرة أو الشاذة (Ectopy).
- **أعراض كلوية:** تبول مفرط (Polyuria)، ومغص كلوي (Renal colic) نتيجة مرور حصى الكلى [28].

ت. علاج فرط فيتامين د

يشمل علاج فرط كالسيوم الدم المرتبط بفرط فيتامين د وقف تحضير فيتامين د. في الأفراد الذين لا يعانون من خلل كلوي سابق، يكون إعطاء السوائل متساوية التوتر مع أو بدون مدرّ حلقي مثل الفوروسيميد (Furosemide) وإعطاء الجلوكوكورتيكويدات (Glucocorticoids) عادةً فعالًا في خفض تركيزات الكالسيوم في الدم. في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن ويتلقون نظائر فيتامين د المهدرجة عند الكربون 1، قد يكون وقف الدواء كافيًا. وإذا كانت وظيفة الكلى لا تزال كافية، سيكون لإعطاء السوائل متساوية التوتر ومدرّ حلقي قيمة علاجية.

تساعد الجلوكوكورتيكويدات التي تعمل عن طريق تثبيط امتصاص الكالسيوم في الأمعاء من خلال تثبيط إخراج الكالسيوم عبر الغشاء القاعدي للخلية المعوية وتثبيط نشاط بوليميراز RNA في خلايا الأمعاء، أيضًا في هذا الوضع، المرضى الذين يخضعون للغسيل الكلوي سيحتاجون إلى وقف الدواء المسبب، وإذا استمر فرط الكالسيوم فقد يتطلب الأمر غسيلا كلويًا باستخدام محلول غسيل يحتوي على تركيز منخفض من الكالسيوم (2 ملي مكافئ/لتر من الكالسيوم) [28].

II-7- الأدوار الفيزيولوجية لفيتامين د

يُعدّ فيتامين د هرمونًا ذا أهمية بالغة، إذ يشارك في العديد من الوظائف الحيوية في الجسم، ويمارس تأثيراته في عدد من الأجهزة والأنسجة، من أبرزها:

1- الأمعاء

يعزز فيتامين د امتصاص الكالسيوم والفوسفور من الأطعمة التي نتناولها وهذان المعدنان أساسيان لبناء عظام قوية [29]. يعتبر 1،25-ديهيدروكسي د3 أو $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ هو هرمون فرط الكالسيوم، فهو يزيد من امتصاص الأمعاء للكالسيوم الغذائي، وبشكل ثانوي الفوسفات. هناك موقعان معروفان للعمل حاليًا هما عند حافة الخلايا المعوية، حيث يعمل على زيادة تخليق ناقل الكالسيوم (Calcium Transporter 1: CaT1)، وهذا هو أسلوب العمل الرئيسي لامتصاص الكالسيوم في الأمعاء [30].

2- العظام

تلعب مستويات الكالسيوم والفوسفات المرتفعة في المصل دورًا في ترسب المعدن على مصفوفة العظام. عندما يكون هناك نقص في فيتامين د، تنخفض هذه التركيزات، مما يساهم في إزالة المعادن من الهيكل العظمي [30]. عندما يكون مستوى الكالسيوم في الدم منخفضًا يحفز الفيتامين د عملية إعادة امتصاص الكالسيوم من العظام إلى الدم للحفاظ على

توازن الكالسيوم في الجسم [29] عن طريق تعزيز تمايز وتنشيط الخلايا الجذعية الوسيطة العظمية وتفعيلها إلى خلايا ناقضات عظمية (Osteoclasts) [30].

3- الكلى

يعمل الفيتامين د على زيادة إعادة امتصاص الكالسيوم والفوسفور في الكلى، مما يساعد على الحفاظ على مستوياتهما في الدم [29]. 1،25- ديهيدروكسي د3 يزيد من إعادة الامتصاص الأنبوبي للكالسيوم عن طريق العمل المباشر على قناة الكالسيوم الظهارية. أما تأثيرها المحفز على إعادة امتصاص الفوسفات الأنبوبي فهو ثانوي لتثبيط إفراز هرمون الغدة الدرقية الناتج عن فرط كالسيوم الدم المرتبط بإعطاء فيتامين د. كما أنه يسرع من نقل الكالسيوم والفوسفات عن طريق آلية تعتمد على هرمون الغدة الجار درقية PTH (Parathyroid Hormone) [30].

4- الغدد الجار درقية

إن 1-25- ديهيدروكسي د و PTH هما المنظمان الهرمونيان الرئيسيان لتوازن الفوسفور والكالسيوم. تعبر الغدد الجار درقية عن مستقبلات حساسة للكالسيوم (Calcium-sensing Receptor: CaR)، وهي قادرة على اكتشاف التغيرات في مستويات الكالسيوم في الدم. يؤدي انخفاض مستويات الكالسيوم في الدم إلى زيادة في تخليق وإفراز هرمون الغدة الجار درقية [31]. وبالتالي فإن الفيتامين د يلعب دورًا حاسمًا في الحفاظ على صحة العظام والأسنان، بالإضافة إلى العديد من الوظائف الأخرى، مثل التأثيرات المناعية، والمشاركة في تمايز العديد من أنواع الخلايا، وتثبيط أخرى [32].

5- المناعة

الدور الرئيسي لفيتامين د هو تنظيم توازن المعادن في العظام، ومع ذلك، فقد برزت أهميته في تنظيم جهاز المناعة خلال الثلاثين عامًا الماضية. في عام 1983، تم إثبات أن البالعات تشارك في إنتاج فيتامين د، وأن مستقبلات فيتامين د (VDR) تم عزلها في الخلايا الالتهابية البشرية النشطة. في عام 1984، وجد Rigby وآخرون أن فيتامين د قد يثبط تكاثر الخلايا، وقد تبين أن فيتامين د يحفز تمايز الوحيدات (Monocytes) والبالعات. كما تم إثبات أن الخلايا التغصنية، الوحيدات والبالعات، والخلايا التائية والبائية تعبر عن مستقبل فيتامين د (VDR)، وإنزيم تنشيط فيتامين د α-1-هيدروكسيلاز (CYP27B1)، وكلاهما يُعد عنصرًا رئيسيًا في تنظيم المناعة [33].

وقد ازدادت الأدلة على دور فيتامين د في تنظيم جهاز المناعة؛ إذ ثبت أن إنزيم α-1-هيدروكسيلاز موجود ليس فقط في الأنسجة الكلوية ولكن أيضًا في البالعات النشطة والخلايا المتغصنة حتى لو لوحظ تثبيط الهرمون الجار درقي (PTH) فقط في الأنسجة الكلوية. في البالعات الفأرية، قد وجد أنه يتم تنظيم إنزيم α-1-هيدروكسيلاز بواسطة وسائط أخرى، مثل إنترفيرون-غاما (IFN-γ) [32].

III- دور فيتامين د في الأمراض

III-1- دور فيتامين د في أمراض المناعة الذاتية

لقد تبيَّن أن العوامل الجينية والبيئية تسهم في نشوء أمراض المناعة الذاتية. وإلى جانب دور فيتامين د المعروف في دعم تمعدن العظام من خلال الحفاظ على توازن الكالسيوم، فقد ثبت أيضًا أنه يشارك في تنظيم كل من المناعة الفطرية

والمكتسبة، وذلك عبر التأثير في نمو وتمايز العديد من الخلايا المناعية، مثل الخلايا اللمفاوية التائية والبائية، والخلايا البالعة، والخلايا المتغصنة. وقد أظهرت الدراسات الحيوانية أن إعطاء فيتامين د أو نظائره يمكن أن يؤثر في ظهور وتقدُّم العديد من الاضطرابات المرتبطة بالمناعة. ويؤكد هذا أن فيتامين د يمكن أن يؤثر في معدل وشدَّة أمراض مختلفة، مثل بعض الأمراض المعدية، الصدفية، التهاب المفاصل الروماتويدي، السكري من النوع الأول، والتصلب المتعدد [39].

وفيما يلي عرض موجز لأبرز ما توصلت إليه الدراسات الحديثة بشأن دور فيتامين د في أمراض المناعة الذاتية والأمراض المرتبطة بتنظيم الجهاز المناعي [39]:

1- الصدفية (Psoriasis)

الصدفية مرض التهابي مزمن، وهو اضطراب فرط تكاثر في الجلد يؤثر على 2-3% من سكان العالم. نظرًا لأن 25 (OH)D ينتج بشكل رئيسي في الجلد، وتعبر الخلايا الكيراتينية عن مستقبلات فيتامين د (VDR)، يمكن استخدام الكالسيتريول لعلاج هذا الاضطراب.

يرتبط الالتهاب المناعي في الصدفية، الناتج عن التعرف على مستضد ذاتي، بتفعيل الخلايا التائية المساعدة (T helper) من النوع Th1 و Th17 و Th22. ويمنع الكالسيتريول تمايز الخلايا المتغصنة، وعرض المستضد، والنشاط الالتهابي للإنترلوكينات (IL-1، IL-6، IL-8)، وعامل نخر الورم (TNF-α). فقد أظهرت دراسة تحليلاً لعوامل تعدد الأشكال الجينية لمستقبل فيتامين د وجود تعبير زائد للأليل (rs7975232) في مرضى الصدفية مقارنة بالمجموعات الشاهدة. وصفت الدراسات العلاقة بين نقص فيتامين د ومرضى الصدفية، ربما لأن هؤلاء المرضى يتجنبون التعرض للشمس بشكل أكبر. تم تسجيل نتائج مفيدة في مؤشر منطقة وشدة الصدفية (Psoriasis Area and Severity Index: PASI) ومستوى 25(OH)D في مصل الدم لدى المرضى الذين خضعوا للعلاج لمدة ستة أشهر بجرعة 60,000 وحدة دولية من فيتامين د2 تُعطى كل أسبوعين، وصفت دراسة أخرى نتائج مماثلة مع مرضى صدفية تلقوا 35,000 وحدة دولية من 25 D(OH) يوميًا لمدة ستة أشهر [39].

2- داء السكري من النوع الأول (T1DM)

يُلاحظ حدوث داء السكري من النوع الأول (Type 1 Diabetes Mellitus: T1DM) بشكل أكبر في البلدان الواقعة عند خطوط عرض مرتفعة والتي تتعرض فيها لأشعة الشمس بشكل أقل. تشمل الآليات المتضمنة في داء السكري من النوع الأول (T1DM) توليد الأجسام المضادة الذاتية، وتفعيل الخلايا التائية المساعدة من النمط الأول (Th1)، وكذلك الخلايا التائية السامة للخلايا (Cytotoxic T Lymphocytes: CTLs) الذاتية التفاعل، مما يؤدي إلى تدمير مناعي لخلايا بيتا (β) المنتجة للأنسولين في البنكرياس. وقد أظهرت التجارب الحيوانية أن إعطاء الكالسيتريول يؤدي إلى تحفيز الخلايا التائية المنظمة (Treg)، وتثبيط خلايا Th1، مما أسفر عن تقليل حدوث داء السكري من النوع الأول. إضافة إلى ذلك، يمكن لفيتامين د أن يكون وقائيًا في تطور داء السكري (T1DM)، من خلال تحفيز إفراز الأنسولين في خلايا بيتا البنكرياسية، وذلك عبر ارتباط مباشر بمستقبل فيتامين د [39].

تشير بعض الدراسات إلى انخفاض خطر الإصابة بداء (T1DM) عند الأطفال الذين يحصلون على كميات أكبر من فيتامين د، حيث وصفت تجربة سريرية في فنلندا انخفاضًا بنسبة 88% في خطر الإصابة بمرض (T1DM) لدى الأطفال

الذين تناولوا يوميًا 2000 وحدة دولية من 25(OH)D خلال أول سنة من حياتهم. وأفادت دراسة EURODIAB (European Diabetes) متعددة المراكز من نوع (حالة - شاهد) بانخفاض خطر الإصابة بداء (T1DM) في حال تم تعويض فيتامين د بأي جرعة. كما كشفت تجارب أخرى أن مكملات فيتامين د ساعدت في تقليل الجرعة اليومية من الأنسولين وزيادة مستويات ببتيد C. ويمكن لمكملات فيتامين د تحسين نشاط المرض، غير أنها لا تؤثر على مضاعفاته أو معدل الوفيات [39].

3- التصلب المتعدد (Multiple Sclerosis)

يحدث مرض التصلب المتعدد (MS) بشكل أكثر تواترًا في البلدان الواقعة عند خطوط عرض مرتفعة مع تقليل التعرض لأشعة الشمس، مشابه لداء السكري من النوع الأول. أظهرت الدراسات أن انخفاضًا بنسبة 41% في خطر الإصابة بالتصلب المتعدد يحدث مع كل زيادة بمقدار 20 نانوغرام/مل (50 نانومول/لتر) في مستويات 25(OH)D فوق 24 نانوغرام/مل (60 نانومول/لتر). كما ذكرت نفس الدراسة أن النساء اللواتي تناولن فيتامين د يوميًا بجرعة تزيد عن 400 وحدة دولية سجلن انخفاضًا بنسبة 41% في خطر الإصابة بالتصلب المتعدد [39].

يحفز نقص فيتامين د في التصلب المتعدد الالتهاب الذاتي للجهاز العصبي المركزي عبر اضطراب خلايا Th، وCTL، والخلايا البائية، والخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، مما يؤدي إلى تلف الخلايا العصبية والخلايا قليلة التغصن (Oligodendrocytes). تشبه العديد من التأثيرات المناعية للكالسيتريول تلك الخاصة بالإنترفيرون بيتا (IFN-β)، وهو علاج مناعي للتصلب المتعدد. توجد نتائج متضاربة بشأن الدور العلاجي لفيتامين د في التصلب المتعدد. أظهرت بعض الدراسات تحسنًا في معدل الانتكاسات ونتائج التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) مع زيادة جرعة فيتامين د (14,000 وحدة دولية/يوم) [39].

4- أمراض الأمعاء الالتهابية (IBD)

يُعدّ خطر الإصابة بأمراض الأمعاء الالتهابية (Inflammatory Bowel Diseases: IBD) أكثر شيوعًا في البلدان الواقعة عند خطوط عرض مرتفعة مع انخفاض التعرض لأشعة الشمس، مشابهًا لما هو عليه في داء السكري من النوع الأول والتصلب المتعدد. تتميز أمراض الأمعاء الالتهابية بخلل في المناعة الفطرية والتكيفية، وزيادة نفاذية الأمعاء، واختلال في توازن الميكروبيوم المعوي، مما يؤدي إلى التهاب مزمن في الأمعاء [39].

يُسجَّل نقص فيتامين د لدى مرضى الأمراض الالتهابية المعوية (IBD) بسبب اضطرابات في امتصاص الدهون، مما يعيق تكوين المذيلات (Micelles) والشيلوميكرونات (Chylomicrons) اللازمة لنقل فيتامين د داخل الأمعاء، ويؤدي ذلك إلى زيادة خطر الإصابة بتلين العظام (Osteomalacia) وهشاشة العظام (Osteoporosis). لذلك، يجب فحص هؤلاء المرضى وعلاج نقص فيتامين د لديهم باستخدام جرعات متزايدة من فيتامين د، بحيث يكون مستوى 25(OH)D في الدم لا يقل عن 30 نانوغرام/مل (75 نانومول/لتر). يُعدّ انخفاض 25(OH)D علامة حيوية لنشاط مرض IBD، ومؤشرًا على سوء التوقعات لهؤلاء المرضى في مرض كرون (Crohn's disease: CD). تتضمن الاستجابة الالتهابية تحفيز خلايا Th1، بينما في التهاب القولون التقرحي (Ulcerative colitis: UC) يتم تعزيز خلايا Th2، وتشارك خلايا Th17 في كلا المرضين [39].

أظهرت الدراسات أن الكالسيتريول يحفز خلايا Treg ويثبط نشاط خلايا Th1 و Th17، كما يتدخل في خلايا الغشاء المخاطي المعوي من خلال تحفيز البروتينات المشاركة في سلامة وصلات الغشاء (Tight junctions)، والتعرف على الممرضات داخل الخلايا. كما أفادت تجارب سريرية مختلفة أن مكملات فيتامين د كانت مفيدة لمرضى IBD، من خلال تقليل معدل الانتكاسات وتحسين توازن البكتيريا المعوية في مرضى كرون. ونظرًا لصعوبة امتصاص فيتامين د لدى مرضى IBD، يحتاج هؤلاء المرضى إلى جرعات أعلى من فيتامين د للوصول إلى مستويات طبيعية في الدم تساعد على منع تطور هشاشة العظام والتلين العظمي [39].

5- التهاب المفاصل الروماتويدي (RA)

يرتبط خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي (Rheumatoid Arthritis: RA) بانخفاض مستويات 25(OH)D. أظهرت الدراسات أن النساء اللاتي تناولن جرعات أعلى من فيتامين د انخفض لديهن خطر الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي بنسبة 33%، كما ارتبطت المستويات المنخفضة من 25(OH)D بنشاط المرض رغم أن هؤلاء المرضى يقل لديهم التعرض لأشعة الشمس بسبب مرضهم. يُعتبر علاج فيتامين د مفيدًا بسبب قدرته على تثبيط الخلايا Th1 و Th17، وتحفيز نشاط الخلايا Treg. وهذه الاستجابات المناعية تعزز الالتهاب المزمن في الغشاء الزليلي (Synovium).

تضمنت النتائج المتباينة من الدراسات التي استخدمت العلاج التكميلي بفيتامين د في التهاب (RA) تقارير عن تخفيف كبير للألم لدى المرضى الذين تناولوا 500 وحدة دولية يوميًا من 25(OH)D مع أدوية تعديل المرض المضادة للروماتيزم (DMARDs) والكالسيوم مقارنة بمن لم يتلقوا مكملات فيتامين د. قد يؤدي تناول فيتامين د مع مستويات مصل 25(OH)D بين (40-60) نانوغرام/مل، وهو ما يعادل تقريبًا (100-150 نانومول/لتر)، إلى تقليل خطر الإصابة بالتهاب (RA)، لكن الأدلة على هذا الموضوع لا تزال قليلة [39].

6- الذئبة الحمامية الجهازية (SLE)

الذئبة الحمراء الجهازية (Systemic Lupus Erythematosus: SLE) هي مرض مناعي ذاتي مزمن، يصيب عدة أجهزة في الجسم، ويُلاحظ ظهوره بشكل شائع لدى النساء الشابات. وقد أظهرت الدراسات وجود علاقة بين انخفاض مستويات فيتامين د وتطور المرض، إذ يرتبط هذا النقص بتكرار النوبات وبتأثيره على آليات المرض. ورغم أن معظم الدراسات تشير إلى أن انخفاض فيتامين د يتزامن مع زيادة نشاط المرض، فإن هناك دراستين لم تجدا تأثيرًا واضحًا له على هذا النشاط، كما لا يُلاحظ ارتباط مباشر بين فيتامين د والسيتوكينات المؤيدة للالتهاب. ومن العوامل الأخرى التي تساهم في نقص فيتامين د لدى مرضى الذئبة قلة التعرض لأشعة الشمس، والإصابة بأمراض الكلى، بالإضافة إلى وجود تعدد في أشكال جين مستقبل فيتامين د (VDR) الذي يؤدي إلى انخفاض استجابة الخلايا لهرمون فيتامين د، فضلًا عن الاختلافات الجينية التي تؤثر على الإنزيمات المسؤولة عن إنتاج فيتامين د داخليًا [39].

7- أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية (AITDs)

أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية (Autoimmune Thyroid Diseases: AITDs) تشمل مجموعة من الاضطرابات التي تتميز بهجوم الجهاز المناعي على الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى خلل في إنتاج الهرمونات الدرقية. من

أبرز هذه الأمراض مرض هاشيموتو (التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي) ومرض غريفز. تشير الأدلة المتزايدة إلى أن فيتامين د قد يكون له دور في تنظيم الاستجابة المناعية في هذه الأمراض. حيث أظهرت العديد من الدراسات أن نقص فيتامين د قد يعزز من تطور أمراض AITDs من خلال تأثيره على الخلايا التائية والمناعة الذاتية. كما أظهرت الأبحاث أن مكملات فيتامين د قد تساعد في تقليل مستويات الأجسام المضادة ضد الغدة الدرقية، وبالتالي قد تحسن الوظائف الدرقية لدى المرضى الذين يعانون من هذه الأمراض المناعية [42]. وسيتم مناقشة هذا الجانب بمزيد من التفصيل في الفصل الثالث بإذن الله.

III-2- دور فيتامين د في الأمراض غير المناعية

علاوة على الدور الهام لفيتامين د في الأمراض المناعية، فقد ارتبط أيضًا بحدوث عدد من الأمراض غير المناعية، من أبرزها:

1- الاضطرابات العضلية الهيكلية (Musculoskeletal disorders)

تم اقتراح العلاقة البيولوجية بين العظام والعضلات منذ وقت طويل، وتُعد هذه العلاقة الوظيفية خاضعة لتنظيم دقيق بواسطة هرمونات مثل محور (GH-IGF-I)، والهرمونات الجنسية، وفيتامين د. تؤدي أي اضطرابات في هذا التوازن إلى زيادة احتمالية السقوط، الأمر الذي يُضاف إلى عوامل مثل انخفاض الكتلة العظمية وكثافة المعادن في العظام وهشاشة الهيكل العظمي، لتُشكل مجتمعة عوامل خطر أساسية للكسور. وقد تبين أن تناول مكملات فيتامين د بجرعة لا تقل عن 800 وحدة دولية يوميًا، مع المحافظة على مستوى من 25(OH)D في مصل الدم لا يقل عن 24 نانوغرام/مل، يساهم في تقليل هذه المخاطر ودعم صحة الجهاز العضلي الهيكلي [40].

2- الأمراض المعدية (Infectious diseases)

أظهرت إحدى الدراسات أن مستويات 25(OH)D التي تبلغ 38 نانوغرام/مل أو أكثر ارتبطت بانخفاض بمقدار الضعف في خطر الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي الحادة، وانخفاض كبير في عدد أيام المرض. كما أن الأفراد الذين تناولوا فيتامين د3 سجلوا انخفاضًا بنسبة 23% في التهابات الجهاز التنفسي، وانخفاضًا بنسبة 50% في عدد الأيام التي استخدموا فيها المضادات الحيوية [40].

3- أمراض القلب والأوعية الدموية (Cardiovascular disease)

أظهرت الدراسات التجريبية على الحيوانات والخلايا المزروعة مخبريًا (Cell culture) أن تنشيط مستقبلات فيتامين د يؤدي إلى تأثيرات وقائية متعددة على القلب والأوعية الدموية، مثل التأثيرات المضادة لتصلب الشرايين، وكبح نظام الرينين (Renin system)، والوقاية من تلف عضلة القلب. كما تبين أن انخفاض مستويات 25(OH)D يرتبط بعدة عوامل خطر قلبية وعائية، مثل داء السكري، واضطراب مستويات الدهون، وارتفاع ضغط الدم، كما يُعد مؤشرًا للتنبؤ بحدوث مضاعفات قلبية كالسكتات الدماغية [40].

4- السرطان (Cancer)

تشير الدراسات البيئية (Ecological studies) إلى وجود تباين جغرافي في معدلات الإصابة بالسرطان والوفيات المرتبطة به، يرتبط بمستوى التعرض للأشعة فوق البنفسجية، ما يدعم الفرضية القائلة بإمكانية وجود دور وقائي لفيتامين د. كما بيّنت بيانات المراقبة (Observational data) وجود علاقة عكسية قوية بين تركيز 25(OH)D في الدم ومعدلات الإصابة بأنواع معينة من السرطان، لا سيما سرطان الثدي وسرطان القولون. ومع ذلك، فإن الأدلة المستقاة من التجارب السريرية العشوائية (Randomized Controlled Trials: RCTs) الحالية لا تزال محدودة، إذ لم تُصمَّم أو تُنفّذ بالشكل الكافي الذي يسمح باستخلاص نتائج قاطعة بشأن فعالية مكملات فيتامين د في الوقاية من السرطان. وبناءً عليه، فإن القبول بهذه الفرضية على مستوى السياسات الصحية العامة ما يزال مرهونًا بالحصول على نتائج مؤكدة من دراسات سريرية طويلة المدى مستقبلًا [40].

5- داء السكري من النوع الثاني (T2DM)

لا يُنصح حاليًا باستخدام مكملات فيتامين د للوقاية أو العلاج المباشر من داء السكري من النوع الثاني (Type 2 Diabetes Mellitus: T2DM). ورغم ذلك، تشير الأدلة الحديثة إلى أن تصحيح نقص فيتامين د قد يكون مفيدًا لدى مرضى السكري (T2DM). وفي هذا السياق، يُوصى بتناول جرعات من فيتامين د لا تقل عن 1500-2000 وحدة دولية يوميًا للأشخاص بين 50-70 سنة، بهدف رفع تركيز 25(OH)D إلى ما فوق 75 نانومول. ومع ذلك، لم تُظهر الدراسات فوائد حاسمة لمكملات فيتامين د لدى الأشخاص الذين لديهم مستويات كافية من الفيتامين، سواء كانوا عرضة للإصابة بداء T2DM أو مصابين به. علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات المقطعية ارتباطًا عكسيًا بين حالة فيتامين د ومؤشرات خطر الإصابة المستقبلية بداء T2DM، بدءًا من الطفولة، مرورًا بالمراهقة، وحتى البلوغ، بالإضافة إلى ارتباطها بعوامل متلازمة الأيض وأمراض القلب والأوعية الدموية [41].

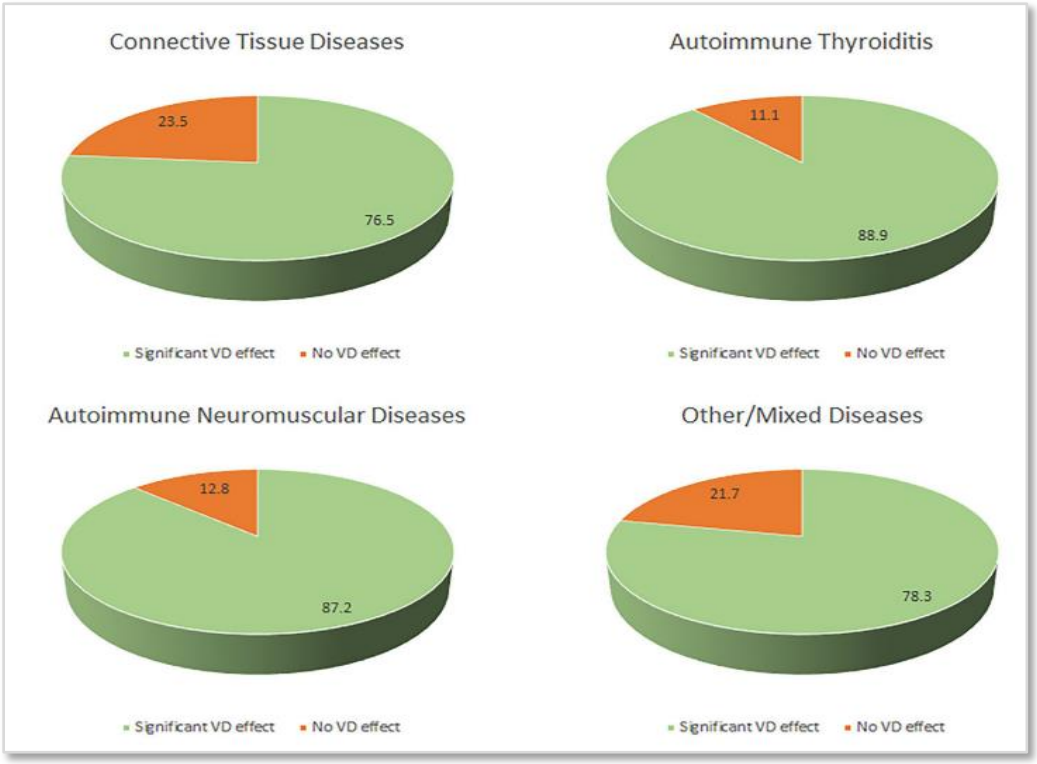
6- الأمراض العصبية (Neurological disorders)

يلعب فيتامين د دورًا مهمًا في الفيزيولوجيا العصبية، من خلال مشاركته في تصنيع الناقلات العصبية وعوامل النمو العصبية (Neurotrophic factors)، بالإضافة إلى مساهمته في الحماية العصبية، وذلك عبر تأثيراته المضادة للالتهاب والأكسدة، ودوره في إزالة ببتيد الأميلويد بيتا (Amyloid beta peptide). إلى جانب ذلك، يمكن اعتبار نقص فيتامين د أحد عوامل الخطر المرتبطة بالتدهور المعرفي والخرف، وهو ما تؤكده الدراسات الرصدية الطولية التي أظهرت أن الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين د يواجهون تدهورًا معرفيًا أكبر، ويكون خطر إصابتهم بالخرف أعلى [41].

وقد بينت الدراسات أن مستويات 25(OH)D في الدم كانت أقل بشكل ملحوظ لدى مرضى الزهايمر مقارنةً بالأشخاص ذوي الإدراك السليم. كما أظهرت النتائج أن المشاركين الذين كانت مستويات فيتامين د لديهم أقل من 10 نانوغرام/مل، كانوا أكثر عرضة للإصابة بالضعف الإدراكي بمعدل 2.7 مرة. وفي الوقت الراهن، تُجرى تجارب سريرية باستخدام مكملات فيتامين د3 بجرعة يومية تبلغ 2000 وحدة دولية، إلا أن الأدلة المتوفرة حتى الآن لا تزال غير حاسمة [40].

7- العقم (Infertility)

تشير الأدلة إلى أن فيتامين د قد يؤثر في الخصوبة لدى كلا الجنسين. حيث أظهرت الدراسات لدى النساء وجود علاقة بين المستويات الكافية من فيتامين د وارتفاع معدلات نجاح الإخصاب في المختبر (In Vitro Fertilization: IVF)، فضلًا عن ارتباطه بتنظيم الهرمونات التناسلية. كما تشير البيانات إلى مساهمة فيتامين د في تحسين جودة البويضات ووظيفة بطانة الرحم، مما قد ينعكس إيجابًا على فرص حدوث الحمل. أما لدى الرجال، فقد أظهرت الدراسات ارتباطًا بين المستويات الكافية من فيتامين د وتحسّن في نوعية الحيوانات المنوية، وحركتها، بالإضافة إلى احتمال تأثيره الإيجابي على مستويات هرمون التستوستيرون. تشير هذه النتائج إلى دور محتمل لفيتامين د في الوظائف التناسلية، إلا أن الدليل لا يزال غير حاسم، مما يبرز الحاجة إلى مزيد من الدراسات السريرية للتأكد من فعاليته في علاج العقم [40].



الشكل 5: تأثير فيتامين د على مجموعات الأمراض المختلفة [43].

الفصل الثاني:
الغدة الدرقية

الفصل 2: الغدة الدرقية

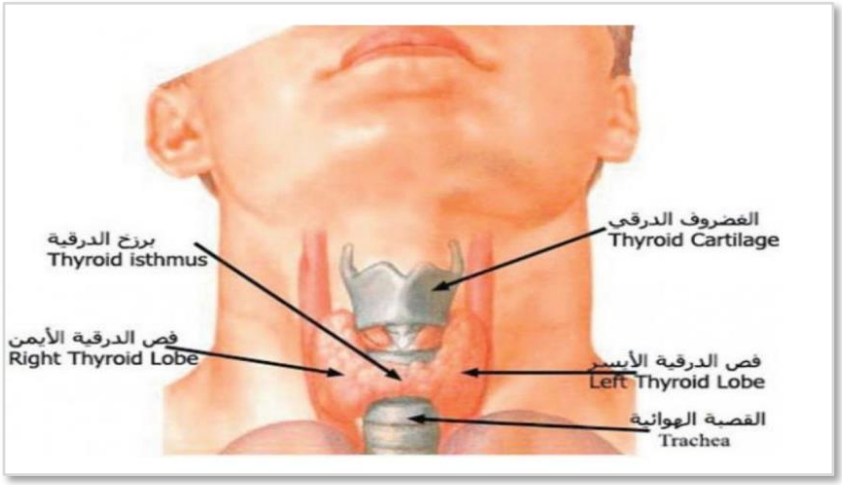
تُعدّ الغدة الدرقية من الغدد الصماء الأساسية في جسم الإنسان، نظرًا لدورها الجوهري في ضبط الوظائف الحيوية المرتبطة بمعدلات الأيض والنمو وتوازن الطاقة. وتعتمد فعالية هذه الغدة على إفراز هرمونات نوعية ذات تأثير شامل على معظم أنسجة الجسم، مما يجعل أي اضطراب في نشاطها أو تركيبها الوظيفي سببًا في اختلال التوازن الفيزيولوجي العام. وللإحاطة بالجوانب الأساسية المتعلقة بالغدة الدرقية، يتناول هذا الفصل أبرز وظائفها الفيزيولوجية والعوامل المؤثرة في أدائها، إضافة إلى طبيعة هرموناتها وآليات تصنيعها واستقلابها، ويُختتم بعرض لأمراض الغدة، مع التمييز بين المناعي منها وغير المناعي، تمهيدًا للتركيز لاحقًا على الجوانب المناعية الذاتية منها.

I- لمحة عامة حول الغدة الدرقية

I-1- تعريف الغدة الدرقية

الغدة الدرقية هي عبارة عن غدة صغيرة، اشتُقّ اسمها من المصطلح اليوناني (Thyreoeides) الذي يعني "الدرع"، وقد أُطلق عليها هذا الاسم نظرًا لتشابه شكلها، كما بدا في التشريح القديم، مع الدرع الواقي [48]. تقع هذه الغدة في الجزء السفلي من العنق، وتتخذ شكل فراشة، حيث يتصل فصّاها الجانبيان في المنتصف عبر تركيب يُعرف بالـ برزخ، والذي يُشار إليه أحيانًا باسم الفص الوسيط أو هرم القبرة، وهو ما يمنحها مظهرًا قريبًا من ربطة العنق الصغيرة. وفي الحالة الطبيعية، لا تكون الغدة الدرقية مرئية، ويصعب تحسّسها باللمس؛ غير أنّ تضخّمها يتيح للطبيب كشفها بسهولة أثناء الفحص السريري. وتُعد الغدة الدرقية من الغدد الصماء، إذ إنها لا تمتلك قناة تُفرغ من خلالها إفرازاتها، بل تطلق هرموناتها مباشرة إلى مجرى الدم [49][50][51].

يتراوح ارتفاع الغدة الدرقية ما بين 5 و6 سنتيمترات، ويبلغ عرضها نحو 2 سم، سواء من حيث الاتساع أو السمك، في حين يقدّر متوسط وزنها بحوالي 30 غرامًا، وحجمها ما بين 12 و15 سم^3. ويُلاحظ أن وزن الغدة وحجمها يتأثران بعوامل فسيولوجية وعمرية؛ إذ تكون عادةً أكثر وزنًا لدى النساء مقارنةً بالرجال، كما قد يزداد حجمها مؤقتًا خلال فترات الدورة الشهرية أو أثناء الحمل [52].



الشكل 06: رسم تخطيطي للغدة الدرقية (49).

I-2- المنشأ الجنيني للغدة الدرقية

تنشأ الغدة الدرقية من طبقة الأندوديرم (Endoderm) في الجزء الأمامي من القناة الهضمية للجنين، وذلك ابتداءً من اليوم الثاني والعشرين من التطور الجنيني، حيث تظهر على شكل نتوء كيسي من السطح البطني للبلعوم الأولي. ومع حلول اليوم السادس والعشرين، تبدأ النهاية البعيدة لهذا النتوء بالتوسع تدريجيًا لتتخذ هيئة فصين جانبيين، وفي اليوم الثاني والثلاثين تضيق النهاية المتصلة بالبلعوم مكوّنةً القناة الدرقية اللسانية، التي تختفي لاحقًا. يحتل فصّا الغدة موقعًا أماميًا بالنسبة للقصبة الهوائية، وتكتمل بنيتها في الأسبوع السابع من التطور الجنيني، بينما تبدأ بممارسة وظائفها الفيزيولوجية اعتبارًا من الأسبوع الثاني عشر من الحمل [53].

I-3- الوظيفة الفيزيولوجية للغدة الدرقية

تؤدي الغدة الدرقية دورًا أساسيًا في دعم النمو الطبيعي للجسم خلال مرحلة الطفولة، إذ تمتص اليود من النظام الغذائي وتُفرز مركبات تحتوي على هرمونات درقية مرتبطة باليود، تساهم في تنظيم معدل التمثيل الغذائي في مختلف أنسجة الجسم. وإلى جانب ذلك، تشارك هذه الغدة في عدد من الوظائف الحيوية، من أبرزها [54]:

- تنظيم درجة حرارة الجسم.
- تنظيم استقلاب البروتينات والدهون.
- دعم إفراز هرمون النمو.
- المساهمة في نضج الهيكل العظمي.
- تعزيز نمو الجهاز العصبي المركزي.
- المساعدة في تخليق العديد من الإنزيمات.

على الرغم من صغر حجم الغدة الدرقية، إلا أنها تُعد عضوًا بالغ الأهمية، إذ تتحكم بعمليات الأيض، وتُسهم في ضمان الأداء الطبيعي لجميع خلايا الجسم [55]. وترتكز وظائفها بشكل رئيسي على دعم التمايز الخلوي، وتعزيز نمو الجسم، وتنظيم معدل الأيض القاعدي، وذلك من خلال إفراز هرموناتها التي تُحفّز عملية توليد الطاقة داخل الخلايا؛ لذا يُشار إليها أحيانًا باسم "هرمونات الطاقة".

I-4- العوامل المؤثرة على الغدة الدرقية

تتأثر الغدة الدرقية بعدة عوامل، من أبرزها:

1- القلق النفسي: تُعد النساء أكثر عرضة للقلق مقارنة بالرجال، نتيجة للتقلبات النفسية التي تمر بها خلال مراحل حياتها مثل البلوغ، الحمل، الولادة، وسن اليأس (Menopause)، بالإضافة إلى التدخين، التقدّم في السن، ونقص اليود [54].

2- الهرمونات: تؤثر عدة هرمونات في وظيفة الغدة الدرقية، منها الإستروجين (Estrogen) والبروجسترون (Progesterone)، بالإضافة إلى هرمونات مصدرها تحت المهاد (Hypothalamus)، مثل السوماتوستاتين

(Somatostatin) الذي يثبط إفراز الدوبامين (Dopamine)، والهرمون المنشّط للدرقية TSH (Thyroid Stimulating Hormone).

3- الحرارة والبرودة: يُعد انخفاض درجة حرارة الجو أو التعرّض للبرودة الشديدة من العوامل التي تحفّز إفراز هرمونات الغدة الدرقية، وذلك نتيجة حاجة الجسم إلى رفع معدل الإنتاج الحراري (Thermogenesis) لمواجهة هذا الإجهاد.

4- الغذاء: تحتوي بعض الأطعمة على مركبات مثبطة لوظيفة الغدة الدرقية، مثل الفجل والكرنب، غير أن تناولها بكميات معتدلة لا يؤدي عادةً إلى تأثيرات سلبية على الإفراز.

5- الاستعداد الوراثي: يرتبط هذا العامل بحدوث اضطرابات المناعة الذاتية (Autoimmune disorders)، بالإضافة إلى الالتهابات البكتيرية [57].

I-5- البنية التشريحية للغدة الدرقية

تتكوّن الغدة الدرقية من فصين جانبيين متصلين عبر البرزخ (Isthmus)، وتحيط بها عدة تراكيب تشريحية دقيقة، ويمكن تلخيص هذه البنية كما يلي:

- **الفصان الجانبان:** لكل منهما هيئة هرم مثلث قاعدته في الأسفل له ثلاثة وجوه: أمامي وحشي (Anterolateral)، وإنسي (Medial)، وخلفي (Posterior)، بالإضافة إلى نهاية سفلية (قاعدة)، ونهاية علوية (قمة).
- **الوجه الأمامي الوحشي:** محدب، يتمادى مع الوجه الأمامي من البرزخ، ويستره صفاق العنق المتوسط (Fascia cervicalis media) وعضلات تحت اللامي (Infrahyoid muscles).
- **الوجه الإنسي:** يتمادى مع الوجه الخلفي للبرزخ، ويلتصق بالحلقة الأولى من الرغامى (Trachea)، وينطبق من الأسفل إلى الأعلى على الوجه الجانبي للحلقات الخمس الأولى للرغامى، وعلى الوجه الجانبي من الغضروف الحلقي (Cricoid cartilage)، وعلى القسم الخلفي والسفلي من الغضروف الدرقي. وينطبق في الخلف على البلعوم والمريء، وعلى القسم العلوي من العصب الراجع (Recurrent laryngeal nerve).
- **الوجه الخلفي:** تمرّ فيه الحزمة العصبية الوعائية للعنق.
- **النهاية السفلية:** ضخمة ودائرية، تجاور الأوردة الدرقية السفلية والصفاق المحيط بها.
- **النهاية العلوية:** دقيقة ومدورة، تناسب الحافة الخلفية من الغضروف الدرقي، وتدخل منها الأوردة الدرقية العلوية.
- **البرزخ:** صفيحة مضغوطة من الأمام إلى الخلف، يبلغ عرضه 1 سم، وارتفاعه 1.5 سم، له وجهان وحافتان؛ وجهه الأمامي محدب، يحيط به صفاق العنق المتوسط وعضلات تحت اللامي، ووجهه الخلفي مقعر، يعانق حلقات الرغامى الثانية والثالثة والرابعة، وتكون حافتاه العلوية والسفلية مقعّرتين [58].

I-6- الدوران الدموي واللمفاوي للغدة الدرقية

I-6-1- التروية الشريانية

تتمتع الغدة الدرقية بتغذية غنية، وذلك من خلال شريانين رئيسيين [59]:

أ. الشريان الدرقي العلوي: ينشأ من الشريان السباتي الخارجي (External carotid artery)، ويوجد شريانان علويان، واحد في كل جانب من الجسم. يتفرع كل منهما عند دخوله الغدة الدرقية إلى فرعين: أمامي وخلفي، حيث يغذي هذا الشريان الجانب الأمامي والعلوي من الغدة.

ب. الشريان الدرقي السفلي: يتفرع من الجذع الدرقي الرقبي (Thyrocervical trunk)، ويدخل إلى الغدة الدرقية، حيث يتفرع إلى عدة تفرعات تغذي الجانبين السفلي والخلفي من الغدة.

I-6-2- الصرف الوريدي

ترتبط الغدة الدرقية بعدد من الأوردة الصغيرة التي تتجمع لتكوّن ثلاثة أوردة أساسية، ينقسم كل منها إلى فرعين، أحدهما يتصل بالفص الأيمن والأخر بالفص الأيسر [59]:

أ. الوريد الدرقي العلوي: يطرح مخلفات الجزء العلوي للغدة في الوريد الوداجي الداخلي (Internal jugular vein)، ويجري بمحاذاة الشريان الدرقي العلوي.

ب. الوريد الدرقي السفلي: يصرف الثلث السفلي للغدة، ويسير بمحاذاة الشريان الدرقي السفلي، ويصب في جذع الأوردة العضلية الرأسية (Brachiocephalic vein).

ت. الوريد الدرقي الأوسط: يصرف الجزء الأوسط للغدة، ولا يسير بمحاذاة أي شريان، ويصب مباشرة في الوريد الوداجي الداخلي.

I-6-3- الصرف اللمفاوي

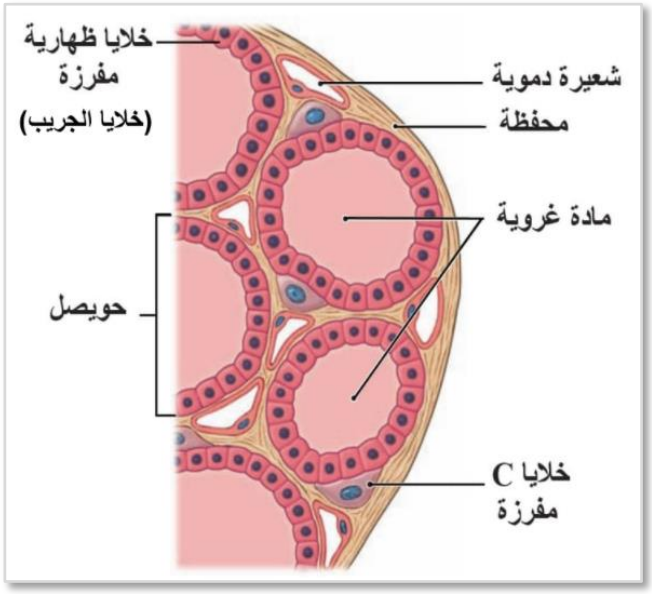
يتبع المسار اللمفاوي للغدة الدرقية غالبًا مسار الصرف الوريدي، ويتضمّن العقد اللمفاوية المجاورة للوريد الوداجي الداخلي. تُظهر منطقة الحلق شبكة لمفاوية كثيفة، تربط بين فصي الغدة، وتصرف فيما يُعرف بالقنوات اللمفاوية الجامعة (Collecting lymphatic trunks) [59].

I-7- البنية النسيجية للغدة الدرقية

تتكون فصيصات الغدة الدرقية من الوحدات النمطية المعروفة باسم جريبات الغدة الدرقية (Thyroid follicles)، حيث تحيط بكل جريب طبقة واحدة من الخلايا الدرقية الجريبية مربعة الشكل، والتي تصبح مستطيلة الشكل عند تحفيزها وتنبيهها. وفي وسط كل جريب، توجد مادة هلامية تُسمى الغرواني (Colloid)، والتي تتكون بشكل أساسي من بروتين الجلوبولين الدرقي (Thyroglobulin) المخزون. وتُعتبر الخلايا الدرقية مركز صناعة الهرمونات الدرقية.

علاوة على ذلك، نجد بين جريبات الغدة الدرقية الخلايا الجار حويصلية (Parafollicular cells) المعروفة بالخلايا C [60]، والتي تقع بين الخلايا الظهارية الفارزة للغراء المنتشر بين الجريبات. ويكون شكل هذه الخلايا حرشفيًا (Squamous)، إلا أنه يتحول إلى عمادي (Columnar). وتجدر الإشارة إلى أن هذه الخلايا أقل عددًا من الخلايا الدرقية، وليست على اتصال مع الغراء الدرقي، ولكنها تلامس الشعيرات الدموية. كما تُعتبر مصدر هرمون الكالسيتونين (Calcitonin)، وتمتاز بكثرة حبيباتها الإفرازية تحت المجهر [61]. ومن الناحية الوعائية، تُعد الغدة الدرقية عضوًا

غنيًا بالأوعية الدموية، إذ تزودها الشرايين الدرقية العلوية والسفلية بالدم، وفي بعض الأحيان يوجد شريان إضافي يُعرف بشريان الغدة الدرقية الأوسط أو غير الثابت (Thyroid Ima Artery).



الشكل 07: رسم تخطيطي يوضح خلايا الغدة الدرقية.

II- هرمونات الغدة الدرقية

II-1- تعريف الهرمون

يمكن تعريف الهرمون (Hormone) على أنه مادة كيميائية تُفرز من الغدد الصماء (Endocrine glands) أو من خلايا متخصصة مباشرةً إلى الدم وبكميات دقيقة. وتكمن وظيفته في إحداث استجابة نوعية نموذجية في خلايا أخرى. وبناءً على ذلك، يمكن أيضًا تعريف الهرمونات على أنها منظمات تعمل على تسريع أو تبطيء الوظائف الحيوية، والتي تسير بمعدلات مختلفة في حال غيابها. علاوة على ذلك، تُعد بعض العمليات الحيوية، مثل نضج التراكيب التناسلية الملحقة، مرتبطة بوجود الهرمونات المناسبة، حيث تبقى غير ناضجة في حال فقدان هذه الهرمونات [63].

II-2- تعريف الهرمونات الدرقية

تُفرز الغدة الدرقية مجموعة من الهرمونات المهمة التي تؤدي دورًا أساسيًا في العديد من الوظائف الحيوية مثل الأيض والنمو وغيرها. ومن بين هذه الهرمونات، تفرز الغدة هرمونين أساسيين هما:

أ. التيروكسين (Thyroxine T4)

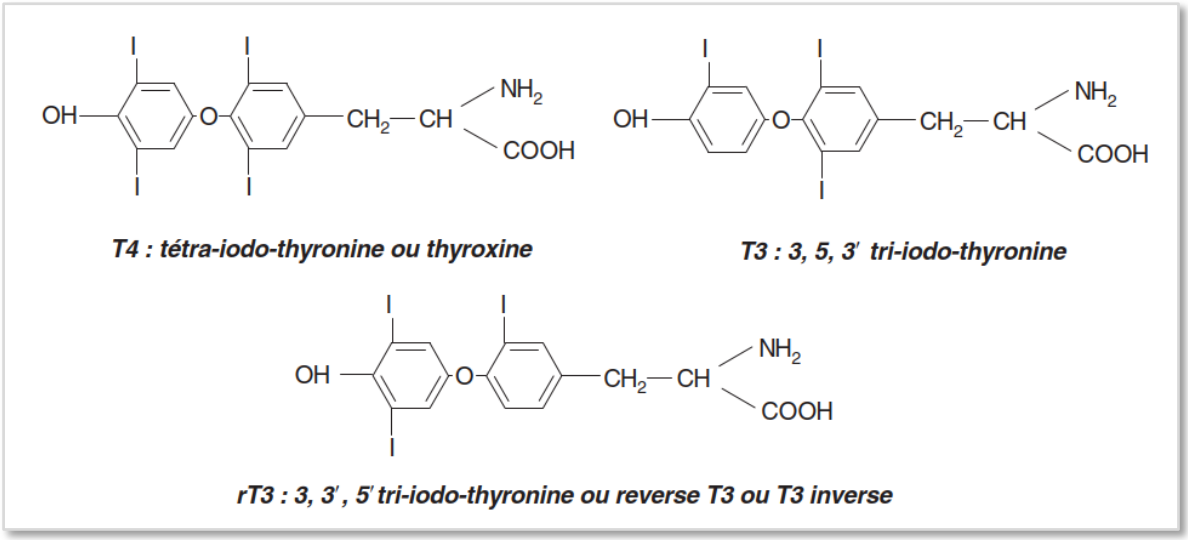
يُعد هذا الهرمون مشتقًا يوديًا من الحمض الأميني تيروسين (Tyrosine)، ويحمل أربع ذرات من اليود (Iodine). وتفرزه الغدة الدرقية بمعدل يقارب 80 ميكروغرامًا يوميًا. ويتواجد T4 في الدم على شكلين: أحدهما مرتبط بالبروتينات، والآخر حر (Free T4)، حيث يمكن للأخير الدخول إلى مختلف خلايا الجسم. وتتراوح النسبة الطبيعية لهرمون التيروكسين الحر ما بين (0.7 - 1.9) نانوغرام/ديسيلتر، بينما تصل مدة نصف عمره (Half-Life) إلى نحو 6.5 يوم.

وتجدر الإشارة إلى أن معظم هذا الهرمون يُحوَّل في الجسم إلى صورة أكثر فعالية تُعرف بهرمون ثلاثي يودوثيرونين (Triiodothyronine: T3) [64].

ب. ثلاثي يودوثيرونين (Triiodothyronine: T3)

يُفرَز هذا الهرمون من الغدة الدرقية بنسبة لا تتجاوز 20% من مجموع الهرمونات الدرقية، وذلك بمعدل 4 ميكروغرامات يوميًا. وتبلغ مدة نصف عمره حوالي 2.5 يوم، وهو يعمل بسرعة وفعالية أكبر من T4، بما يُقارب 3 إلى 5 مرات. ويتراوح المعدل الطبيعي لهذا الهرمون في دم البالغين بين (80 - 180) نانوغرام/ديسيلتر. بالإضافة إلى ذلك، تُفرز الغدة الدرقية أيضًا صورة غير نشطة من T3 تُعرف باسم الـ T3 العكسي (Reverse T3: rT3)، وذلك بمعدل يُقارب 2 ميكروغرام يوميًا.

بالإضافة إلى هرموني الغدة الدرقية الأساسيين (T3 وT4)، تُفرز الغدة أيضًا هرمون الكالسيتونين (Calcitonin)، المعروف كذلك باسم ثيروكالسيتونين (Thyrocalcitonin)، وهو بمثابة هرمون يعمل على خفض مستوى الكالسيوم في الجسم [66].



الشكل 08: البنية الكيميائية للهرمونات الدرقية (T3 وT4) [81].

II-3- تصنيع الهرمونات الدرقية

تقوم حويصلات الغدة الدرقية بتصنيع الهرمونات الدرقية عبر ثلاث مراحل:

❖ المرحلة الأولى: استخلاص اليود من الدم

في العادة، نحصل على اليود من الغذاء. ونظرًا لكفاءة الكلية في التخلص من جزيئات اليود، فإن جزءًا من هذه الجزيئات يُطرح خارج الجسم، بينما الجزء المتبقي ينتقل بعكس تدرج تركيزه إلى النسيج الدرقي في شكل يوديد (Iodide)، وذلك بفضل وجود مضخة اليود (Iodine pump) على الغشاء البلازمي. بعد ذلك، ينتقل اليود إلى داخل التجويف السيتوبلازمي، حيث يرتبط بالبروتين الحامل (Binding protein).

وفي مرحلة لاحقة، تقوم الغدة الدرقية بتجميع جزيئات ثنائي اليود (Diiodotyrosine: DIT) بغرض ربطها بجزيئات الحمض الأميني تايروسين (Tyrosine)، وذلك في وجود التأثير المباشر للهرمون المنبه للغدة الدرقية TSH (Thyroid-Stimulating Hormone). بالإضافة إلى ذلك، يتم الحصول على T3 من خلال تحول T4 بعد إزالة جزيء واحد من اليود، وتتم هذه العملية في الكلية والكبد وبعض الأنسجة الأخرى [57].

❖ **المرحلة الثانية: تصنيع البروتين الرابط للهرمونات الدرقية**

يُعد بروتين التايروجلوبيولين (Thyroglobulin) المصدر الرئيسي للحمض الأميني تايروسين (Tyrosine)، حيث تحدث عملية تأيّد (Iodination) التايروسين داخل الخلايا الدرقية من أجل تصنيع الهرمونات الدرقية، وذلك من خلال تجميعه وربطه بالبروتين الرابط لهذه الهرمونات. ويحتوي هذا البروتين على جزيئات من السكر وبقايا من الحمض الأميني التايروسين. يُصنّع البروتين الرابط داخل الخلايا الدرقية، ثم يُحال إلى تجويف الحويصلات (Follicular Lumen) عن طريق قذف الحبيبات البروتينية (Protein granules) المحتوية على هذا البروتين، مرتبطًا بالهرمونات الدرقية، حيث يبقى مخزنًا بداخلها إلى حين الحاجة إلى إفرازه [57].

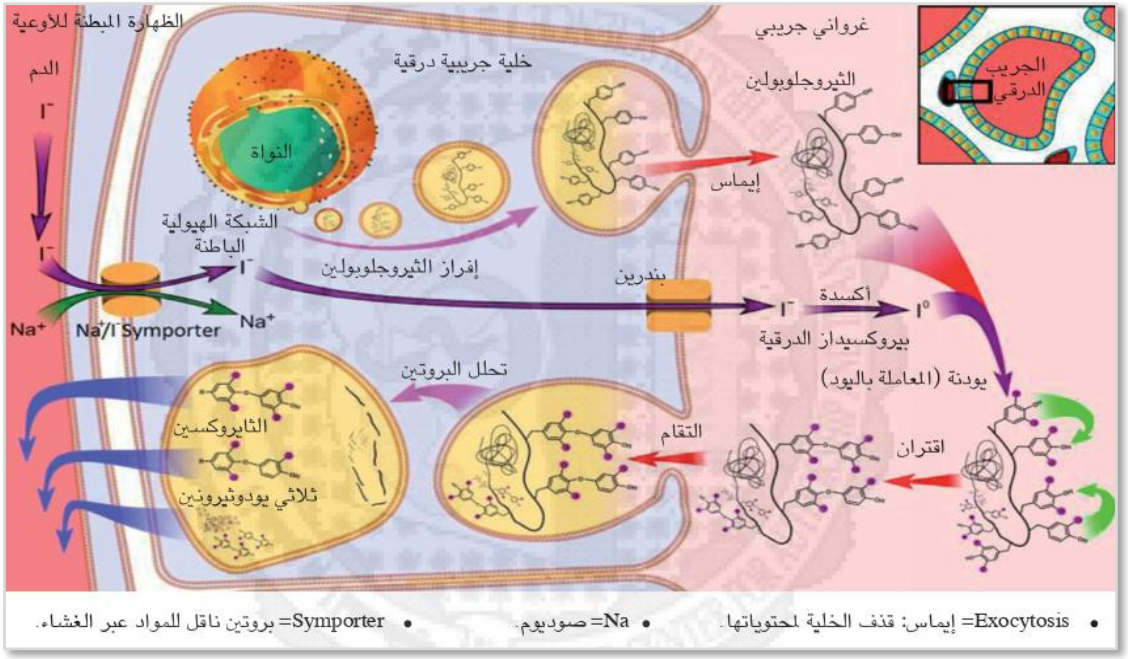
❖ **المرحلة الثالثة: إطلاق الهرمونات الدرقية**

عندما يحتاج الجسم إلى الهرمونات الدرقية، يتخلص البروتين الرابط من الهرمونات العالقة به، وذلك بواسطة الإنزيمات المحللة (Lysosomal enzymes) الموجودة بالليزوزومات (Lysosomes). ويتم بعد ذلك إطلاق هذه الهرمونات حرة داخل الدورة الدموية، حيث يرتبط الجزء الأكبر منها ببروتينات البلازما، في حين يبقى بعض التايروسين المؤيد (Iodinated Tyrosine) كمخزون احتياطي داخل الخلايا الدرقية للاستفادة منه في تصنيع المزيد من الهرمونات.

أما من حيث التوزيع الكمي، فإن حوالي 90% من الهرمونات الدرقية التي تتحرر داخل الدورة الدموية تكون في صورة T4، بينما تكون 10% فقط في صورة T3. وعند وصول الهرمونات الدرقية إلى الدم، يتم ربطها ببروتينات البلازما بنسبة كبيرة، ويُعد البروتين الرابط للتايروكسين (Thyroxine-Binding Globulin: TBG) هو الأهم، تليه الألبومين الرابط للتايروكسين (Thyroxine-Binding Prealbumin: TBPA)، ثم بنسبة أقل بروتين الألبومين (Albumin) [57].

II-4- آلية عمل الهرمونات الدرقية

تُمارس الهرمونات الدرقية تأثيرها الفيزيولوجي بطريقة مشابهة للهرمونات الستيرويدية (الدهنية)، إذ تتمكن من النفاذ مباشرة عبر الغشاء البلازمي للخلايا والدخول إلى السيتوبلازم. بعد ذلك، ترتبط هذه الهرمونات بمستقبلاتها النوعية داخل الخلية، مما يؤدي إلى تنشيط سلسلة من التفاعلات الجزيئية. يُحفّز هذا الارتباط عملية النسخ الجيني (Transcription)، حيث يُستنسخ الحمض النووي (ADN) إلى الحمض النووي الريبوزي (ARN)، وهو ما يُمثّل خطوة محورية في توجيه إنتاج الإنزيمات الضرورية. تسهم هذه الإنزيمات في تنفيذ التأثيرات الحيوية للهرمونات، وخاصة تلك المتعلقة بتنظيم الأيض القاعدي، بما يشمل أيض البروتينات، والدهون، والكربوهيدرات على حدّ سواء [57].



الشكل 09: رسم توضيحي لخطوات إنتاج هرمونات الغدة الدرقية [60].

II-5- إزالة الهرمونات الدرقية من الجسم

تُعدّ الهرمونات الدرقية من الهرمونات طويلة العمر في الدورة الدموية مقارنةً بالهرمونات البروتينية. إذ يبلغ نصف عمر هرمون التيروكسين (T4) حوالي ستة أيام، بينما لا يتجاوز نصف عمر هرمون (T3) يومين، في حين أن معظم الهرمونات البروتينية لا يتعدى عمرها بضع دقائق قبل أن يتم تكسيرها. بعد أداء وظيفتها، تُزال الهرمونات الدرقية من الجسم عبر آليات متعددة، من أبرزها:

- **اختزال اليود (Deiodination):** تقوم العديد من الأنسجة الجسدية بنزع ذرات اليود من هرمونات الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى تحويلها إلى مركّبات خاملة غير فعالة بيولوجيًا.

- **الاقتران الكبدي (Hepatic conjugation):** يعمل الكبد على ربط الهرمونات الدرقية T3 وT4 بحمض الغلوكورونيك (Glucuronic acid)، وبدرجة أقل بالكبريتات (Sulfates)، مما يسهل طرحها. يُفرز جزء من هذه المركّبات المرتبطة عبر العصارة الصفراوية، ثم يُعاد امتصاص جزء منها داخل الأمعاء، في حين يتم طرح البقية خارج الجسم إما عبر البراز أو البول. كما قد تنتقل كميات صغيرة إلى النسيج الثديي وتُطرح عبر الحليب [57].

III- أمراض الغدة الدرقية

قد تصاب الغدة الدرقية بأنواع مختلفة من الاضطرابات التي تؤثر على وظيفتها، وتُصنّف هذه الأمراض وفقًا لآلياتها المسببة إلى أمراض مناعية وأخرى غير مناعية. وضمن المجموعة المناعية، يمكن التمييز بين الأمراض ذات الطابع المناعي الذاتي، وتلك التي ترتبط بآليات مناعية دون أن تتضمن استجابة ذاتية موجهة ضد خلايا الغدة نفسها. وقد اعتمد هذا التقسيم بهدف توضيح موقع أمراض المناعة الذاتية الدرقية ضمن التصنيف العام، تمهيدًا لدراسة علاقتها المحتملة بتأثيرات فيتامين د.

III-1- الأمراض غير المناعية

III-1-1- اضطرابات وظيفية أساسية

تُعد الاضطرابات الوظيفية الأساسية من بين الأنماط المهمة للأمراض التي تصيب الغدة الدرقية، وهي تشير إلى اختلال في كفاءة الغدة على إنتاج الهرمونات بشكل كافٍ أو منتظم، دون أن يكون السبب ناجمًا عن تفاعل مناعي أو خلل بنيوي ظاهر. وتندرج تحت هذا التصنيف عدة حالات سريرية تختلف في شدتها وتأثيرها على الوظائف الحيوية، مثل: قصور الغدة الدرقية العابر في حديثي الولادة، فرط نشاط الغدة المؤقت، قصور الغدة المركزي، وقصور الغدة الدرقية الخلقي الذي يكتسب أهمية خاصة نظرًا لطبيعته المبكرة وانعكاساته العميقة على نمو الجهاز العصبي والوظائف الحيوية في مراحل الطفولة الأولى.

✸ قصور الغدة الدرقية الخلقي

يُعد قصور الغدة الدرقية الخلقي (Congenital hypothyroidism) المثال الأكثر شيوعًا ضمن هذه الفئة، إذ يُسجّل حدوثه في طفل واحد تقريبًا من بين كل 3500 ولادة حية. وينجم هذا الاضطراب غالبًا عن نقص تطوّر الغدة الدرقية أثناء الحياة الجنينية. وفي السابق، لم تكن هذه الحالة تُكتشف إلا في مراحل متأخرة من الطفولة أو حتى عند البلوغ، ما كان يؤدي إلى تأخر شديد في النمو واضطرابات عقلية وحركية دائمة تُعرف باسم الفدامة (Cretinism). أما اليوم، ومع تطوّر برامج التحري المبكر، يُجرى فحص شامل لجميع حديثي الولادة ما بين اليوم الخامس والسابع بعد الولادة، ويُباشر العلاج بالهرمونات التعويضية فور تأكيد التشخيص، مما يُتيح لهؤلاء الأطفال فرص نمو طبيعي وسليم [55].

III-1-2- العقيدات الدرقية والأورام

تُعد العقيدات الدرقية (Thyroid nodules) والأورام (Neoplastic disorders) من بين الأمراض غير المناعية التي تصيب الغدة الدرقية، وتتمثل بظهور عقد يمكن أن تكون صلبة أو تحتوي على سائل وإفرازات داخل نسيج الغدة. في معظم الحالات، لا تترافق هذه العقيدات مع أعراض واضحة، إلا أن ازدياد حجمها قد يؤدي إلى ظهور بعض العلامات السريرية الملحوظة، مثل انتفاخ في الرقبة، وصعوبة في التنفس أو البلع، وقد يعاني المريض أحيانًا من شعور بالألم أو التوتر والقلق، كما قد يلاحظ فقدانًا في الوزن أو تعرّقًا مفرطًا في الجلد [50].

تختلف هذه العقيدات في طبيعتها بين أورام حميدة وأخرى خبيثة، ويُعد التمييز بينهما أمرًا بالغ الأهمية نظرًا لاختلاف التوجيه العلاجي في كل حالة. وفيما يلي عرض لأهم نوعين من هذه العقيدات:

أ. العقيدات الحميدة (Benign thyroid nodules)

تنشأ هذه العقيدات نتيجة نمو عقد داخل الغدة الدرقية تُعرف بالغدوم ذو الحويصلات الطبيعية (Normofollicular adenoma) أو العرطلة (Colloid nodule)، وتُعد أكثر أنواع العقيدات الحميدة شيوعًا، لا سيما بعد سن الثلاثين. وغالبًا ما تُشخّص هذه العقيدات خطأً على أنها سرطان الغدة الدرقية، ولذلك من الضروري إجراء تشخيص نسيجي مرضي (Histopathological diagnosis) أثناء التداخل الجراحي للتحقق من طبيعتها. ونادرًا ما تتحول هذه العقيدات

إلى عقيدات إنتانية (Infectious nodules) مع خراج (Abscess)، أو إلى أورام حبيبية (Granulomatous tumors) [51].

ب. سرطانات الغدة الدرقية (Thyroid Carcinomas)

تُعد سرطانات الغدة الدرقية المتمايزة (Differentiated Thyroid Carcinomas) الشكل الأكثر شيوعًا لهذا المرض، وتشمل: سرطان الغدة الدرقية الحليمي (Papillary)، وسرطان الغدة الدرقية الجريبي (Follicular)، بالإضافة إلى بعض المتغيرات النسيجية مثل الخلية الطويلة وخلايا هيرثيل (Hürthle cells). تتميّز معظم أشكال سرطان الغدة الدرقية المتمايز بمعدلات نجاة طويلة الأمد مرتفعة (تتجاوز 90-95%)، خصوصًا عند التشخيص المبكر وفي سن صغيرة. ومع ذلك، قد تصل نسبة الانتكاس أو استمرار المرض إلى 30%، ويمكن أن تحدث الانتكاسات حتى بعد مرور عقود من العلاج الأولي [67].

في المقابل، فإن بعض أنواع سرطان الغدة الدرقية الأخرى الأقل شيوعًا تتصف بسلوك أكثر عدوانية وصعوبة في العلاج. ومن هذه الأنواع سرطان الغدة الدرقية النخاعي (Medullary) وسرطان الغدة الكشمي (Anaplastic)، اللذان يُمثّلان مجتمعَين حوالي 5% فقط من حالات سرطان الغدة الدرقية. ولذلك، يُعد التشخيص الدقيق لنوع السرطان وتحديد الخطة العلاجية المناسبة استنادًا إلى التوجيهات الطبية أمرًا بالغ الأهمية [67].

III-1-3- تضخم الغدة الدرقية (Goiter)

يُعرَّف تضخم الغدة الدرقية بأنه زيادة في حجم الغدة الدرقية، ويُعد من أبرز الأمراض غير المناعية التي تصيبها. وتشيع الإصابة به خصوصًا بين النساء بعد سن الأربعين، حيث يُلاحظ ارتفاع في معدلات انتشاره في هذه الفئة العمرية. قد لا تظهر على المصاب أي أعراض واضحة، إلا أن بعض الحالات تترافق مع علامات سريرية، من أبرزها: تضخم أو انتفاخ ظاهر في منطقة الرقبة، وصعوبة في التنفس أو البلع، إضافة إلى سعال، بحة في الصوت، أو صفير في الصدر [50].

يرتبط تضخم الغدة بعدة عوامل، ويُعد نقص اليود من أكثرها شيوعًا، إلى جانب أمراض مناعية مثل داء غريفز (Graves' disease) وداء هاشيموتو (Hashimoto's thyroiditis)، إضافة إلى حالات أخرى كالدراق متعدد العقيدات (Multinodular goiter)، والعقيدة الدرقية الوحيدة (Solitary thyroid nodule)، وسرطان الغدة الدرقية (Thyroid cancer)، وكذلك الحمل والتهاب الغدة الدرقية (Thyroiditis) [49].

تختلف الأشكال السريرية لتضخم الغدة باختلاف البنية والمظهر التشريحي، ويمكن تصنيفه إلى نوعين رئيسيين هما: الدراق البسيط (Simple/Endemic goiter) والدراق متعدد العقيدات (Multinodular goiter).

أ. الدراق البسيط

يتميّز هذا النوع بزيادة متناظرة في حجم الفصّين من الغدة، دون وجود عقد واضحة عند الجس. ويُلاحظ بشكل خاص لدى النساء، مع بقاء مستويات TSH والأجسام المضادة الدرقية ضمن المعدلات الطبيعية. يعتمد تشخيصه على تصوير بالأمواج فوق الصوتية (Echography) عالي الجودة، حيث يتم قياس أبعاد كل فص بدقة. ويُطلق عليه اسم الدراق

المستوطن (Endemic goiter) إذا كان المريض ينحدر من منطقة جغرافية يُسجَّل فيها انتشار المرض لدى أكثر من 10٪ من السكان [51].

ب. الدراق متعدد العقيدات

يُعتبر الدراق متعدد العقيدات تطورًا شبه حتميًا للدراق البسيط أو المستوطن، ويتميّز بوجود أكثر من عقدتين ضمن نسيج الغدة الدرقية. وغالبًا ما يكون جسّ هذه العقيدات صعبًا، بل وقد يكون مضلِّلًا سريريًا، مما يستدعي فحوصًا تصويرية دقيقة لتقييمها. وتُصنَّف هذه الحالة إلى عدة أنماط بحسب التأثير الوظيفي للعقيدات على إفراز الهرمونات الدرقية، ومن أبرزها: الدراق السميّ متعدد العقيدات (Toxic multinodular goiter)، والدراق سويّ الدرق متعدد العقيدات (Non-toxic multinodular goiter) [51].

III-2- الأمراض المناعية

III-2-1- أمراض مناعية غير ذاتية

تُصنّف بعض التهابات الغدة الدرقية ضمن فئة الالتهابات المناعية غير الذاتية، والتي لا يكون فيها الجهاز المناعي موجّهًا ضد مكونات الغدة بشكل ذاتي، بل يُستثار استجابةً لعوامل خارجية مثل العدوى أو الأدوية. وتندرج تحت هذه الفئة عدة أنواع، من أهمها: التهاب الدرق تحت الحاد (Subacute thyroiditis)، والتهاب الدرقية الناتج عن الأدوية، وهما النوعان الأكثر شيوعًا ضمن هذا التصنيف.

أ. التهاب الدرق تحت الحاد

يُعدّ التهاب الدرق تحت الحاد، الذي يُعرف أيضًا باسم التهاب دي كورفان (De Quervain's thyroiditis)، من أكثر أنواع التهابات الغدة الدرقية غير الذاتية شيوعًا، ويُعتقد أن منشأه فيروسي. حيث يُثير وجود مستضد فيروسي يُشبه في بنيته خلايا الغدة الجريبية استجابةً مناعية تؤدي إلى التهاب موضعي في النسيج الدرقي. يظهر المرض عادةً على شكل ألم معتدل إلى شديد في الجزء الأمامي من الرقبة، وقد يمتد هذا الألم نحو الأذنين. كما قد يصاحب الحالة أعراض فرط نشاط مؤقت للغدة الدرقية نتيجة تسرب الهرمونات من الخلايا المتضررة. يعتمد العلاج على تخفيف الأعراض باستخدام حاصرات الأدرينالين بيتا (Beta-blockers) والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية [60].

ب. التهاب الدرقية الناتج عن الأدوية

تُحدث بعض الأدوية التهابًا غير ذاتي في نسيج الغدة الدرقية، ويُعرف هذا النوع بالتهاب الدرقية المحرَّض بالأدوية (Drug-induced thyroiditis). ومن أبرز الأدوية التي قد تسبب هذا الاضطراب: الليثيوم (Lithium) المستخدم في الاضطرابات النفسية، والأميودارون (Amiodarone) المستخدم في علاج اضطرابات نظم القلب، إضافة إلى بعض العلاجات الحديثة مثل مثبطات التيروسين كيناز (Tyrosine kinase inhibitors) المستخدمة في معالجة بعض أنواع السرطان، والتي قد تسبب التهابًا درقيًا بعد نحو ستة أسابيع من بدء العلاج [60].

III-2-2- أمراض مناعية ذاتية

تنشأ أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية نتيجة خلل في آليات التعرّف المناعي، حيث يفقد فيها الجهاز المناعي قدرته على التمييز بين مكونات الجسم السليمة والعوامل الغريبة، فيُوجّه استجاباته الدفاعية نحو عناصر طبيعية داخل نسيج الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى تفاعلات التهابية مزمنة تُلحق ضررًا تدريجيًا ببنية الغدة ووظيفتها. وتضمّ هذه الفئة مجموعة من الحالات السريرية التي تتباين في مظاهرها وأثرها الوظيفي، من أبرزها داء هاشيموتو (Hashimoto's thyroiditis) وداء غريفز (Graves' disease)، بالإضافة إلى حالات أخرى مثل التهاب الدرقية اللمفاوي (Lymphocytic thyroiditis)، والتهاب الدرقية الليفي (Riedel's thyroiditis) الذي يُعد من الأنواع النادرة.

وفي هذا القسم، سنتناول بمزيد من التفصيل التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو وداء غريفز، بوصفهما الشكلين الأكثر شيوعًا بين أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، وكذلك لكونهما محور الدراسة في هذه المذكرة فيما يتعلق بتأثير فيتامين د على الآليات المناعية المرتبطة بهما.

1- التهاب الدرقية اللمفاوي

يُعرف التهاب الدرقية اللمفاوي (Lymphocytic thyroiditis) بأنه أحد أشكال الالتهابات المناعية الذاتية غير المؤلمة للغدة الدرقية، ويتّخذ عدة أنماط سريرية، من أبرزها التهاب الغدة الدرقية الصامت (Silent thyroiditis)، والذي يندرج تحته شكل خاص يُعرف بـ التهاب الدرقية التالي للولادة (Postpartum thyroiditis)، ويتميّز بحدوثه خلال السنة الأولى بعد الولادة لدى النساء المعرضات مناعيًا.

✸ التهاب الغدة الدرقية الصامت

يتميّز هذا الشكل بحدوث ارتشاح لمفاوي في نسيج الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى تسمّم درقي يتبعه خمول وظيفي (Hypothyroidism). يُصيب هذا النوع النساء بنسبة أعلى من الذكور، ويظهر غالبًا بعد فترة من الولادة، وقد يكون سببه استخدام بعض الأدوية. تبدأ الحالة عادةً بأعراض زيادة مؤقتة في مستوى الهرمونات الدرقية، ثم يتطور لاحقًا إلى انخفاض في نشاط الغدة، لتعود في الغالب إلى وضعها الطبيعي بعد مرور حوالي 12 شهرًا. يقتصر العلاج على مرحلة التسمم الدرقي باستخدام حاصرات بيتا (Beta-blockers)، ونادرًا ما تُستخدم مشتقات الكورتيزول (Corticosteroids) [60].

✸ التهاب الدرقية التالي للولادة

يُعد هذا النوع شكلًا فرعيًا من الالتهاب الصامت، ويظهر لدى النساء خلال السنة الأولى بعد الولادة، خاصةً لدى من لديهن أمراض مناعية أخرى، أو أجسام مضادة ضد إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقية (Anti-TPO antibodies)، أو تاريخ عائلي لأمراض الغدة الدرقية. يُشخّص عادة عند ملاحظة اضطراب وظيفي (نشاط زائد أو خمول) في الغدة خلال السنة التالية للولادة، وقد ينتهي في بعض الحالات إلى قصور درقي دائم [60].

2- داء غريفز (Graves' disease)

2-1- تعريف داء غريفز

داء غريفز هو مرض مناعي ذاتي يصيب الغدة الدرقية، ينشأ عندما يهاجم الجهاز المناعي هذه الغدة، ما يؤدي إلى زيادة في إفراز هرموناتها [51]. ويُعرف هذا المرض أيضًا باسم الدراق الجحوظي أو داء بازدوف، وسُمي كذلك نسبةً إلى الطبيب الإيرلندي روبرت غريفز الذي وصفه لأول مرة قبل أكثر من 200 عام. غالبًا ما يترافق هذا الداء مع أمراض مناعية أخرى، من أبرزها: داء السكري من النمط الأول، الذئبة الحمامية، فقر الدم الناتج عن نقص امتصاص فيتامين B12، والوهن العضلي [73][57].

2-2- لمحة وبائية وسريرية حول المرض

يُعد داء غريفز أكثر أنواع فرط نشاط الغدة الدرقية شيوعًا، حيث تبلغ نسبة الإصابة به ما بين 2 إلى 3 حالات لكل 1000 امرأة سنويًا. ويصيب المرض جميع الفئات العمرية، إلا أن انتشاره يزداد بوضوح لدى الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 30 و40 عامًا [51]. وتُعد النساء في الفئة العمرية بين 40 و50 سنة الأكثر عرضة للإصابة بهذا الداء، مما يشير إلى وجود علاقة محتملة بين التغيرات الهرمونية أو المناعية المرتبطة بالعمر وبين تطور المرض [55].

من الناحية السريرية، تُظهر الدراسات أن ما يقارب ثلث إلى نصف المرضى يعانون من نوبة واحدة من فرط نشاط الغدة الدرقية، تدوم لعدة أشهر ثم تنحسر. أما النسبة المتبقية من المرضى، فتُصاب بنوبات متكررة من فرط نشاط الغدة الدرقية تمتد لعدة سنوات. وتجدر الإشارة إلى أنه لا يمكن التنبؤ بطبيعة مسار داء فرط نشاط الغدة الدرقية مسبقًا، إذ قد يتسم بكونه عابرًا لدى بعض المرضى أو مزمنًا متكررًا لدى آخرين [55].

2-3- الأسباب والآليات المرضية لداء غريفز

يُعتبر داء غريفز اضطرابًا مناعيًا ذاتيًا معقّدًا، ينتج عن تفاعل غير طبيعي بين عوامل وراثية وبيئية وآليات مناعية تفضي إلى فرط نشاط الغدة الدرقية. ورغم أن الفيزيولوجيا المرضية للمرض لا تزال غير مفهومة كليًا، إلا أن الدراسات الحديثة أظهرت مجموعة من الملامح المناعية والوظيفية التي تسهم في تطوره، وتشكل الأساس لفهم آلية حدوثه.

✸ الآلية المناعية لداء غريغز

رغم وضوح آلية فرط تنشيط الغدة الدرقية في داء غريفز، إلا أن الفيزيولوجيا المرضية العامة لهذا المرض لا تزال غير مفهومة جيدًا، ويُعزى هذا القصور إلى غياب نموذج حيواني مقنع حتى السنوات الأخيرة، مما حدّ من فهم التفاصيل الدقيقة للمسارات المناعية المشاركة في تطوره [74]. داء غريفز هو مرض مناعي ذاتي تنشأ فيه استجابة مناعية غير طبيعية ضد مكونات الغدة الدرقية، تبدأ بتحسس الخلايا اللمفاوية التائية لمستضدات داخلية، مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا اللمفاوية البائية، التي تتحول إلى خلايا بلازمية (Plasma cells) وتقوم بإنتاج أجسام مضادة ذاتية (Autoantibodies). تتجه هذه الأجسام المضادة بشكل خاص نحو مستقبلات الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH)، والموجودة على الجانب القاعدي من الخلايا الجُريبية (Follicular cells) [72].

في الحالة الطبيعية، يؤدي ارتباط (TSH) بمستقبلاته إلى إطلاق الهرمونات الدرقية استجابة لاحتياجات الجسم، إلا أن هذه الأجسام المضادة، من نوع (IgG)، ترتبط بهذه المستقبلات وتُفعلها كما لو كانت (TSH) نفسه، مما يؤدي إلى تحفيز مفرط لإنتاج الهرمونات الدرقية [72][73]. ونتيجة لهذا التحفيز المستمر، تتحول الخلايا الجُريبية إلى خلايا أسطوانية وتفرز كميات كبيرة من الهرمونات في مجرى الدم دون رقابة. هذا الإفراز لا يخضع للضبط الطبيعي بوساطة (TSH)، ولا يتناسب مع احتياجات الجسم الأيضية، إذ إن التفاعل النوعي بين الجزء (Fab) من الجسم المضاد ومستقبلات (TSH) يؤدي إلى تحفيز دائم حتى في غياب التحفيز الطبيعي [72][74].

ومع ارتفاع تركيز هذه الهرمونات، يتم تنشيط مستقبلات الهرمونات الدرقية في الغدة النخامية، مما يثبط إفراز (TSH) عبر آلية التغذية الراجعة السلبية (Negative feedback). وتكون النتيجة النهائية هي مستويات مرتفعة جدًا من الهرمونات الدرقية، في مقابل انخفاض واضح في تركيز (TSH) [73]. وتُعد هذه الأجسام المضادة المرتبطة بمستقبلات (TSH) العلامة التشخيصية الأبرز لداء غريفز، إذ تُكشف لدى معظم المرضى، وتشكل الأساس الإمراضي لهذا المرض المناعي الذاتي [60].

✸ المسببات الوراثية والبيئية

رغم أن المسببات الدقيقة لداء غريفز لا تزال غير مفهومة بشكل كامل، تشير الأدلة المتوفرة إلى أنّ تطور هذا المرض يرتبط بتفاعل معقّد بين الاستعداد الوراثي والعوامل البيئية المحيطة، ولا سيّما العدوى التي يُحتمل أن تؤدي إلى تحفيز غير نوعي للجهاز المناعي، أو إلى سلسلة من الهجمات الالتهابية التي تفضي إلى استجابة مناعية ذاتية مرضيّة عبر خلل في كبح اللمفاويات التائية. وقد أكدت دراسة أُجريت على التوائم الملتصقة (Conjoined twins) أن خطر الإصابة بداء غريفز قد يصل إلى 80%، مما يدعم بقوة فرضية التأثير الوراثي، وقد تم التعرّف على عدد من الجينات المرتبطة بالمرض، من أبرزها HLA DRB103 وHLA DRB108، إضافة إلى مستقبل الهرمون المنبه للغدة الدرقية. كما يُعتقد أن التحسّس المناعي لمستضدات الغدة الدرقية يمثل نقطة انطلاق أساسية في تطوّر المرض، مما يعكس دور العوامل البيئية في تحفيز الخلل المناعي لدى الأفراد ذوي الاستعداد الجيني [60][74].

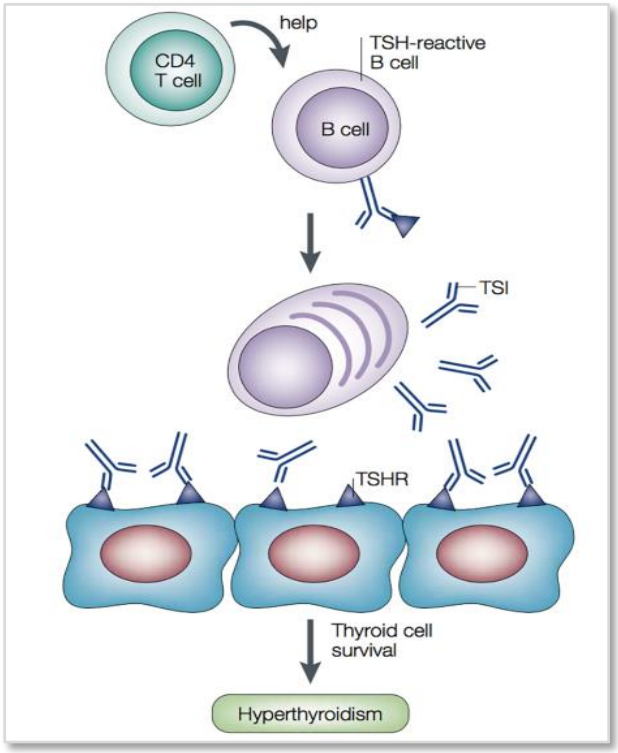
✸ أنواع الأجسام المضادة في داء غريفز

تم التعرف على ثلاثة أنواع رئيسية من الأجسام المضادة تلعب دورًا محوريًا في داء غريفز [73]:

أ. الأجسام المنشطة للغدة الدرقية (TSI): وهي أجسام مضادة من نوع (IgG)، تعمل كمنشطات طويلة المفعول للغدة الدرقية، مما يؤدي إلى زيادة إفراز هرمون الغدة الدرقية (TSH).

ب. الأجسام المحفزة لنمو الغدة الدرقية (TGI): ترتبط هذه الأجسام مباشرة بمستقبلات الغدة وتؤدي إلى نمو بصيلات الغدة الدرقية.

ت. الأجسام المثبطة للتيروتروبين (TBAb): تمنع هذه الأجسام ارتباط (TSH) بمستقبلاته؛ بعضها يعمل كمحفز مباشر لوظيفة الغدة، فيما يمنع البعض الآخر ارتباط (TSH) بمستقبلاته.



الشكل 10: الآلية المقترحة المتسببة في مرض غريفز [62].

2-4- الأعراض والأشكال السريرية

يتّسم داء غريفز بمجموعة من الأعراض السريرية المتنوعة التي تنعكس على عدد من أجهزة الجسم، نتيجة فرط نشاط الغدة الدرقية وارتفاع مستويات الهرمونات الدرقية. وتُعد هذه الأعراض شائعة بين المرضى، مع وجود تباين فردي في شدتها وطبيعتها.

- **خسارة الوزن:** تُعد من الأعراض البارزة، حيث تؤدي الزيادة في معدلات الهرمونات الدرقية إلى تسريع عمليات الاستقلاب، ما يفضي إلى فقدان الوزن لدى معظم المرضى. ومع ذلك، قد تُسجَّل في حالات نادرة زيادة بسيطة في الوزن.

- **الحرارة المرتفعة والتعرق:** نتيجة ارتفاع مستوى عمليات الأيض، يعمل الجسم على التخلص من الحرارة الزائدة من خلال زيادة التعرّق.

الطباع الحادة: يُلاحظ لدى العديد من المرضى تغيّر في المزاج والانفعال الزائد، وتكون هذه الأعراض النفسية أكثر وضوحًا عند النساء.

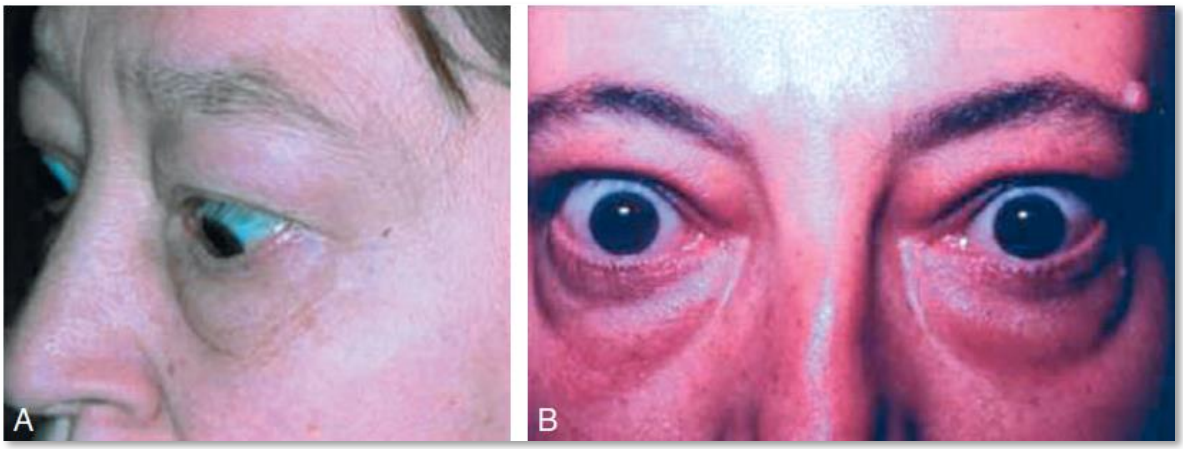
- **الخفقان:** يظهر غالبًا في المراحل المتقدمة من المرض، وقد يتطوّر إلى اضطرابات في نظم القلب مثل الرجفان الأذيني، أو حتى إلى حالات من قصور القلب [55].

- **ضيق التنفس والرُجفان:** عند بذل مجهود جسدي، يعاني المرضى من صعوبة في التنفس، كما يشكون في كثير من الأحيان من رجفة واضحة في اليدين.

- **الحيض:** تلاحظ النساء المصابات اضطرابات في الدورة الشهرية، قد تصل أحيانًا إلى انقطاعها لفترات طويلة.

- **الأعراض المتعلقة بالعين:** وهي من السمات المميزة لداء غريفز، وتُعرف باعتلال العين المرافق له، وتظهر على شكل انتفاخ في العينين، الإحساس بوجود رمل داخل العين، حساسية زائدة تجاه الضوء، ازدواجية في الرؤية، وقد تصل في بعض الحالات المتقدمة إلى فقدان البصر [49].

- **أعراض إضافية:** تشمل ضعفًا عامًا في العضلات، زيادة في حركية الأمعاء، الشعور المستمر بالإرهاق، واضطرابات في الجهاز الهضمي تترافق مع تكرار التبرز.



الشكل 11: صورة توضح مرض العيون الخاص بداء غريفز [56].

2-5- تشخيص مرض غريفز

يبدأ تشخيص داء غريفز عند الأطفال عادة بقياس مستوى الثيروكسين الحر (Free T4)، والذي يكون مرتفعًا بشكل ملحوظ لدى الأطفال المصابين. كما يُلاحظ انخفاض في مستوى الهرمون المنبّه للغدة الدرقية (TSH). ويُعزّز التشخيص من خلال الكشف عن وجود الأجسام المضادة لمستقبلات الهرمون المنبّه للغدة الدرقية (TRAb). وإلى جانب الفحوصات المخبرية، يُستخدم كل من اليود المشع والمسح الضوئي لتأكيد تشخيص زيادة إفراز الغدة الدرقية.

✸ فحوصات الدم

تُظهر فحوصات الدم عادةً ارتفاعًا في تركيز الثيروكسين الحر مع انخفاض في تركيز الهرمون المنبّه للغدة الدرقية، وهي الحالة المعروفة باسم التسمم الدرقي. وفي بعض الحالات، قد يكون مستوى الثيروكسين طبيعيًا بينما يكون تركيز الثيرونين ثلاثي اليود الحر (Free T3) مرتفعًا، وتُعرف هذه الحالة بالتسمم الدرقي ثلاثي اليودوتيرونين. أما في حال وجود نقص في تركيز الهرمون المنبّه مع مستويات طبيعية للهرمونات الأخرى، فيُشير ذلك إلى فرط نشاط الغدة دون السريري [60]. ولإجراء هذه الفحوصات، يُختار وريد مناسب، ويتم تنظيف موضع الحقن، ثم تُدخل الإبرة المتصلة بحقنة إلى الوريد لسحب عينة الدم المخصصة للتحليل [55].

✸ الشفط بالإبرة الدقيقة

يُستخدم هذا الإجراء للحصول على عينة من خلايا الغدة الدرقية، وذلك من خلال إدخال إبرة دقيقة متصلة بحقنة إلى النسيج الدرقي. تُفحص العينة الناتجة تحت المجهر بهدف الكشف عن أي تغيرات أو شذوذ على مستوى الخلايا. ويُعد هذا الفحص من الوسائل التشخيصية البسيطة والفعالة، إذ يسمح بتقييم التكوين الخلوي للغدة بطريقة غير جراحية.

✸ الفحص الشعاعي للغدة الدرقية

يُنفّذ هذا الفحص باستخدام جرعات صغيرة من اليود المشع أو التكنيشيوم (Technetium: Tc)، تُعطى عن طريق الفم أو تُحقن وريديًا. وتُراعى الجرعة بدقة بحيث تكون منخفضة إلى حدّ يسمح باستخدامها حتى لدى الأشخاص الذين يعانون من حساسية لليود. وبما أن هذا النوع من التشخيص يستغرق وقتًا نسبيًا، يُنصح المرضى خلال فترة الانتظار باستعمال حاصرات بيتا (Beta-blockers) مثل البروبرانولول (Propranolol) لتقليل تأثيرات الهرمونات الدرقية. تُستخدم في هذا الفحص كاميرا تعمل بأشعة غاما (Gamma rays) لتصوير الإشعاعات المنبعثة من الجسم بعد حقنه بنظير مشع مثل التكنيشيوم 99 m (Tc 99 m). وبعد مرور 20 إلى 30 دقيقة، يكون التكنيشيوم قد تراكم داخل الغدة، ويُطلب من المريض الاستلقاء تحت الكاميرا للحصول على صورة شعاعية دقيقة [55].

2-6- علاج داء غريفز

يمكن تصنيف العلاجات المتبعة لداء غريفز إلى ثلاثة أصناف رئيسية، هي: العلاج الدوائي (بالعقاقير)، العلاج باليود المشع، والعلاج الجراحي.

✸ العلاج بالأدوية (العقاقير)

يُعتمد هذا النمط العلاجي عادةً لدى المرضى الذين يتوجهون إلى الطبيب عند أول نوبة من فرط نشاط الغدة الدرقية. ويُعد الكربيمازول (Carbimazole) من أكثر الأدوية استخدامًا، حيث يعمل على تقليل نسب الهرمونات التي تنتجها الغدة الدرقية، ويتوفر على شكل أقراص بعياري 5 ميليغرام و20 ميليغرام. تتراوح مدة العلاج المعتادة بين 6 إلى 18 شهرًا، وتُوصف في البداية جرعة كبيرة، ثم يُخفض الطبيب كمية الكربيمازول تدريجيًا تبعًا لمستويات الهرمون المنبه للدرق (TSH) والهرمونين T3 وT4 [55].

من الآثار الجانبية لهذا الدواء، إصابة حوالي 2% من المرضى بطفح جلدي مصحوب بحكة في مختلف أنحاء الجسم، ويُستوجب عندها التوقف عن تناوله واستعمال مضادات الهيستامين. أما التأثير الجانبي الأخطر، فهو انخفاض عدد الكريات البيضاء، مما قد يؤدي إلى تقرّح الحنجرة، وقرحات فموية، وارتفاع في درجة الحرارة. وفي هذه الحالات، يمكن استبدال الكربيمازول بأدوية أخرى مثل البروبيلثيوراسيل (Propylthiouracil) والميثيمازول (Methimazole)، إلى جانب البريدنيزولون (Prednisolone) وبعض الفيتامينات مثل فيتامين A، E، وC، إضافة إلى الزنك والنحاس [55].

✸ العلاج باليود المشع

يُدخل اليود المشع إلى داخل خلايا الغدة الدرقية عبر ناقل الصوديوم واليود (Na^+/I^- Symporter)، حيث يُطلق أشعة غاما تؤدي إلى تدمير تدريجي للأنسجة. لا يتطلب هذا العلاج تحضيرًا غذائيًا خاصًا أو إجراءات أولية معقدة [60]. يُؤخذ

اليود المشع عن طريق الفم على شكل كبسولات، ثم يُمتص عبر مجرى الدم ويصل إلى الغدة الدرقية. قبل بدء العلاج، يُطلب من المريض توقيع موافقة خطية، وتُقدَّم له تعليمات تتعلق بتجنّب أماكن التجمّعات والاحتكاك القريب بالآخرين لبضعة أيام بعد تناول الجرعة [55].

يُمنع استعمال هذا العلاج لدى النساء الحوامل إطلاقًا، نظرًا لتأثيره السلبي على غدة الجنين، كما يُنصح بتجنّب الحمل لمدة أربعة أشهر بعد العلاج. من أبرز الآثار السلبية المحتملة للعلاج باليود المشع هو احتمال الإصابة بقصور في الغدة الدرقية، مما يستدعي متابعة طبية منتظمة ووصف عقار التيروكسين (Levothyroxine) عند الحاجة. وتتراوح مدة العلاج باليود المشع عادة بين ستة إلى ثمانية أشهر [55].

✸ العلاج الجراحي

يلجأ الطبيب إلى استئصال الغدة الدرقية في حال عدم استجابة المريض للعلاج الدوائي. وقبل إجراء الجراحة، يجب أولًا تحقيق توازن في معدلات الهرمونات الدرقية من خلال تناول الكربيمازول (Carbimazole). كما قد يُطلب من المريض تناول دواء يحتوي على اليود المشع لمدة تتراوح بين 10 إلى 14 يومًا قبل العملية. من السلبيات المرتبطة بالجراحة، احتمال ظهور ندبة في العنق، لكنها غالبًا ما تتراجع وتبدو كأنها تجاعيد طبيعية. وفي حالات نادرة جدًا، قد تتضرر الغدد جارات الدرقية، المسؤولة عن تنظيم مستويات الكالسيوم في الدم، وفي هذه الحالة يجب أن يُرافق العلاج طويل الأمد تناول فيتامين د [55].

3- مرض هاشيموتو (Hashimoto's thyroiditis)

3-1- نبذة تاريخية عن المرض

في عام 1912، قدّم الطبيب الياباني هاشيموتو أول وصف طبي لاضطراب مزمن في الغدة الدرقية، سجّله لدى أربعة مرضى تحت اسم تضخم الغدة اللمفاوي. وقد تميزت الغدة الدرقية لديهم بوجود تليّف وضُمور في النسيج الحشوي، إضافة إلى تغيرات حمضية في خلايا الفصيصات (Lobules). ومنذ ذلك الحين، توالت الدراسات السريرية والمرضية حول هذا الاضطراب، الذي عُرف لاحقًا بعدة تسميات، منها: التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو، التهاب الغدة الدرقية المزمن، التهاب الغدة اللمفاوي، تضخم الغدة اللمفاوي، والتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي [50].

وقد كان يُعتقد سابقًا أن هذا المرض نادر ولا يُشخّص إلا بعد استئصال الغدة، لكن بفضل الاستخدام الواسع لخزعات الإبرة الدقيقة والاختبارات المصلية للأجسام المضادة، أصبح داء هاشيموتو الآن أحد أكثر اضطرابات الغدة الدرقية شيوعًا، لا سيما لدى النساء الشابات أو في منتصف العمر [74].

3-2- تعريف داء هاشيموتو

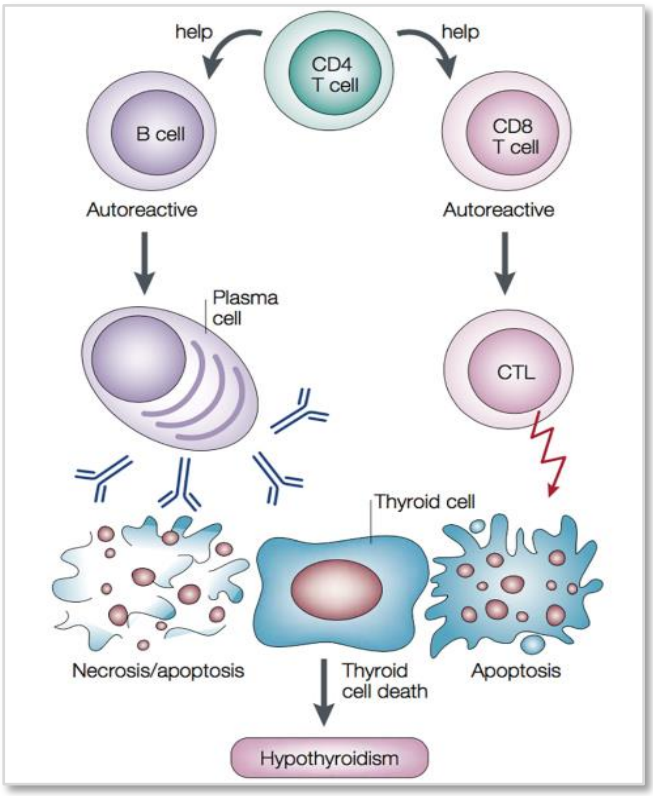
داء هاشيموتو هو اضطراب مناعي ذاتي يصيب الغدة الدرقية، ويحدث عندما يهاجم الجهاز المناعي الغدة عن طريق الخطأ، مما يؤدي إلى إضعاف تدريجي في قدرتها على إفراز الهرمونات الدرقية. لا يُظهر المرض أعراضًا واضحة في مراحله المبكرة، لكنه يتطوّر تدريجيًا بمرور الوقت إلى حالة من قصور الدرقية. يُعد هذا المرض أكثر شيوعًا بين النساء في منتصف العمر، وخاصة في الفئة العمرية ما بين الثلاثينات والخمسينات [50].

3-3- الآلية المرضية لداء هاشيموتو

يُعدّ داء هاشيموتو أحد أمراض المناعة الذاتية التي تتميز بتوجيه الجهاز المناعي استجابته ضد مكونات الغدة الدرقية. في هذا السياق، تتولد أجسام مضادة موجهة بشكل رئيسي ضد إنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقية (Thyroid peroxidase: TPO) والتيروغلوبولين (Thyroglobulin: TG)، ما يؤدي إلى التهاب مزمن في نسيج الغدة وتخريب تدريجي لخلاياها. يبدأ هذا التخريب عادة بتضخّم غير مؤلم في الغدة، يترافق لاحقًا مع انخفاض متزايد في قدرتها على إفراز الهرمونات الدرقية [74][75].

تنشأ هذه الاستجابة المناعية الشاذة نتيجة فقدان آليات كبح اللمفاويات التائية، مما يسمح بظهور خلايا تائية ذاتية التوجيه تجاه مستضدات الغدة الدرقية. يقوم هذا الخلل بتحفيز اللمفاويات البائية التي تنتج الأجسام المضادة الذاتية، في مقدمتها مضادات TPO (Anti-TPO) و Tg (Anti-TG)، والتي تؤدي إلى تفعيل سلسلة من التفاعلات الالتهابية داخل نسيج الغدة. تتطور هذه العملية بشكل بطيء وتراكمي، مسببة تليّفًا تدريجيًا وفقدانًا وظيفيًا في النسيج الدرقي [75].

هذا الخلل في التنظيم المناعي يعكس فشل الجهاز المناعي في التمييز بين الذات وغير الذات، وهو ما يُعدّ السمة الأساسية في الأمراض المناعية الذاتية. ومع مرور الوقت، يتقدّم المرض نحو صورة سريرية كاملة من قصور الدرقية المزمن، لا سيما لدى النساء في منتصف العمر، وتزداد شدته بتأثير العوامل الوراثية والبيئية التي تساهم في تطوره لدى بعض الأفراد [74][75].



الشكل 12: الآلية المقترحة المتسببة في مرض هاشيموتو [62].

3-4- أسباب مرض هاشيموتو

تتعدد العوامل التي قد تسهم في تطوّر داء هاشيموتو، وتشمل ظروفًا بيئية، وعادات غذائية، بالإضافة إلى عوامل وراثية. وفيما يلي عرض لمساهمة كل من هذه العوامل في نشوء المرض وتقدّمه [74][76]:

- **العوامل البيئية:** يمكن أن تسهم عدة عوامل بيئية في تحفيز الإصابة بالأمراض المناعية الذاتية لدى الأفراد الذين لديهم استعداد وراثي. وتشمل هذه العوامل العدوى البكتيرية والفيروسية، التدخين، والتعرض لمركّبات كيميائية. ومن جهة أخرى، فإن انخفاض التعرض للعوامل البيئية، مثل العيش في بيئات مفرطة التعقيم، قد أدى إلى ازدياد انتشار الأمراض التحسسية والمناعية الذاتية، بما في ذلك التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو.

- **العادات الغذائية:** تلعب العادات الغذائية دورًا مهمًا في تطور التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو، إذ يرتبط الإفراط في تناول اليود بزيادة تصل إلى أربعة أضعاف في احتمال حدوث المرض. ويُعزى ذلك إلى تعزيز الاستجابة المناعية ضد الغلوبولين الدرقي بفعل ارتفاع مستويات اليود. لهذا، يُنصح بتجنّب الإفراط في تناول مكملات اليود، مع التقيّد بكميات محددة خلال فترتي الحمل والرضاعة لا تتجاوز 250 ميكروغرام يوميًا.

- **نقص السيلينيوم:** تشير الدراسات إلى أن نقص السيلينيوم قد يزيد من احتمال الإصابة بهاشيموتو، غير أن تناول مكملات السيلينيوم لم يُظهر تحسنًا ملحوظًا في مسار المرض. ونظرًا للعلاقة بين داء هاشيموتو وداء السيلياك، فقد اقترح اعتماد نظام غذائي منخفض الغلوتين كوسيلة للتقليل من أعراض المرض.

- **العوامل الجينية:** تشمل العوامل الجينية المؤثرة في داء هاشيموتو تعدد الأشكال في مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA)، والبروتين المرتبط بالخلايا التائية السامة. وتؤدي هذه العوامل إلى خلل في آلية التحمل الذاتي التي تنظمها اللمفاويات البائية والتائية المنظمة. كما تشمل المواقع الجينية الإضافية المرتبطة بالمناعة الذاتية للغدة الدرقية طفرات في مستضدات ذاتية، وسيتوكينات ومستقبلاتها، مثل مستقبلات (IL-2)، مستقبلات الإستروجين، وبروتينات الالتصاق [74][76].

3-5- أعراض مرض هاشيموتو

تتطور الأعراض السريرية لداء هاشيموتو تدريجيًا وغالبًا ما تكون غير نوعية في المراحل الأولى، مما يجعل التشخيص صعبًا في بدايته. تشمل هذه الأعراض العامة المبكرة الإرهاق المزمن، الإمساك، جفاف الجلد، زيادة الوزن، وانخفاض الطاقة. ومع تقدّم المرض، تظهر علامات أخرى تشمل اضطرابات في العديد من أجهزة الجسم. وفيما يلي عرض لأبرز الأعراض المميزة لداء هاشيموتو، التي ترتبط بشكل وثيق بسير المرض وتطوره السريري [77]:

- **فرط نشاط الغدة الدرقية:** قد يظهر في بداية المرض فرط مؤقت في نشاط الغدة الدرقية، ناتج عن تدمير خلايا الغدة وتسرب الهرمونات المخزنة إلى الدم. هذا الارتفاع في الهرمونات يكون عابرًا، إذ تتجه الحالة تدريجيًا نحو قصور درقي دائم نتيجة التدمير المستمر الناجم عن الأجسام المضادة الذاتية. ويُلاحظ أن القصور يتفاوت في شدته ويمكن أن يؤثر على وظائف مختلفة في الجسم.

▪ **الأعراض الجلدية والظاهرية:** تشمل التغيرات الجلدية في داء هاشيموتو ظهور الوذمة المخاطية (Myxedema)، وهي حالة ناتجة عن تراكم الجليكوز أمينوغليكان (Glycosaminoglycans) في الأنسجة، وتُعد من العلامات المتقدمة والنادرة نسبيًا، وتظهر عادة في الجلد على شكل تورم غير غائر، خاصة في الوجه وحول العينين، وكذلك في اليدين والقدمين. كما يؤدي هذا التراكم أيضًا إلى تضخّم اللسان (Macroglossia)، باعتباره عضلة ملساء تتأثر بهذه الوذمة، ما يسبب زيادة حجمه في بعض الحالات المتقدمة. إضافةً إلى ذلك، يصبح الجلد جافًا ومتقشرًا، خاصة في السطوح الباسطة، وراحة اليدين وباطن القدمين، وتُلاحظ أيضًا هشاشة الأظافر. أما الشعر فقد يصبح جافًا، باهتًا، هشًا، وقد يتساقط بشكل جزئي أو كلي.

▪ **الاضطرابات القلبية:** يؤدي النقص في الهرمونات الدرقية إلى بطء في ضربات القلب نتيجة انخفاض التأثير الزمني لهرمونات الغدة على العقدة الجيبية الأذينية (Sinoatrial node). ورغم أن العديد من المرضى لا يعانون من أعراض قلبية واضحة، إلا أن البعض يُبدي شكاوى مثل ضيق التنفس عند بذل مجهود، وعدم تحمل التمارين الرياضية، نتيجة لانخفاض الاحتياطي القلبي والرئوي، بالإضافة إلى ضعف العضلات. كما قد يُلاحظ ارتفاع ضغط الدم في بعض الحالات.

▪ **الأعراض العصبية والعضلية**: تشمل التأثيرات العصبية والعضلية ترنّح الحركة، ضعف العضلات، اضطرابات الذاكرة، والخرف، بالإضافة إلى اضطرابات المزاج مثل الاكتئاب، والتي قد تكون بارزة لدى بعض المرضى. تظهر هذه الأعراض بشكل متفاوت، وقد تتداخل مع حالات أخرى، مما يجعل تقييمها السريري يتطلب دقة وانتباهًا خاصًا [77].

3-6- مراحل مرض هاشيموتو

تمتدّ المراحل السريرية لداء هاشيموتو على مدى زمني طويل، وتُظهر تطورًا تدريجيًا من مرحلة الاستعداد الوراثي الصامت إلى اختلالات هرمونية ومناعية واضحة، قد تنتهي بظهور أمراض مناعية ذاتية مرافقة. وفيما يلي عرض تفصيلي للمراحل الخمس التي يمر بها هذا المرض [78]:

▪ **المرحلة الأولى: الاستعداد الوراثي**

في هذه المرحلة، يكون الفرد حاملًا لاستعداد وراثي للإصابة بداء هاشيموتو، دون أن تظهر عليه أي علامات سريرية أو مخبرية. تبقى مستويات هرمونات الغدة الدرقية (TSH، T3، T4) ضمن المعدلات الطبيعية، ولا تُرصد أجسام مضادة موجهة ضد الغدة، كما لا تُلاحظ أي تغيرات بنيوية فيها. تُعرف هذه المرحلة أيضًا بالمرحلة "الصفر" نظرًا لغياب الأعراض بشكل تام.

▪ **المرحلة الثانية: تسلل الخلايا المناعية إلى الغدة الدرقية**

تبدأ الخلايا اللمفاوية بالتسلل إلى نسيج الغدة الدرقية، ما يشير إلى بدء النشاط المناعي الذاتي. في هذه المرحلة، تُسجّل زيادة ملحوظة في تركيز الأجسام المضادة ضد مكونات الغدة، حيث قد تصل نسبتها إلى (80 - 90%)، مما يعكس ارتفاعًا في شدة الالتهاب داخل الغدة الدرقية.

- **المرحلة الثالثة: فرط الدرقية تحت السريري**

يُظهر تحليل الدم ارتفاعًا طفيفًا في هرمون TSH، بينما تبقى مستويات الهرمونين T3 وT4 في الحدود الطبيعية. وتكون معدلات الأجسام المضادة للغدة الدرقية أعلى من تلك المسجلة في المرحلة السابقة، ما يدل على استمرار التفاعل المناعي ضد النسيج الدرقي دون ظهور أعراض سريرية واضحة.

- **المرحلة الرابعة: قصور الدرقية الصريح**

تدخل الغدة في مرحلة الفشل الوظيفي، حيث يُسجَّل ارتفاع واضح في مستوى TSH، يقابله انخفاض في مستويات T3 وT4. كما قد تزداد الأجسام المضادة الموجهة ضد الغدة الدرقية، ما يعكس تفاقم الحالة المناعية والتقدم في تلف النسيج الغدي.

- **المرحلة الخامسة: التقدّم نحو اضطرابات مناعية ذاتية مرافقة**

تُعرّض الإصابة بداء هاشيموتو المريضَ لخطورة أكبر في تطوير أمراض مناعية ذاتية أخرى، مثل داء السيلياك، الصدفية، الذئبة الحمامية الجهازية، والتصلب المتعدد. وتختلف المدة الزمنية للانتقال من المرحلة الصفر إلى المرحلة الأخيرة بين الأفراد، حيث قد تتراوح بين 20 و30 سنة، تبعًا للخصوصيات الوراثية والمناعية لكل شخص [78].

3-7- تشخيص مرض هاشيموتو

يُعد التشخيص المبكر لداء هاشيموتو أساسيًا للوقاية من مضاعفاته وتسهيل التدخل العلاجي. ويرتكز على فحوصات مخبرية تكشف اختلالات وظيفية ومؤشرات مناعية ذاتية، إلى جانب فحوصات شعاعية تُستخدم في حالات محددة لتقييم بنية الغدة. وتتنوع هذه الفحوصات حسب مرحلة المرض وطبيعته السريرية، وتشمل اختبارات موجهة للتشخيص المبكر لدى حديثي الولادة وأخرى لتأكيد التشخيص وتوجيه العلاج.

✸ التحاليل المخبرية

يُعتبر فحص مستويات هرمونات الغدة الدرقية لجميع المواليد خطوة أساسية للتشخيص المبكر والوقاية، ويفضّل إجراؤه خلال الأيام الأولى بعد الولادة. ففي حالات التهاب الغدة الدرقية الحاد، تُظهر التحاليل زيادة في عدد كريات الدم البيضاء وارتفاعًا في معدل ترسيب كريات الدم الحمراء، بينما تبقى نتائج وظيفة الغدة الدرقية طبيعية. أما في حالات الالتهاب غير الحاد، فتشير النتائج إلى انخفاض في مستويات الهرمون المحفز للغدة الدرقية (TSH) مع ارتفاع في مستويات هرمون التيروكسين الحر (Free T4). ومع تطور المرض، يمكن أن يحدث قصور في وظيفة الغدة، وقد تظل نسب كريات الدم البيضاء طبيعية أو تسجّل ارتفاعًا طفيفًا [55].

وفي حالات الالتهاب المزمن، تُظهر الفحوصات اضطرابًا في وظيفة الغدة مع وجود أدلة على اضطرابات مناعية ذاتية. وتكون مستويات الهرمون المحفز للغدة الدرقية مرتفعة لدى الأطفال الذين يعانون من قصور في الغدة، بينما تُسجّل مستويات منخفضة لهرمون التيروكسين (T4). أما عند البالغين، فيُلاحظ انخفاض في مستوى T4 وزيادة في مستوى الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH). ويُستخدم اختبار الكشف عن الأجسام المضادة الموجهة ضد الغدة الدرقية، ولا

سيما مضادات بيروكسيداز الغدة الدرقية (Anti-TPO)، لتحديد ما إذا كان الشخص يعاني من اضطراب مناعي ذاتي يمكن علاجه باستخدام هرمون التيروكسين (T4) [55].

✸ الفحوصات الإشعاعية

لا توجد حاجة لإجراء الفحوصات الإشعاعية في حالات التهاب الغدة الدرقية القيحي الحاد، نظرًا لأن النتائج تكون طبيعية غالبًا. غير أن المرضى الذين يعانون من التهاب الغدة الدرقية تحت الحاد، مع زيادة في إفراز الهرمونات، يُظهرون امتصاصًا منخفضًا لليود بشكل ملحوظ. وتُعد أشعة الموجات فوق الصوتية للغدة الدرقية ذات فائدة كبيرة في اكتشاف وجود خراج صديدي لدى الأطفال المصابين بالتهاب الغدة الدرقية الحاد.

3-8- علاج مرض هاشيموتو

يُعدّ العلاج بالتيروكسين الخيار العلاجي الرئيسي لداء هاشيموتو، ويُستخدم لتعويض نقص الهرمونات الدرقية الناتج عن القصور التدريجي في وظيفة الغدة. بالنسبة للأطفال، تُحدَّد الجرعة المناسبة استنادًا إلى العمر والوزن، مع متابعة دقيقة لمستويات الهرمونات الدرقية في الدم. أما لدى البالغين، فيُعالج المرض باستخدام أقراص التيروكسين المتوفرة بجرعات متفاوتة، حيث يبدأ العلاج عادةً بجرعة منخفضة (50 ميكروغرام)، ثم تُرفع تدريجيًا إلى 100 ميكروغرام، وقد تصل إلى 150 ميكروغرام يوميًا بحسب الحاجة. يُعاد إجراء فحص دم بعد حوالي ثلاثة أشهر من بدء العلاج لتحديد ما إذا كانت هناك حاجة لتعديل إضافي في الجرعة، بهدف ضبط مستويات الهرمونات الدرقية. ومن المتوقع ملاحظة التحسن السريري في غضون أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع، مع ضرورة الاستمرار في تناول دواء التيروكسين مدى الحياة [80].

أما في الحالات التي يُظهر فيها المريض وجود أجسام مضادة موجهة ضد الغدة الدرقية مثل TPOAb وTGAb دون وجود علامات على قصور في وظيفة الغدة، سواء سريريًا أو مخبريًا، فلا يُشرع بالعلاج الدوائي عادة، بل يُكتفى بالمراقبة الدورية لمستويات TSH وT4، ولا يُعطى التيروكسين إلا عند ظهور أعراض سريرية أو تغيرات واضحة في النتائج المخبرية.

الفصل 3: دور فيتامين د في أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية

الفصل 3: دور فيتامين د في أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية

يشكل الفيتامين د موضوعًا متزايد الأهمية في مجال المناعة الذاتية، حيث لم يعد يُنظر إليه كمجرد فيتامين يشارك في استقلاب الكالسيوم والعظام، بل أصبح يُعد من العناصر الناظمة للاستجابة المناعية. في هذا الفصل، سنسعى إلى تسليط الضوء على العلاقة بين فيتامين د وأمراض المناعة الذاتية التي تصيب الغدة الدرقية، وتحديدًا التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو وداء غريفز، من خلال تحليل متكامل للأدلة الوبائية والسريرية المتوفرة. كما يستعرض الفصل الخصائص المناعية المرضية المميزة لكل من المرضين، والآليات الخلوية والجزيئية التي قد يُمارس فيتامين د من خلالها تأثيراته التنظيمية، إضافةً إلى العوامل المؤثرة في هذه العلاقة مثل العوامل الوراثية، الجنس، السن، والعوامل البيئية والغذائية.

I- الدور المناعي لفيتامين د

I-1- مستقبل فيتامين د (VDR)

مستقبل فيتامين د VDR (Vitamin D Receptor) هو مستقبل نووي ينتمي إلى عائلة عوامل النسخ (Transcription Factor Family)، ويؤدي دورًا محوريًا في التوسط للتأثيرات المناعية لفيتامين د. يقع جين مستقبل فيتامين د لدى الإنسان على الكروموسوم (12q13.1)، ويشمل أكثر من 200 نوع معروف من تعدد أشكال النوكليوتيد الأحادي SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)، من بينها تعددات الأشكال FokI و ApaI و BsmI و TaqI التي خضعت لدراسات مكثفة لارتباطها بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، مثل التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو ومرض غريفز [82][88][103]. يبدو أن التنوع الوظيفي لهذه التعددات الشكلية يؤثر على القابلية للإصابة بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية عبر المجموعات العرقية المختلفة، حيث ارتبطت أنماط جينية معينة (مثل TaqI TT و FokI FF) بزيادة خطر الإصابة، بينما قد توفر أنماط أخرى (مثل BbAaTtFf) تأثيرًا وقائيًا [84][89].

يرتبط الشكل الحيوي النشط لفيتامين د، 1،25- ثنائي هيدروكسي فيتامين D3 [$1,25(OH)_2D_3$] أو الكالسيتريول، بمستقبل فيتامين د داخل الخلايا، والذي بدوره يتحد مع مستقبل الريتينويد X (RXR)، مشكلاً ثنائياً غير متجانس (Heterodimer). ينتقل هذا المعقد إلى النواة حيث يرتبط بعناصر استجابة فيتامين د (VDREs) على الحمض النووي، مما يؤدي إلى تنظيم نسخ ما بين 200 إلى 500 جين مستهدف، العديد منها يشارك في الاستجابات المناعية، تنظيم دورة الخلية، موت الخلايا المبرمج (Apoptosis)، والالتهاب [83][88][90]. ومن الجدير بالذكر، أن تنشيط مستقبل فيتامين د في الخلايا المناعية يؤدي إلى تثبيط التعبير عن الجينات المسببة للالتهاب ويعزز وسائط التسامح المناعي (Tolerance) والعوامل المضادة للالتهاب، مما يؤكد دوره الحاسم في الحفاظ على التوازن المناعي [93][95][100].

يُعبر عن مستقبل فيتامين د على نطاق واسع في الخلايا المناعية، بما في ذلك الخلايا التائية (T) والبائية (B)، والخلايا الوحيدة (Monocytes)، البالعات (Macrophages)، الخلايا المتغصنة (Dendritic cells)، والعدلات (Neutrophils)، بالإضافة إلى أنسجة الغدة الدرقية وأعضاء أخرى مثل الجلد، الدماغ، الكبد، والأنسجة التناسلية [85][86][91]. يؤكد هذا التوزيع الواسع على الأهمية الجهازية لمسار إشارات فيتامين د. والأهم من ذلك، أن الخلايا المناعية تعبر أيضًا عن إنزيم CYP27B1 المسؤول عن تحويل 25(OH)D إلى شكله النشط محليًا، مما يتيح التنظيم الذاتي (Autocrine) والمجاور (Paracrine) للاستجابات المناعية [75][99][103].

بالإضافة إلى المسار الجينومي الكلاسيكي، يُظهر فيتامين د تأثيرات غير جينومية من خلال مستقبلات فيتامين د مرتبطة بالغشاء أو مستقبلات بديلة مثل PDIA3، والتي قد تساهم في استجابات خلوية سريعة، وتنظيم مسارات إشارات خلوية مثل STAT1 و IKK-β وإشارات الكالسيوم [88][104][105]. وتُقدم هذه الآليات غير الجينومية رؤى إضافية حول كيفية تأثير فيتامين د في التنظيم المناعي خارج نطاق التحكم النسخي. ومن المثير للاهتمام، أن الدراسات المبكرة التي أجراها McDonnell وزملاؤه لاحظت وجود تشابه بنيوي بين مستقبل فيتامين د ومستقبل هرمون الغدة الدرقية، مما يشير إلى احتمال وجود تداخل تطوري أو وظيفي بين دوائر التنظيم الخاصة بهما [84].

وبصورة شاملة، تسلط هذه النتائج الضوء على الدور المتعدد الأوجه لمستقبل فيتامين د في الربط بين أيض فيتامين د وتنظيم الجهاز المناعي، وخصوصًا في سياق أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية.

I-2- دور فيتامين د في المناعة الفطرية

يلعب فيتامين د دورًا متعدد الأوجه في تنظيم الجهاز المناعي الفطري، وذلك بشكل خاص من خلال تأثيراته على الخلايا الوحيدة، والبالعات، والخلايا المتغصنة، والتي تُعد عناصر أساسية في خط الدفاع الأول ضد العوامل الممرضة، وكذلك في الحفاظ على التحمل المناعي. يعمل الكالسيتريول (الشكل النشط من فيتامين د) على تعزيز النشاط البلعمي والانجذاب الكيميائي (Chemotaxis) لهذه الخلايا، مع دعم تمايزها ووظائفها المضادة للميكروبات [83][84][86][88]. وتتجلى هذه القدرة التنظيمية بصورة متميزة عبر أنواع الخلايا المناعية الفطرية المختلفة.

✸ الخلايا الوحيدة والبالعات (Monocytes & Macrophages)

تُعبّر الخلايا الوحيدة والبالعات عن كلٍّ من مستقبل فيتامين د (VDR) وإنزيم α-1 هيدروكسيلاز (CYP27B1)، مما يُمكّنها من تحويل 25-هيدروكسي فيتامين د [25(OH)D] إلى شكله النشط، 1,25- ثنائي هيدروكسي فيتامين د [$1,25(OH)_2D$]، بشكل موضعي ومستقل عن آليات التنظيم الراجعة الجهازية [88][89][90]. يؤدي هذا التنشيط الموضعي إلى تعزيز قدرتها المضادة للميكروبات عبر تحفيز إنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات مثل الكاثيليسيدين (Cathelicidin) و β-ديفنسين 2 (β-defensin 2)، ويعزز كذلك الانجذاب الكيميائي والبلعمة وتشكيل مصائد خارج خلوية للعدلات (Neutrophil Extracellular Traps: NETs) [86]. كما يُحفّز الكالسيتريول عملية الالتهام الذاتي (Autophagy) في البالعات عن طريق الكاثيليسيدين وجزيئات الإشارة داخل الخلية مثل p38، و ERK، وعامل النسخ C/EBP [79][93].

يُثبط فيتامين د التعبير عن مستقبلات TLR2 و TLR4 (Toll-like Receptor) على سطح الخلايا الوحيدة، مما يؤدي إلى تقليل إنتاج السيتوكينات الالتهابية، مثل IL-1، IL-6، IL-8، IL-12، TNF-α، وIFN-γ [75][93]. وفي الوقت ذاته، يزيد من إفراز السيتوكينات المضادة للالتهاب، مثل IL-10، وIL-4، وIL-5، مما يُسهم في استعادة التوازن المناعي [90][99].

في النماذج الحيوانية التي تعاني من نقص فيتامين د، أظهرت البالعات انخفاضًا في نشاطها البلعمي والانجذاب الكيميائي، وتراجعًا في إفراز IL-10، بالإضافة إلى ضعف في وظائفها المضادة للأورام [98]. علاوة على ذلك، يدعم فيتامين د تحول نمط استقطاب البالعات من النمط الظاهري المسبب للالتهاب M1 إلى النمط الظاهري المضاد للالتهاب M2، مما

يُقلل من الضرر النسيجي ويدعم انحسار الالتهاب [106]. كما يُعزز من تمايز الخلايا الوحيدة ويزيد من التعبير عن مستقبلات تنظيم المناعة مثل مستقبل المتمم (Complement) من عائلة الجلوبولينات المناعية CRIg (Complement Receptor of the Immunoglobulin family) [99][104].

✸ الخلايا المتغصنة (Dendritic Cells)

تُعدُّ الخلايا المتغصنة من أقوى الخلايا المقدِّمة للمستضدات (Antigen-presenting cells)، ولها دورٌ حاسم في بدء وتنظيم الاستجابات المناعية الفطرية والمكتسبة. يُؤثِّر فيتامين د بعمق في وظيفة هذه الخلايا، حيث يُثبِّط نضوجها ويُعزِّز النمط الظاهري المتسامح (Tolerogenic phenotype). ويتحقق ذلك من خلال خفض التعبير عن جزيئات معقد التوافق النسيجي من الصنف الثاني (Major Histocompatibility Complex: MHC II)، بالإضافة إلى جزيئات التحفيز المشترك (Co-stimulatory Molecules) مثل CD40، وCD80، وCD86، وCD1a، مما يُقلل من قدرتها على تنشيط الخلايا التائية البِكر (Naïve T cells) [83][88][98]. كما يُقلل فيتامين د من الانجذاب الكيميائي وقدرة الخلايا المتغصنة على التقاط المستضدات، مما يرفع عتبة تنشيطها [86][103].

في الوقت ذاته، يُعزز فيتامين د التعبير عن العلامات المثبطة مثل ILT3 وPD-L1، ويُحفز إفراز IL-10، وهو سيتوكين مضاد للالتهاب يُعدُّ أساسيًا لتحفيز تكوين الخلايا التائية المنظمة Tregs (Regulatory T cells) [84][99]. وتُسهم هذه التأثيرات في تعزيز تمايز الخلايا التائية المنظمة عبر التعبير عن عامل النسخ FOXP3، كما تُثبط استجابات الخلايا التائية من النمط Th1 وTh17، والتي غالبًا ما تكون مرتفعة في أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية [93][96][99][100]. ويُثبط فيتامين د أيضًا إفراز IL-12 وIL-23، مما يُساهم في خفض الالتهاب الناتج عن المحور Th1/Th17 [89][98].

يُثبِّط الكالسيتريول المسارات الالتهابية المحورية في الخلايا المتغصنة مثل مساري p38 MAPK و NF-κB، مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج IL-12، وIL-23، وTNF-α، وIFN-γ [98]. وتُسهم هذه الخلايا المتغصنة ذات الطابع المتسامح في تعزيز التحمّل (التسامح) المناعي من خلال تقليل تنشيط الخلايا التائية، وتعزيز حالة عدم الاستجابة المناعية (Anergy) أو الموت المبرمج (Apoptosis) في الخلايا التائية، وتقليل تقديم المستضدات بشكل عام. حتى الخلايا المتغصنة الناضجة، التي تعبّر عن مستويات منخفضة من VDR وتُعدّ أكثر مقاومة لتأثيرات الكالسيتريول، تمتلك القدرة على إنتاج فيتامين د النشط لتنظيم عمل الخلايا المتغصنة غير الناضجة المجاورة عبر آليات الإشارة المجاورة (Paracrine) [101].

بالإضافة إلى ذلك، أظهرت الدراسات الحيوانية أن فيتامين د يُعزز نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية NK (Natural Killer-NK cells)، مما يُضيف طبقة إضافية من التعزيز للمناعة الفطرية [103]. كما يُظهر فيتامين د دورًا تنظيميًا في خلايا الغدة الدرقية من خلال تعزيز التعبير عن مستقبل ACE2 في وجود IFN-γ، وهو ما يُشير إلى دور محتمل سريريًا خلال العدوى الفيروسية مثل كوفيد-19 (COVID-19)، لا سيما لدى المرضى المصابين بأمراض مناعية ذاتية للغدة الدرقية [91][104].

بوجه عام، يُؤدي فيتامين د دورًا مناعيًا تنظيميًا محوريًا من خلال تنسيق نشاط الخلايا الوحيدة والبالعات، وبرمجة الخلايا المتغصنة نحو نمط غير التهابي يُعزز التحمّل المناعي. وتُشكّل هذه التأثيرات عنصرًا أساسيًا في دعم الدفاع المناعي الفطري والوقاية من فرط تفعيل الاستجابات المناعية الذي قد يؤدي إلى الإصابة بأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية.

I-3- دور فيتامين د في المناعة التكيفية (المكتسبة)

يُمارس فيتامين د تأثيرًا عميقًا على الاستجابات المناعية التكيفية، حيث يُنظِّم كلاً من المناعة الخلوية والمناعية الخلطية. ومن خلال شكله النشط، الكالسيتريول، يتفاعل مع مستقبلات فيتامين د (VDR) المُعبّر عنها في الخلايا اللمفاوية التائية والبائية، مما يؤثر على تمايزها، وتكاثرها، وإنتاج السيتوكينات، وتوليد الأجسام المضادة. وتُسهم هذه التأثيرات في الحفاظ على التسامح المناعي وكبح نشاط الخلايا اللمفاوية ذاتية التفاعل (Autoreactive lymphocyte activity)، مما يجعل لفيتامين د دورًا حاسمًا في سياق أمراض المناعة الذاتية، بما في ذلك اضطرابات المناعة الذاتية للغدة الدرقية.

✸ الخلايا التائية (T cells)

تُعد الخلايا اللمفاوية التائية عناصر مركزية في الجهاز المناعي التكيّفي، إذ تُمارس استجابات نوعية للمستضدات عبر مجموعات فرعية مختلفة من بينها الخلايا التائية المُساعدة (Helper T - Th cells)، والسامة للخلايا (Cytotoxic T - Tc cells)، والمنظمة (Treg)، والذاكرة. يؤثر الكالسيتريول على الخلايا التائية بشكل مباشر، وكذلك بشكل غير مباشر عبر تأثيره على الخلايا المقدّمة للمستضدات التي تتحكم في تحفيز وتمايز الخلايا التائية. وقد أظهرت عدة دراسات أن الخلايا التائية تُعبِّر عن مستقبل فيتامين د (VDR)، وأن تنشيط هذا المستقبل يُعدّل من نمطها الظاهري ووظيفتها المُؤثرة [86][91][98].

ومن أبرز تأثيرات الكالسيتريول على الخلايا التائية هو تثبيط الاستجابات المناعية من النوع Th1 وTh17. إذ ترتبط هاتان المجموعتان بإنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهاب، وتُسهمان في الأمراض المناعية الذاتية. ويُقلل فيتامين د تحديدًا من التعبير عن IFN-γ وIL-2 في خلايا Th1، ومن IL-17 وIL-21 في خلايا Th17، مما يؤدي إلى تقليل الاستجابات المناعية الالتهابية [88][98][106]. ويكتسب هذا التثبيط أهمية خاصة في أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية مثل التهاب الدرقية لهاشيموتو ومرض غريفز، حيث ثبت أن خلايا Th1 وTh17 تلعب أدوارًا ممرضة في هذه الحالات [79][86][90].

وفي الوقت نفسه، يُعزز فيتامين د نمو وعمل الخلايا التائية المنظمة (Tregs)، والتي تُعدّ ضرورية للحفاظ على التسامح المناعي ومنع حدوث الاستجابة المناعية الذاتية. ويزيد الكالسيتريول من التعبير عن FOXP3، وهو عامل النسخ الرئيسي لتمايز Tregs، كما يُعزز إفراز السيتوكينات المضادة للالتهاب مثل IL-10 وTGF-β [79][96][98]. وقد أُثبت هذا التحول في التوازن بين Th17 وTreg نحو نمط أكثر تنظيمًا لدى مرضى التهاب الدرقية لهاشيموتو، حيث ارتبطت مكملات فيتامين د بزيادة نسب Tregs وانخفاض نشاط المرض [79][97][105].

علاوة على ذلك، يُعدّل فيتامين د عتبة تنشيط الخلايا التائية من خلال تقليل التعبير عن جزيئات التحفيز المشترك، والتأثير على إشارات مستقبل الخلية التائية TCR (T Cell Receptor)، مما يؤدي إلى تقليل تكاثر الخلايا التائية ذاتية التفاعل والحد من قدرتها على إحداث تلف نسيجي [86][88][106]. وفي مرض غريفز، يُسهم فرط تنشيط الخلايا التائية في

إنتاج الأجسام المناعية المُنشّطة للغدة الدرقية واضطراب وظيفتها. ويُقدم فيتامين د من خلال قدرته على تخفيف هذا التنشيط آلية علاجية واعدة [97][98][106].

كما تشير أدلة إضافية إلى أن فيتامين د قد يؤثر بشكل غير مباشر على استقطاب الخلايا التائية من خلال عمله على الخلايا المتغصنة، حيث يُقلل من نضوجها وقدرتها على تقديم المستضدات، وهذا يدعم تحفيز التسامح بدلاً من التنشيط المناعي [86][98][101]. وبالتالي، تمثل الخصائص التنظيمية لفيتامين د على المناعة بوساطة الخلايا التائية مكونًا رئيسيًا في الوقاية من اضطرابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية وتخفيفها.

✸ الخلايا البائية (B cells)

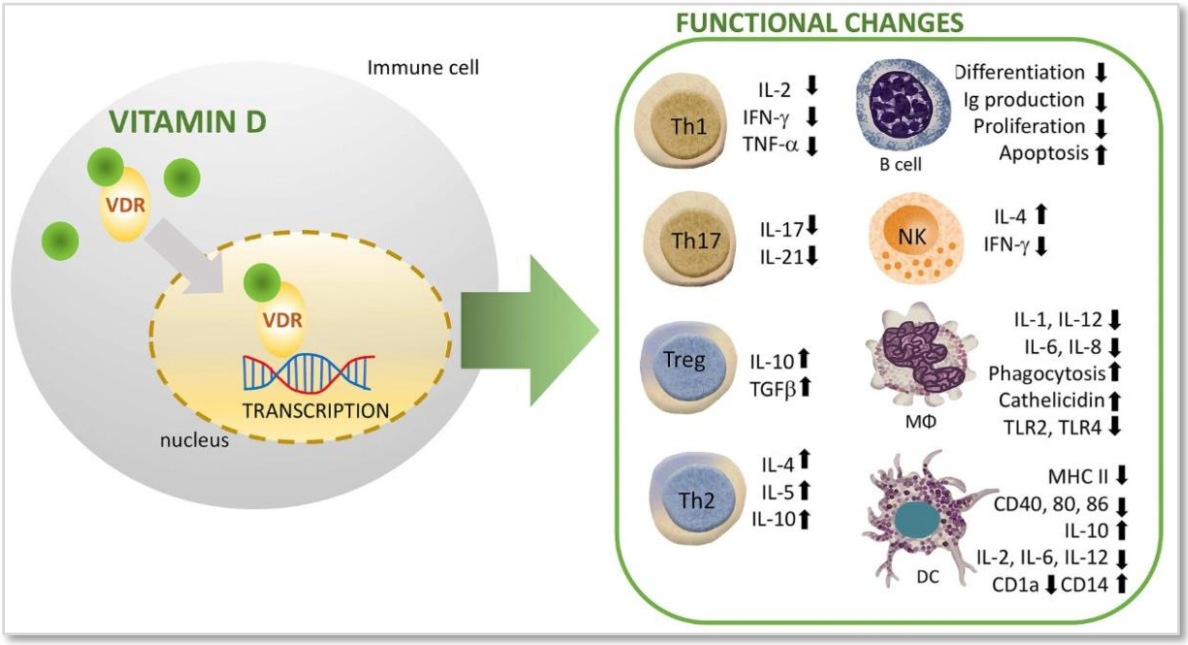
تُعبّر الخلايا اللمفية البائية، المسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة، وعرض المستضدات، وإفراز السيتوكينات، عن مستقبل فيتامين د (VDR) وتتأثر مباشرة بالكالسيتريول. في أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، وخاصة التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو ومرض غريفز، تساهم الخلايا البائية ذاتية التفاعل في إنتاج الأجسام المضادة الذاتية الممرضة، بما في ذلك الأجسام المضادة للثيروكسين بيروكسيداز (anti-TPO)، والأجسام المضادة للثيروجلوبيولين (anti-Tg)، والأجسام المضادة لمستقبل الهرمون المحفز للغدة الدرقية (TRAb). ويلعب فيتامين د دورًا حاسمًا في تنظيم وظيفة الخلايا البائية وإنتاج هذه الأجسام المضادة الذاتية [88][91][96].

يثبط الكالسيتريول تكاثر الخلايا البائية وتمايزها إلى خلايا بلازمية (Plasma cells)، وبالتالي يقلل من إنتاج الأجسام المضادة الذاتية. وقد تم إثبات هذا التأثير في كل من الدراسات المخبرية (*in vitro*) وفي الكائنات الحية (*in vivo*)، حيث أدت مكملات فيتامين د إلى انخفاض مستويات الأجسام المضادة لـ anti-TPO وanti-Tg في المرضى الذين يعانون من التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو [96][97][105]. علاوة على ذلك، يقلل فيتامين د من إفراز الغلوبولينات المناعية (Immunoglobulin) ويؤثر على عملية تبديل الفئة المناعية (Class-switch recombination)، وهي عمليات أساسية لإنتاج الأجسام المضادة عالية الألفة (High-affinity) التي تُسهم في أمراض المناعة الذاتية [88][91][105].

إلى جانب إنتاج الأجسام المضادة، يؤثر فيتامين د على خصائص السيتوكينات في الخلايا البائية. فهو يخفض تنظيم تعبير السيتوكينات المسببة للالتهاب مثل IL-6 وTNF-α، بينما يعزز إفراز الوسائط المضادة للالتهاب. يساهم هذا في خلق بيئة مناعية أكثر تسامحًا ويخفف الالتهاب المزمن الذي يُلاحظ في التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي [88][98][100]. وقد أظهرت الدراسات على المرضى الذين يعانون من التهاب هاشيموتو وداء غريفز أن انخفاض مستويات فيتامين د في الدم يرتبط بزيادة نشاط الخلايا البائية وارتفاع مستويات الأجسام المضادة الذاتية، وهو ما يدعم الفرضية القائلة بأن نقص فيتامين د قد يُفاقم المناعة الذاتية التي تُحفزها الخلايا البائية [90][96][106].

علاوة على ذلك، يؤثر الكالسيتريول على قدرة الخلايا البائية على عرض المستضدات من خلال تعديل تعبير MHC-II وجزيئات التحفيز المشترك، مما يغير قدرتها على تنشيط الخلايا التائية ذاتية التفاعل [79][86][106]. تُبرز هذه الآلية الدور التنظيمي المتكامل لفيتامين د في كلا فرعي الجهاز المناعي التكيفي الرئيسية. وفي مرض غريفز، تساهم الخلايا البائية في إنتاج الأجسام المضادة TRAb وتطور المرض، وقد اقتُرحت قدرة فيتامين د على قمع تنشيط الخلايا البائية كنهج مفيد لتعديل المناعة [79][97][106].

تتضمن تأثيرات فيتامين د على الخلايا التائية والبائية آليات تنظيمية معقدة تُسهم مجتمعة في تعزيز التسامح المناعي وكبح الاستجابات المناعية الذاتية. تعتبر هذه التأثيرات ذات أهمية خاصة في أمراض المناعية الذاتية للغدة الدرقية، حيث يكمن أساس المرض في اختلال الجهاز المناعي التكيفي. لذلك، قد يمثل الحفاظ على مستويات كافية من فيتامين د استراتيجية مساعدة في علاج هذه الاضطرابات.



الشكل 13: مخطط يوضّح التأثيرات المناعية المعدّلة لفيتامين د النشط على أنواع الخلايا المناعية [75].

II- تأثير فيتامين د في مرض هاشيموتو

II-1- الأدلة الوبائية

سلّطت الدراسات الوبائية الضوء بشكل متكرر على الارتباط القوي بين انخفاض مستويات فيتامين د في المصل وارتفاع معدل انتشار التهاب الدرقية لهاشيموتو. فقد أظهرت العديد من الدراسات المقطعية (Cross-sectional studies) انخفاضًا ملحوظًا في تراكيز 25-هيدروكسي فيتامين د [(OH)D25] لدى الأفراد المصابين بهاشيموتو مقارنة بالأفراد الأصحاء [88][95][96]. فعلى سبيل المثال، وجد Kivity وآخرون أن 79٪ من مرضى هاشيموتو كانوا يعانون من نقص فيتامين د، مقارنة بنسبة 30.6٪ في مجموعة الشواهد ($p<0.001$) [82].

وقد تناولت دراسات وبائية أخرى العلاقة بين حالة فيتامين د والمؤشرات المناعية، حيث كشفت هذه الدراسات عن علاقة عكسية بين مستويات فيتامين د وكلاً من الهرمون المنشط للدرقية (TSH) والأجسام المضادة لإنزيم بيروكسيداز الدرقي (anti-TPO) [83][86]. وأشار Mackawy وآخرون إلى أن نقص فيتامين د لدى مرضى هاشيموتو كان مصحوبًا بارتفاع ملحوظ في مستويات كل من anti-TPO وTSH [83].

وأكد Tang وآخرون هذه النتائج، حيث رصدوا علاقة عكسية ذات دلالة إحصائية بين مستويات (OH)D25 في المصل وتركيز كل من anti-TPO، والأجسام المضادة للثيروغلوبولين (anti-Tg)، وTSH [96]. كما أشار Luo وآخرون

إلى أن مرضى هاشيموتو الذين يعانون من نقص فيتامين د لديهم مستويات أعلى بكثير من anti-Tg مقارنة بالأفراد ذوي المستويات الكافية من فيتامين د [104]. وقد لوحظ أيضًا ارتفاع في معدلات إيجابية TPO-Ab وTgAb بين الأفراد الذين يعانون من نقص أو قصور في فيتامين د، ولا سيما بين النساء [85][93].

وتُعزز الأدلة المستخلصة من التحليلات التلوية (Meta-analyses) هذه العلاقة؛ ففي تحليل تلوي شمل 25 دراسة رصدية (2695 حالة من هاشيموتو مقابل 2263 من الشواهد)، أظهر Zhang وآخرون وجود ارتباط عكسي ذي دلالة إحصائية بين مستويات فيتامين د وتراكيز anti-TPO [57]. كما أكدت تحليلات تلوية أخرى، كتحليل Taheriniya وآخرين (42 دراسة)، على وجود علاقة بين نقص فيتامين د وتطوّر هاشيموتو، وقصور الدرقية، وأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية بشكل عام [90]. وقد بيّنت هذه التحليلات كذلك أن ارتفاع مستويات فيتامين د ارتبط بانخفاض النشاط المناعي، كما يظهر من خلال انخفاض مستويات الأجسام المضادة [96]. وأظهرت دراسات واسعة النطاق أن مرضى هاشيموتو يعانون من مستويات أقل بكثير من (OH)D25 في المصل مقارنةً بالأفراد الأصحاء [79][89].

ومن منظور خطر الإصابة على مستوى السكان، تُشير البيانات إلى أن نقص فيتامين د يُضاعف احتمالية الإصابة بالتهاب الدرقية لهاشيموتو. ففي إحدى الدراسات، أفاد Luo وآخرون أن معدل انتشار هاشيموتو بلغ 29.5٪ بين الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين د، مقارنةً بـ 17.7٪ بين من لديهم مستويات كافية [104]. وفضلاً عن ذلك، قدّر تحليل تلوي شامل أن الأفراد الذين لديهم مستويات منخفضة من فيتامين د كانوا أكثر عرضة للإصابة بهاشيموتو بأكثر من ثلاثة أضعاف مقارنةً بمن لديهم مستويات طبيعية (OR = 3.21؛ 95% CI: 2.05–5.01) [91][96][105]. كما لاحظ Mansournia وآخرون وجود علاقة جرعة-استجابة، حيث ارتبط كل ارتفاع بمقدار 12.5 نانومول/لتر في (OH)D25 بانخفاض قدره 19٪ في خطر الإصابة بأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية (p=0.018) [88].

وعلى الرغم من قوة الأدلة التي تربط بين نقص فيتامين د وزيادة خطر وشدة الإصابة بهاشيموتو، فقد أوردت بعض المراجعات الوبائية نتائج متباينة. إذ أشار Khozam وآخرون إلى أن بعض الدراسات لم تتمكن من الكشف عن فروق ذات دلالة إحصائية في حالة فيتامين د بين مرضى هاشيموتو والأشخاص الأصحاء [95]. وقد عزت Babić Leko وآخرون هذا التباين إلى اختلافات في تصميم الدراسات والعوامل المربكة، مثل تقنيات القياس المختلفة، ومؤشر كتلة الجسم (BMI)، والانتماء العرقي، والتغيرات الموسمية والجغرافية [90][75][106]. ويُبرز هذا الحاجة إلى دراسات وبائية أكثر ضبطًا، وتحقيقات طولية مستقبلية، بهدف توضيح العلاقة بشكل أدق.

II-2- الأدلة السريرية

أظهرت الدراسات السريرية وجود ارتباط ملحوظ بين نقص فيتامين د والتهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو [79][94][96][105][106]. فقد وجد Tamer وزملاؤه أن مستويات فيتامين د كانت أقل لدى مرضى هاشيموتو مقارنةً بمجموعة الشواهد، رغم عدم ملاحظة فروق بين المجموعات الفرعية للمرض (الظاهر، تحت السريري، وسوائي الدرقية). كما أشار Bozkurt وآخرون إلى وجود علاقة بين نقص فيتامين د وطول مدة المرض، وارتفاع مستويات الأجسام المضادة، وزيادة حجم الغدة الدرقية، حتى لدى المرضى الذين يتلقون علاج الليفوثيروكسين. كذلك لاحظ Mackawy وزملاؤه أن انخفاض مستويات فيتامين د والكالسيوم ارتبط بانخفاض مستويات T3/T4 وارتفاع TSH [82].

وقد تم الربط بين نقص فيتامين د وزيادة المناعة الذاتية الدرقية، حيث أشار Shin وزملاؤه إلى ارتباط مستقل بين انخفاض مستويات 25(OH)D وإيجابية الأجسام المضادة لـ TPO. وفي بعض الحالات، سبقت التغيرات في التصوير بالموجات فوق الصوتية إيجابية الأجسام المضادة، مما يشير إلى أن نقص فيتامين د قد يسبق التحول المصلي [83]. وفي الهند، وُجد ارتباط عكسي بين 25(OH)D ومستويات anti-TPO بعد التعديل لعامل العمر، في حين لم تجد دراسة هولندية أي علاقة بين $1,25(OH)_2D_3$ وتطور anti-TPO، مما يثير الشكوك حول دوره في المراحل المبكرة من المرض [84].

وتُظهر تجارب المكملات الغذائية نتائج متسقة في تقليل الأجسام المضادة. فقد أظهرت إحدى الدراسات أن تناول 1000 وحدة دولية يومياً من فيتامين د لمدة شهر أدى إلى انخفاض ملحوظ في مستويات TPOAb وTgAb دون تغيير في مستويات هرمونات الغدة الدرقية [85]. وبالمثل، تم تسجيل انخفاض في مستويات الأجسام المضادة باستخدام جرعات تراوحت ما بين 1000 و4000 وحدة دولية (International Unit: IU) يومياً على مدى عدة أشهر [88][89]. كما أن الأنظمة العلاجية ذات الجرعات العالية (مثل 60,000 وحدة دولية أسبوعياً لمدة 8 أسابيع) خفضت بشكل كبير من مستويات anti-TPO، لا سيما في المرضى الذين كانت مستويات TSH لديهم (≥10 mIU/L) ميلي وحدة دولية [88][89][91].

وقد أكدت التحليلات التلوية هذه الاتجاهات، حيث أظهر Wang وزملاؤه أن المكملات قصيرة الأجل (1–6 أشهر) تقلل من TPOAb وTgAb [88]. كما أظهرت تحليلات تلوية أوسع، شملت 12 تجربة عشوائية محكومة (Randomized Controlled Trials: RCTs)، تحسينات ملحوظة في مستويات الأجسام المضادة، وTSH، وFT4، وFT3، مع تأثيرات أقوى عند استخدام الكالسيتريول مقارنةً بفيتامين د الطبيعي [96]. وقد تم تسجيل هذه الفوائد عبر مجموعات سكانية بالغة متنوعة في كل من اليونان والهند وإيران وكندا [75].

وأظهرت الدراسات في الأطفال أيضاً تأثيرات إيجابية؛ ففي حالات التشخيص الحديث للأطفال، وُجد أن فيتامين د يرتبط عكسيًا مع TPOAb وTgAb وTSH، وبشكل إيجابي مع FT4 [93]. كما أن المكملات (مثل 50,000 وحدة دولية/أسبوعياً) خفضت بشكل ملحوظ من مستويات الأجسام المضادة وحجم الغدة [75]. وارتبطت المستويات المنخفضة من فيتامين د بقصور الغدة الدرقية الظاهر وارتفاع TSH [93][94].

وقد أسهمت دراسات إضافية في توضيح بعض آليات التأثير المناعي لفيتامين د، إذ أظهر تناول مكملات فيتامين د انخفاضًا في نسب Th17/Treg، مما يشير إلى وجود تعديل مناعي [98]. كما أن الارتباطات بين انخفاض فيتامين د وارتفاع TNF-α والأجسام المضادة تدعم دوره التنظيمي في المناعة [100]. وقد أكدت تحليلات تلوية لـ 8 تجارب عشوائية محكومة حدوث انخفاضات كبيرة في TPOAb وTgAb بعد تناول المكملات، ولا سيما في التجارب التي استمرت لأكثر من ثلاثة أشهر [105].

ومع ذلك، بعض الدراسات لم تجد ارتباطًا واضحًا بين فيتامين د ومؤشرات مرض هاشيموتو. وقد تُعزى هذه النتائج السلبية إلى صغر حجم العينات، أو عدم وجود تقسيم طبقي، أو الاختلافات المنهجية [95][98][101]. كما يقترح بعض الباحثين أن قصور الغدة الدرقية بحد ذاته قد يؤدي إلى انخفاض مستويات فيتامين د، مما يعقد تفسير السببية [95].

II-3- الآليات المناعية المرضية لالتهاب هاشيموتو

يتّسم التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو بشبكة معقدة من الاختلالات المناعية تشمل تغيّرات خلوية وجزيئية تؤدي في النهاية إلى تدمير نسيج الغدة الدرقية. وتتمثل السمة المميزة للمرض في انهيار التحمل المناعي تجاه المستضدات الخاصة بالغدة الدرقية، وبشكل رئيسي الثايروغلوبيولين (Tg) وإنزيم بيروكسيداز الغدة الدرقية (TPO)، مما يؤدي إلى تسلل (ارتشاح) الخلايا اللمفاوية ذاتية التفاعل وحدوث التهاب مزمن داخل الغدة الدرقية [71]. وتُدار هذه الاستجابات المناعية من خلال تفاعل غير منتظم بين الخلايا المقدّمة للمستضدات، والخلايا اللمفاوية التائية المؤثرة، والخلايا اللمفاوية البائية، إلى جانب مجموعة من السيتوكينات المحفزة للالتهاب التي تدعم العملية المناعية الذاتية.

ويُعدّ تنشيط الخلايا المقدّمة للمستضدات، مثل الخلايا المتغصنة والبالعات، من السمات البارزة في مرض هاشيموتو، حيث تقوم هذه الخلايا بعرض المستضدات الذاتية للغدة الدرقية في سياق جزيئات (MHC II) على الخلايا التائية البِكر، مما يؤدي إلى بدء سلسلة من الاستجابات المناعية التكيفية [71]. كما تقوم الخلايا المقدّمة للمستضدات بإفراز (IL-12)، الذي يعزز تمايز الخلايا التائية +CD4 البِكر إلى خلايا Th1، وهو النمط الظاهري المرتبط عادةً بالبيئة الالتهابية في مرض هاشيموتو [79][98].

وتُسهم الاستجابة المناعية السائدة من نمط Th1 في إنتاج (IFN-γ)، وهو سيتوكين رئيسي يعزز من تعبير جزيئات MHCعلى الخلايا الجريبية الدرقية، ويزيد من عرض المستضدات الذاتية، مما يؤدي إلى حلقة تغذية راجعة تعزز النشاط المناعي الذاتي [71]. علاوة على ذلك، أفادت الدراسات بوجود تعبير مرتفع للجزيئات المشاركة في التنشيط المناعي مثل CD40 و CD80 و CD86 على كل من الخلايا المقدّمة للمستضدات والخلايا الظهارية للغدة الدرقية (Thyroid epithelial cells)، مما يشير إلى أن الخلايا الدرقية قد تعمل كخلايا مقدّمة للمستضدات غير متخصصة، وبالتالي تساهم في استمرار التفاعل الذاتي [79].

ويُعد ارتشاح الغدة الدرقية بواسطة الخلايا التائية ذاتية التفاعل سمة أخرى مميزة لمرض هاشيموتو، حيث تساهم الخلايا التائية المساعدة (+CD4) والخلايا التائية السامة للخلايا (+CD8) في تلف أنسجة الغدة الدرقية عبر آليات مختلفة. فخلايا Th1 المساعدة (+CD4) تُفرز IFN-γ وعامل نخر الورم (TNF-α)، بينما تمارس خلايا +CD8 تأثيراتها السامة على خلايا الغدة الدرقية من خلال مسارات perforin/granzyme [79][98].

كما تزداد نسبة خلايا Th17، وهي إحدى مجموعات الخلايا المساعدة (+CD4)، في مرض هاشيموتو، وتقوم هذه الخلايا بإفراز (IL-17)، الذي يعزز الالتهاب الموضعي ويجذب العدلات (Neutrophils)، مما يزيد من حدة الإصابة النسيجية [71][105]. ويُعد اختلال التوازن بين الاستجابات المؤيدة للالتهاب من نمطي Th1 وTh17، وبين الخلايا التائية المنظمة (Tregs) التي تؤدي عادةً وظيفة كبح النشاط المناعي المفرط، من الركائز الأساسية في الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو. حيث يُلاحظ عند المصابين بهذا المرض، انخفاض في نسبة ووظيفة الخلايا المنظمة (Tregs)، مما يساهم في انهيار التحمل المناعي واستمرار العدوان المناعي الذاتي [98][106]. ويؤدي هذا التراجع في السيطرة التنظيمية إلى هيمنة الخلايا التائية المؤثرة، مما يعزز الالتهاب المزمن وتدمير الأنسجة.

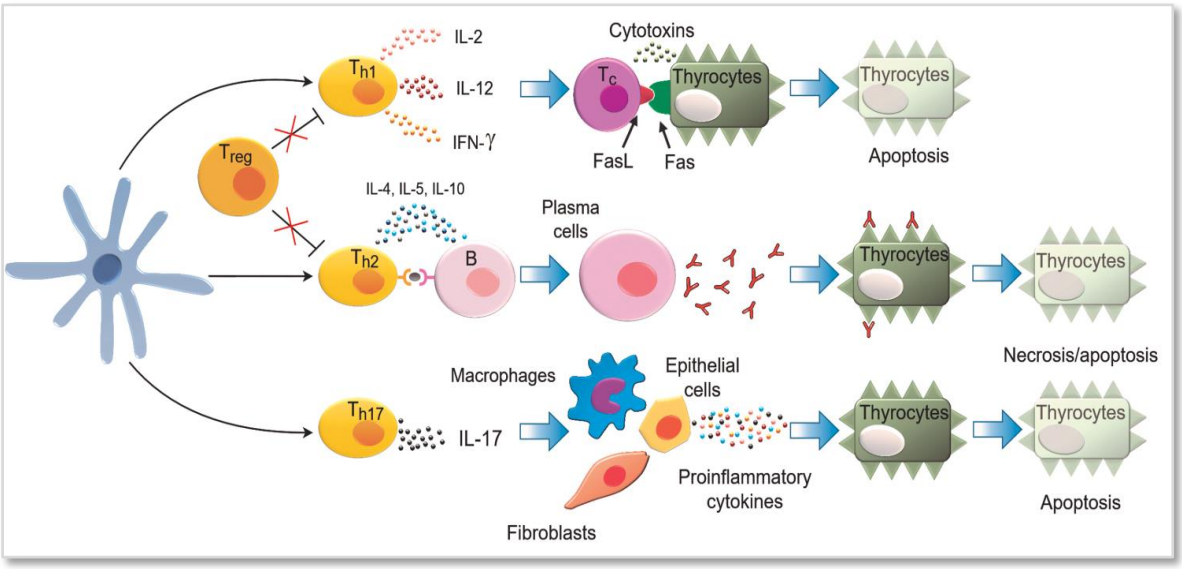
وتلعب الخلايا اللمفاوية البائية دورًا محوريًا أيضًا في التهاب هاشيموتو، ليس فقط من خلال إنتاج الأجسام المضادة الذاتية، بل أيضًا من خلال عملها كخلايا مقدّمة للمستضدات. وتُوجّه أغلب الأجسام المضادة الذاتية ضد الثايروغلوبيولين

(anti-Tg) وبيروكسيداز الغدة الدرقية (anti-TPO)، وغالبًا ما تتناسب تراكيزها طرديًا مع شدة المرض [71][79]. وقد تسهم هذه الأجسام المضادة في إصابة الغدة الدرقية عبر آليات تشمل تنشيط المتممة (Complement activation) والسمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (Antibody-dependent cytotoxicity). علاوة على ذلك، تُظهر الخلايا البائية المنشطة في التهاب هاشيموتو مستويات مرتفعة من جزيئات MHC-II ومن جزيئات التحفيز المشترك، مما يمكّنها من عرض المستضدات بكفاءة والتفاعل مع الخلايا التائية، وبالتالي يُسهم في استمرار العملية المناعية الذاتية [98][106].

وتكشف التحاليل النسيجية لنسيج الغدة الدرقية في مرضى هاشيموتو عن وجود بؤر تشبه المراكز الجرثومية (Germinal center-like structures)، مما يشير إلى تنشيط موضعي للخلايا البائية، وحدوث تكاثر نسيلي (Clonal expansion) ونضج الألفة (Affinity maturation)، وهو ما يدل على أن الغدة الدرقية قد تعمل كموقع مستقل للنشاط المناعي الذاتي [71].

وعلى مستوى السيتوكينات، يرتبط مرض هاشيموتو ببيئة التهابية يغلب عليها سيتوكينات النمطين Th1 وTh17، بما في ذلك IFN-γ و TNF-α و IL-2 و IL-17. وتُعزز هذه السيتوكينات تجنيد الخلايا المناعية وتنشيطها، كما تحفّز التعبير عن جزيئات الالتصاق (Adhesion molecules) والكيموكينات (Chemokines) داخل الغدة الدرقية [71][105]. وعلى النقيض من ذلك، تنخفض عادةً السيتوكينات المضادة للالتهاب مثل IL-10 وعامل النمو (TGF-β) في مرض هاشيموتو، مما يعكس فشل الآليات التنظيمية [98]. يؤدي هذا الخلل في توازن السيتوكينات إلى دعم المناعة الذاتية وإدامة الالتهاب المزمن.

وبالإجمال، تتضمن المناعة المرضية لالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو اضطرابًا متعدد العوامل يشمل عرض المستضدات، اضطراب تنظيم الخلايا التائية والبائية، إنتاج الأجسام المضادة الذاتية، واختلال التوازن السيتوكيني. تخلق هذه الآليات حلقة مناعية ذاتية تستهدف الغدة الدرقية. يُعد فهم هذه الاختلالات المناعية أمرًا بالغ الأهمية لتوضيح كيفية تأثير العوامل المُعدّلة، مثل فيتامين د، في استعادة التوازن المناعي. ويتناول القسم التالي هذا الجانب، إذ يتميز فيتامين د بخصائص مناعية تنظيمية قد تساهم في مقاومة العديد من الآليات المرضية المرتبطة بداء هاشيموتو، مما يبرز دوره العلاجي أو الوقائي المحتمل.



الشكل 14: الآليات الأساسية المؤدية إلى تدمير الغدة الدرقية في التهاب هاشيموتو [71].

II-4- الآليات المناعية التنظيمية لفيتامين د في مرض هاشيموتو

تعمل التأثيرات التنظيمية المناعية لفيتامين د في مرض هاشيموتو من خلال مجموعة متنوعة من الآليات الخلوية والجزيئية والغدية الصماء، التي تؤثر على المناعة الفطرية والتكيفية على حد سواء. وتشمل هذه التأثيرات الخلايا المتغصنة، الخلايا التائية والبائية، الخلايا الجريبية الدرقية، شبكات السيتوكينات، والتعبير الجيني بوساطة مستقبل فيتامين د (VDR). وتدعم البيانات التجريبية المستمدة من الدراسات المخبرية، ونماذج الحيوانات، والتجارب السريرية هذه الآليات المناعية، مما يوفّر رؤى حول كيفية قيام فيتامين د بتنظيم سلسلة المناعة الذاتية الكامنة وراء التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو.

✸ التأثيرات على الخلايا المتغصنة

يُظهر فيتامين د تأثيرات كبيرة على الخلايا المتغصنة، التي تُعد خلايا تقديم المستضد الرئيسية المتورطة في بدء المناعة الذاتية الدرقية. ففي كل من النماذج المختبرية والحيوانية، يقوم $(OH)_2D_3$1,25 بتثبيط التعبير عن جزيئات MHC-II والجزيئات المشاركة في التنشيط مثل CD40 وCD80 وCD86 على الخلايا المتغصنة، مما يقلل من قدرتها على تنشيط الخلايا التائية ذاتية التفاعل [79][106]. كما تُظهر الخلايا المتغصنة المعالجة بفيتامين د نمطًا مناعيًا متسامحًا يتميز بزيادة إنتاج IL-10 وانخفاض إنتاج IL-12، وهو ما يدعم تحفيز الخلايا التائية المنظمة (Tregs) ويثبط الاستجابات الالتهابية من نوع Th1 [71][98][106]. وتُعتبر هذه الخصائص المتسامحة معيقة لعملية تنشيط الخلايا التائية ذاتية التفاعل الخاصة بالغدة الدرقية في المراحل المبكرة، وقد تسهم بذلك في تقليل الهجوم المناعي الذاتي في التهاب هاشيموتو.

✸ التأثيرات على الخلايا التائية

على مستوى الخلايا التائية، يلعب فيتامين د دورًا محوريًا في تنظيم مسارات التمايز والتعبير السيتوكيني. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن $(OH)_2D_3$1,25 يثبط تمايز خلايا Th1 وTh17، في حين يعزز تطور وعمل الخلايا التائية المنظمة (Tregs). وقد أدى علاج الخلايا أحادية النواة في الدم المحيطي PBMCs (Peripheral Blood

Mononuclear Cells) المأخوذة من مرضى هاشيموتو بفيتامين د إلى انخفاض ملحوظ في مستويات IFN-γ و IL-17 و TNF-α، يرافقه زيادة في إنتاج IL-10 [71][79][100]. ويُعد هذا التحول من هيمنة Th1/Th17 المسببة للالتهاب نحو نمط داعم للخلايا التائية المنظمة (Tregs) آلية محورية في كبح المناعة الذاتية الدرقية، إذ تسهم كل من خلايا Th1 وTh17 في تلف الأنسجة والالتهاب المزمن في مرض هاشيموتو [98][105].

✸ التأثيرات على الخلايا البائية

كما يؤثر فيتامين د في نشاط الخلايا البائية، التي تمثل عنصرًا مركزيًا في إنتاج الأجسام المضادة الذاتية في التهاب هاشيموتو. ويُعبّر مستقبل فيتامين د (VDR) على سطح الخلايا البائية، وقد ثبت أن $1,25(OH)_2D_3$ يثبط تكاثرها وتمايزها إلى خلايا بلازمية مفرزة للأجسام المضادة، وكذلك يُقلل من تخليق الغلوبيولينات المناعية. وفي مرضى هاشيموتو، ثبت أن فيتامين د يكبح إنتاج الأجسام المضادة للغدة الدرقية، بما في ذلك TPOAb وTgAb، من خلال تنظيم تنشيط الخلايا البائية وتحفيز موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) [71][79]. وتدعم هذه النتائج ما تم ملاحظته في بعض الدراسات السريرية من أن مكملات فيتامين د تؤدي إلى انخفاض في مستويات الأجسام المضادة الذاتية لدى فئات معينة من مرضى هاشيموتو [96][105][106].

✸ التأثيرات على الخلايا الجريبية الدرقية

علاوة على تأثيره في الخلايا المناعية، قد يُظهر فيتامين د تأثيرات وقائية مباشرة على الخلايا الجريبية الدرقية. حيث أظهرت الأدلة التجريبية أن فيتامين د قادر على تقليل التعبير عن السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 و IL-8 و CCL2 في الخلايا الدرقية المعرضة لمحفزات التهابية [98][106]. كما يثبط فيتامين د الاستجابات المحفَّزة عن طريق مستقبلات (TLRs) في الخلايا الدرقية من خلال تقليل إشارات NF-κB، مما يؤدي إلى كبح السلسلة الالتهابية الموضعية التي تسهم في تلف نسيج الغدة الدرقية [106]. وتشير هذه النتائج إلى أن فيتامين د قد يُعدّل البيئة الدقيقة للغدة الدرقية مباشرةً إلى جانب تنظيمه للاستجابات المناعية الجهازية.

✸ الآليات الجزيئية: إشارات مستقبل فيتامين د (VDR)

على المستوى الجزيئي، تُمارس تأثيرات فيتامين د من خلال ارتباطه بمستقبل فيتامين د (VDR)، وهو مستقبل نووي يشكل ثنائياً غير متماثل مع مستقبل الريتينويد X (RXR). ثم يرتبط هذا المركب بعناصر الاستجابة لفيتامين د (VDREs) في مناطق المحفزات الجينية، وينظم نسخ مجموعة من الجينات المتعلقة بتنظيم المناعة والالتهاب [71][91][93]. حيث أن تنشيط مستقبل فيتامين د في الخلايا المناعية يؤدي إلى تثبيط التعبير عن الجينات المسببة للالتهاب ويعزز وسائط التسامح المناعي والعوامل المضادة للالتهاب، مما يؤكد دوره الحاسم في الحفاظ على التوازن المناعي [93][95][100]. ومن الجدير بالذكر أن طفرات الجين VDR قد ارتبطت بزيادة القابلية للإصابة بمرض هاشيموتو، مما يسلط الضوء على أهمية هذا المسار الجزيئي [88][91].

توفر الأدلة المستمدة من النماذج الحيوانية والتجارب السريرية البشرية دعماً متسقًا لهذه الآليات التنظيمية التي يضطلع بها فيتامين د في داء هاشيموتو. ففي نموذج الفأر NOD.H-2h4 الخاص بالتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي، أدى علاج الفئران بفيتامين د إلى انخفاض الارتشاح اللمفاوي في الغدة الدرقية، وتراجع مستويات TPOAb وTgAb، إضافة إلى تثبيط السيتوكينات الالتهابية المرتبطة بالخلايا Th1 مثل IFN-γ وIL-2، وزيادة نسبة الخلايا التنظيمية Tregs مع

انخفاض في التعبير عن الجزيئات المشاركة في تنشيط الخلايا المتغصنة [79][98][106]. وتتماشى هذه النتائج مع ما أظهرته التجارب السريرية العشوائية المضبوطة لدى مرضى هاشيموتو، حيث أدت مكملات فيتامين د إلى خفض ملحوظ في مستويات TPOAb، وتحسين التوازن المناعي من خلال تعزيز IL-10 وتثبيط كل من IFN-γ وIL-17 ضمن خلايا CD4+ T، إلى جانب استعادة مستويات Tregs [71][79]. كما رُصدت زيادة في تعبير مستقبل فيتامين د (VDR) في الخلايا المناعية والأنسجة الدرقية بعد المعالجة، مما يعكس تنشيط مساراته الجزيئية داخل الجسم [106].

III- تأثير فيتامين د في مرض غريفز

III-1- الأدلة الوبائية

أظهرت العديد من الدراسات الوبائية بشكل متسق أن نقص فيتامين د أكثر شيوعًا لدى المرضى الذين تم تشخيصهم حديثًا بمرض غريفز [83][88][91][95][97][101]. حيث أظهرت دراسة Yasuda وآخرون انخفاضًا ملحوظًا في مستويات $25(OH)D_3$ في مصل الدم لدى هؤلاء المرضى، وخصوصًا لدى النساء، مع وجود علاقة عكسية واضحة مع حجم الغدة الدرقية وانخفاض احتمالية الشفاء [83][84][88]. وقد تكررت هذه الملاحظات أيضًا في نتائج Kivity وزملاؤه، الذين وجدوا أن مرضى غريفز لديهم مستويات أقل بكثير من فيتامين د مقارنة بالأصحاء، وكذلك في دراسة Choi وآخرون، التي أظهرت أن الارتباط كان ذا دلالة إحصائية لدى النساء قبل انقطاع الطمث [88].

وتدعم الأدلة المستخلصة من التحليلات التلوية هذه العلاقة؛ فقد أبلغ Xu وزملاؤه، في تحليل تلوي كبير شمل 26 دراسة تضم 1748 حالة من مرضى غريفز و1848 من الشواهد، أن المرضى لديهم مستويات أقل بكثير من 25 D(OH) (SMD = −0.77)، وكان لديهم خطر أعلى للإصابة بنقص فيتامين د بمقدار 2.24 مرة مقارنةً بالشواهد [86][88][91][95]. كما أفاد Taheriniya وآخرون أن هذا الارتباط كان أكثر وضوحًا لدى الأفراد الأكبر سنًا [90]. بالإضافة إلى ذلك، وجد Planck وزملاؤه وUnal وآخرون أن نقص فيتامين د شائع جدًا بين مرضى غريفز (85.2%)، مما يعزز من فكرة انتشاره الواسع في هذه الفئة السكانية [95].

وقد لاحظ Yasuda وآخرون أن 65.4% من مرضى غريفز يعانون من نقص فيتامين د، مقارنةً بـ 32.4% فقط من الأفراد الأصحاء [91]. وبالمثل، وجد Ghanam وزملاؤه أن نسبة الإصابة بالنقص بلغت 53.3% لدى مرضى غريفز، مقابل 16.7% فقط في مجموعة الشواهد ($p = 0.003$)، كما تبين أن الأفراد المصابين بنقص فيتامين د كانوا أكبر سنًا بشكل ملحوظ وأكثر احتمالًا أن يكونوا من الإناث [97]. وتتسق هذه النتائج عبر المجموعات الجغرافية والديموغرافية، على الرغم من أن قوة الارتباط قد تختلف باختلاف العمر والجنس.

وتشير بيانات أكثر تفصيلًا من دراسة Kravchenko وزملاؤه إلى أنه من بين 143 مريضًا تم تشخيصهم حديثًا بمرض غريفز، كان نقص فيتامين د شبه شامل، حيث وُجدت مستويات طبيعية لدى مريضين فقط. وكانت أعلى مستويات فيتامين د لدى البالغين الأصغر سنًا (من 19 إلى 30 عامًا)، والذين كانت لديهم أيضًا مستويات أقل من أضداد TRAb، في حين أن المرضى الأكبر سنًا (>50 سنة) كانت لديهم مستويات أقل من فيتامين د ومستويات أعلى من TRAb [103]. مما يشير إلى احتمال وجود علاقة بين حالة فيتامين د ونشاط الأجسام المضادة الذاتية في مرض غريفز.

وعلى الرغم من الارتباط القوي والمستمر عبر الدراسات، إلا أن علاقة السببية لا تزال غير مثبتة. حيث تشير بعض البيانات إلى أن نقص فيتامين د قد يؤثر على حجم الغدة الدرقية أو مستويات TRAb [93][101][103]، إلا أن تقارير

أخرى، مثل المقارنات بين مرضى غريفز ومرضى هاشيموتو، تُظهر مستويات متماثلة من فيتامين د في الأساس، مما يشير إلى أن النقص قد يكون سمة مشتركة لأمراض المناعة الذاتية الدرقية بشكل عام [85][99][102]. وتدعم هذه النتائج الفرضية القائلة بأن نقص فيتامين د قد يُسهم في التسبب في مرض غريفز، إلا أن الوصول إلى استنتاجات قاطعة يتطلب المزيد من الدراسات المستقبلية.

III-2- الأدلة السريرية

حققت دراسات سريرية متعددة في دور فيتامين د في تطور ونشاط وتكرار مرض غريفز، وكشفت عن ارتباط ثابت بين انخفاض مستويات فيتامين د وسوء النتائج السريرية [87][95][97][98][103]. وقد أظهر المرضى المصابون بمرض غريفز النشط بشكل متكرر تركيزات منخفضة من $25(OH)D_3$ في مصل الدم مقارنةً بالمرضى في حالة الهدأة (Remission)، حيث عملت مستويات فيتامين د في بعض التقارير كمنبئات لحالة الهدأة [82][83]. وأفادت إحدى الدراسات بوجود مستويات منخفضة بشكل ملحوظ من فيتامين د لدى المرضى غير المتماثلين للشفاء ($p < 0.005$) [82]، كما وجدت دراسات أخرى عجزًا أكبر في المراحل النشطة من المرض [83][84].

لدى الذكور الأكبر سنًا، ارتبط ارتفاع تركيز فيتامين د بانخفاض مستويات TSH، مما يشير إلى تعديل محتمل في الغدد الصماء، على الرغم من عدم ملاحظة هذا الاتجاه لدى الإناث [84]. وقد أظهرت دراسة سريرية طولية على مرضى غريفز الذين يعانون من نقص فيتامين د أن إعطاء 50,000 وحدة دولية/أسبوع من الكوليكالسيفيرول (Cholecalciferol) لمدة شهرين، تلاه جرعات شهرية، قد حسّن بشكل ملحوظ من مستوى فيتامين د في الدم (من 16.6 إلى 35 نانوغرام/مل، $p < 0.001$)، وقلل من مستويات TRAb وTPOAb وTgAb وهرمون T3 الحر [97]. وعلاوة على ذلك، ارتبط انخفاض مستويات فيتامين د بزيادة مستويات TRAb وزيادة خطر الانتكاس بعد وقف العلاج بمضادات الدرقية [98].

وقد أظهرت تجربة عشوائية أخرى أن إعطاء 200,000 وحدة دولية من فيتامين د شهريًا مع الميثيمازول (Methimazole) قد خفّض حجم الغدة الدرقية وحسّن جحوظ العين مقارنةً بالعلاج بالميثيمازول وحده. وبالمثل، أدى بروتوكول مختلف يشتمل على جرعة أولية قدرها 60,000 وحدة دولية/أسبوع لمدة ثمانية أسابيع، تليها جرعات شهرية، إلى انخفاض في مستويات TSH، على الرغم من أنه تسبب، بشكل متناقض، في زيادة مستويات TPOAb لدى بعض المرضى [91]. وتشير هذه النتائج إلى وجود تأثيرات تنظيمية مناعية محتملة لفيتامين د، وإن كانت الاستجابات الخاصة بالأجسام المضادة قد تتفاوت اعتمادًا على الحالة المناعية الأساسية.

وقد تناولت دراسات تدخلية إضافية دور فيتامين د في تعديل المناعة الذاتية لدى مرضى غريفز عند إعطائه بالتزامن مع الأدوية المضادة للدرقية. وأفادت إحدى التجارب السريرية أن المرضى الذين تلقوا فيتامين د (1000–4000 وحدة دولية/يوميًا، تلتها جرعة صيانة 2000 وحدة دولية/يوميًا) إلى جانب التيروزول (Tyrosol) كانت لديهم مستويات منخفضة من TRAb وTPOAb، ومستويات أعلى من TSH، وحجم درقي أصغر بعد 6 أشهر مقارنةً بأولئك الذين تلقوا التيروزول فقط. كما أكّد تحليل منحنى خاصية تشغيل المتلقي ROC (Receiver Operating Characteristic) دور فيتامين د في تقليل مستويات TRAb (AUC = 0.303، $p = 0.002$) [103]. وأشار تقرير آخر إلى وجود

انخفاض ذي دلالة حدية في تكرار مرض غريفز مع مكملات فيتامين د لدى الأفراد الذين يعانون من نقصه، مما يسلط الضوء على فائدة وقائية محتملة قد تتطلب تجارب أكثر للتأكيد [93].

وفي النماذج الحيوانية لمرض غريفز المستحث، ارتبط نقص فيتامين د باستمرار فرط نشاط الغدة الدرقية، في حين ساعد إعطاؤه على استعادة حالة سوائية الدرقية (Euthyroid Status). وأظهرت التجارب السريرية أيضًا أن إضافة الكالسيتريول أو فيتامين د إلى الميثيمازول سرّعت من تطبيع الهرمونات الدرقية، بينما أدى الجمع بينه وبين السيلينيوم إلى تعزيز الاستجابة العلاجية في حالات مرض غريفز المُشخّصة حديثًا [99].

وبشكل عام، تشير هذه النتائج إلى أن فيتامين د قد يُحسّن النتائج السريرية والمناعية في مرض غريفز، خصوصًا عند استخدامه بالتزامن مع العلاجات القياسية وفي سياق وجود عوز أولي.

III-3- الآليات المناعية المرضية لداء غريفز

يُعد داء غريفز اضطرابًا مناعيًا ذاتيًا خاصًا بعضو معين، ويتميز بشكل أساسي بوجود الأجسام المضادة لمستقبل الهرمون المنشط للدرقية (TRAb)، والتي تُحاكي فعل الهرمون TSH وتؤدي إلى إنتاج مفرط لهرمونات الغدة الدرقية. تُنتَج هذه الأجسام المضادة نتيجة خلل في التعرف المناعي المنظم على مستقبل TSH بوصفه مستضدًا ذاتيًا. وترتبط الفيزيولوجيا المرضية في داء غريفز ارتباطًا وثيقًا بسيادة الاستجابة المناعية من نمط Th2، حيث تقوم الخلايا المساعدة $CD4^+$ Th2 المنشطة بتحفيز الخلايا البائية لإنتاج TRAb، مما يؤدي إلى المظاهر السريرية لفرط نشاط الغدة الدرقية. وعلى الرغم من أن الارتشاح اللمفاوي في مرض غريفز يكون عادة أخف من نظيره في التهاب هاشيموتو، إلا أنه يبقى سمة مميزة تُسهم في الالتهاب الموضعي وتفعيل المناعة بشكل إضافي [86][91][93].

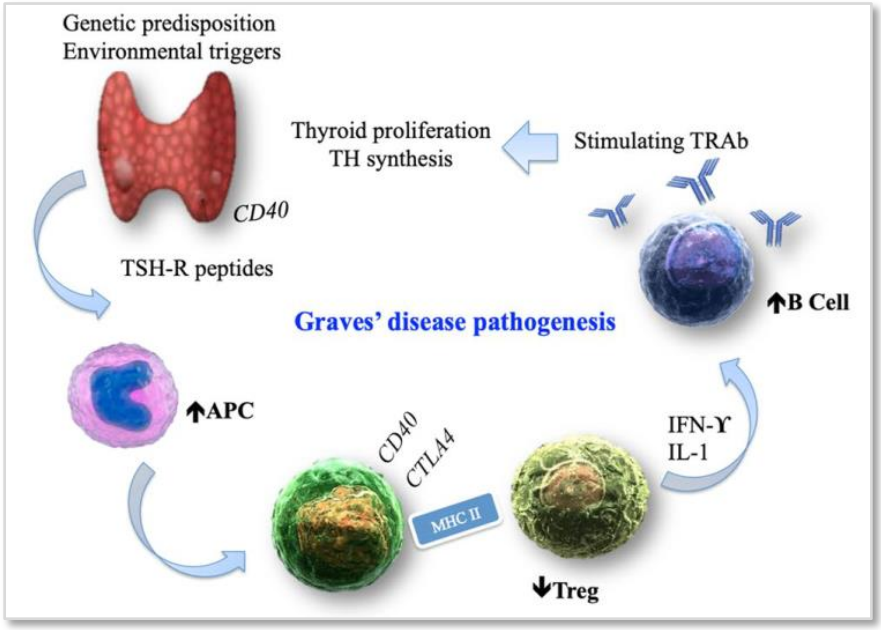
على المستوى الخلوي، يُظهر داء غريفز بصمة مناعية معقدة، فعلى الرغم من سيادة الخلايا Th2، هناك أيضًا دلائل على تورط خلايا Th1 وTh17، مع زيادة في إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل IFN-γ وTNF-α. ورغم وجود الخلايا التائية المنظمة (Tregs)، المعروفة بأنها $CD4^+CD25^+Foxp3^+$، ضمن نسيج الغدة الدرقية، إلا أنها تُظهر ضعفًا في الوظيفة التثبيطية، مما يسمح بتفعيل غير منضبط للخلايا التائية المساعدة. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن انخفاض في أعداد الخلايا التائية السامة $CD8^+$، وتغيرات في مجموعات الخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، وخاصة انخفاض في التعبير عن المستقبلات المنشطة مثل NKG2D وNKp30. وتعكس هذه السمات اختلالًا مناعيًا أوسع، مع نقص السيطرة على الاستجابات المناعية الذاتية [71][98][99].

وتلعب الاضطرابات في تنظيم الخلايا البائية دورًا مركزيًا في الفيزيولوجيا المرضية لداء غريفز؛ إذ تتمايز الخلايا البائية الخاصة بالمستضد الذاتي إلى خلايا بلازمية تفرز TRAb، التي تحفز الخلايا الجريبية الدرقية مباشرةً عبر مسار الإشارة المعتمد على cAMP. وترتبط مستويات TRAb المرتفعة ارتباطًا وثيقًا بزيادة نشاط المرض وحجم الغدة الدرقية. علاوة على ذلك، تخترق الخلايا الوحيدة (Monocytes) من النمط $CD14^+CD16^+$ نسيج الغدة الدرقية وتفرز عامل تنشيط الخلايا البائية (BAFF)، مما يعزز بقاء الخلايا البائية وإنتاج TRAb. ويعزز هذا التفاعل بين مكونات المناعة الفطرية والتكيفية الطبيعة الذاتية التي تحركها الأجسام المضادة في هذا المرض [97][98][99].

وعلى الرغم من أن داء غريفز يتركز بشكل أساسي في الغدة الدرقية، إلا أن آلية المرض تمتد إلى ما وراء الغدة نفسها. إذ يُعبّر عن مستقبل TSH أيضًا في أنسجة خارج الغدة الدرقية مثل الخلايا الليفية المدارية (Orbital fibroblasts)

والخلايا الدهنية، مما يفسر المظاهر السريرية مثل اعتلال العين الدرقي واعتلال الجلد في غريفز. وتُعزى هذه التأثيرات جزئيًا إلى التداخل بين مسارات الإشارة الخاصة بـ TSHR وIGF-1R، التي تُحفّز إنتاج حمض الهيالورونيك وإعادة تشكيل النسيج. وقد أظهرت الدراسات على الحيوانات باستخدام فئران BALB/c مزيدًا من التوضيح للاضطرابات الخلوية والجزيئية المرتبطة بمرض غريفز، بما في ذلك تنشيط الخلايا التائية بواسطة ببتيدات مستقبل TSH وإنتاج كل من الأجسام المضادة المحفزة (TSAb) والمثبطة (TBAb)، مما يعكس التنوع في الاستجابات المناعية في هذه الحالة [71][101][103].

يُوفر الفهم الدقيق لهذه الآليات المناعية رؤى مهمة حول المحركات الأساسية لداء غريفز، ويُبرز تعقيد الاختلال المناعي الكامن، كما يمهد الطريق لفهم الدور المحتمل لفيتامين د كعامل مناعي تنظيمي قادر على تعديل هذه المسارات المرضية، والمساهمة في استعادة التوازن المناعي في البيئة المرضية لداء غريفز.



الشكل 15: المسارات المناعية المفترضة في تطور داء غريفز [92].

III-4- الآليات المناعية التنظيمية لفيتامين د في مرض غريفز

حظي الدور التنظيمي المناعي لفيتامين د في داء غريفز باهتمام متزايد نظرًا لإمكاناته في تصحيح الاختلالات المناعية الملاحظة في هذا الاضطراب. ففي حين أظهرت النماذج الحيوانية أن نقص فيتامين د يؤدي إلى تفاقم فرط نشاط الغدة الدرقية ويزيد من القابلية للإصابة بداء غريفز، لا سيما من خلال إعاقة تحويل (OH)D25 إلى شكله النشط $(OH)_2D1,25$، فإن نتائج الدراسات البشرية لا تزال غير متسقة ولم تُثبت علاقة سببية واضحة [82][90][97]. ومع ذلك، تشير الأدلة الناشئة إلى أن فيتامين د قد يؤثر على عدة مستويات من الاستجابة المناعية لتنظيم نشاط المرض ودعم التحمل المناعي.

يمارس فيتامين د تأثيراته جزئيًا من خلال تنظيم الخلايا المتغصنة، إذ يُثبط تمايزها ونضجها، مما يؤدي إلى انخفاض في إفراز السيتوكينات الالتهابية الرئيسية مثل IL-2 و IL-12 و IL-23. ويحدّ هذا من قدرة الخلايا المتغصنة على تقديم

المستضدات وبدء استجابات الخلايا التائية ذاتية التفاعل، مما يعزز النمط الظاهري المُحفز للتحمل المناعي [88][93][98]. علاوة على ذلك، يُعزز فيتامين د تطور ووظيفة الخلايا التائية المنظمة (Tregs)، مما يُسهم في استعادة التحمل المناعي وكبح الأنماط الفرعية الممرِضة من الخلايا التائية المساعدة. وفي نماذج الفئران المصابة بداء غريفز، أدى إعطاء $1,25(OH)_2D_3$ إلى تقليل IFN-γ وسيتوكينات التهابية أخرى، مما حافظ على وظيفة الغدة الدرقية وقلل من شدة المرض [86][99][103]. وتؤكد هذه النتائج على الدور المحوري لتنظيم المناعة الفطرية في آلية عمل فيتامين د في داء غريفز.

أما في الجهاز المناعي التكيفي، فإن فيتامين د يتداخل مع نشاط كل من الخلايا اللمفاوية التائية والبائية. إذ يثبط استجابات Th1 وTh17، التي تتورط في بدء واستمرار داء غريفز، مع تعزيز إنتاج سيتوكينات Th2، مما يُحول النمط المناعي نحو حالة أقل التهابية. ولهذا التحول تأثيرات لاحقة على نشاط الخلايا البائية، حيث يثبط فيتامين د تكاثرها، وتمايز الخلايا البلازمية، وإنتاج الغلوبولينات المناعية. ومن الجدير بالذكر، أن فيتامين د قد أظهر قدرة على قمع تكوين خلايا الذاكرة البائية وتقليل إفراز الأجسام المضادة لمستقبل الهرمون المحفز للدرقية (TRAb)، والتي تعتبر محورية في فيزيولوجيا مرض غريفز [88][98][99].

قد يُعزز فيتامين د أيضًا من وظيفة الخلايا التنظيمية المناعية مثل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والخلايا التائية (Tregs)، رغم أن التحقق السريري المباشر من ذلك لا يزال محدودًا [99][101]. وقد أظهر الكالسيتريول ونظائره مثل الإلوكالسيتول قدرة على تثبيط الكيموكين CXCL10 والسيتوكينات الالتهابية مثل TNF-α و IL-1β و IL-8، مع زيادة مستويات IL-10، وهو سيتوكين مضاد للالتهاب يدعم التحمل المناعي [99][103]. بالإضافة إلى ذلك، قد يُسهم فيتامين د في تنظيم مستويات الأجسام المضادة الدرقية الأخرى إلى جانب TRAb، بما في ذلك TPOAb و TgAb، مما يدعم دوره في تطبيع الاستجابة المناعية الذاتية [97][103]. كما لوحظ تحسن في المعايير السريرية مثل مستويات TSH و FT3 و FT4 في النماذج الحيوانية بعد إعطاء فيتامين د [103].

على ضوء ما سبق، يتبين أن فيتامين د يمارس تأثيرات مناعية تنظيمية متعددة الأوجه في داء غريفز، من خلال تثبيط تفعيل الخلايا المتغصنة، وكبح مسارات Th1/Th17، وتقليل مستويات TRAb وغيرها من الأجسام المضادة الذاتية، وتعزيز الآليات المناعية التنظيمية. وتبعًا لذلك، من الممكن أن تُسهم هذه التأثيرات مجتمعةً في التخفيف من سلسلة الاستجابات المناعية الذاتية الكامنة وراء مرض غريفز. ورغم أن هذه النتائج تُعدّ واعدة، إلا أن هذه الآليات لا تزال بحاجة إلى تأكيد وقياس دقيق في تجارب سريرية واسعة النطاق ومضبوطة بشكل جيد، تُصمم خصيصًا لتقييم دور فيتامين د في الفيزيولوجيا المرضية والتطبيقات العلاجية لداء غريفز.

IV- العوامل المؤثرة في علاقة فيتامين د بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية

IV-1- العوامل الوراثية

✸ تعدد أشكال مستقبل فيتامين د (VDR)

لقد تم التحقيق على نطاق واسع في تعدد أشكال الجينات الخاصة بمستقبل فيتامين د (VDR) باعتبارها عوامل محتملة تُعدّل القابلية للإصابة بأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، بما في ذلك التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو ومرض غريفز. ومن بين أكثر هذه الأشكال شيوعًا التي خضعت للدراسة FokI و ApaI و TaqI و BsmI. وتشير العديد من الدراسات

والتحليلات التلوية إلى أن بعض المتغيرات، وخاصةً BsmI و TaqI، مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، على الرغم من أن النتائج لا تزال غير متسقة عبر المجموعات السكانية. على سبيل المثال، يبدو أن متغيري BsmI و TaqI مرتبطان بشكل ملحوظ بالتهاب الغدة الدرقة لهاشيموتو ومرض غريفز في المجموعات الأوروبية، بينما يُظهر FokI أهمية خاصة في السكان الآسيويين [86][88][89][106]. وعلى النقيض من ذلك، فإن متغير ApaI وبعض نتائج FokI تفتقر إلى الارتباط المتسق عبر الدراسات، مما يعكس وجود تباين عرقي كبير وتغاير جيني كامن [84][99][106].

وقد أكدت عدة تحقيقات أن تعدد أشكال جين مستقبل فيتامين د (VDR) قد يغير من التعبير الجيني أو وظيفة المستقبل، مما يقلل من فعالية فيتامين د النشط في التعديل المناعي [83][86][93]. وظيفيًا، ارتبط متغير BsmI بحدوث تداخل في إنتاج (IFN-γ)، بينما قد يؤثر تعدد الأشكال TaqI على مستويات تعبير مستقبل فيتامين د (VDR) [86]. وتُعدّ هذه التغيرات الجزيئية ذات تأثير محتمل على إشارات فيتامين د، وبالتالي على تنظيم المناعة في سياق أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية. تؤكد الارتباطات غير المتسقة الملاحظة في مجموعات سكانية مختلفة، مثل ألمانيا ومصر وبولندا مقارنة بصربيا، الحاجة إلى إجراء تحقيقات جينومية خاصة بالمجموعات السكانية لتوضيح هذه العلاقات بشكل أفضل [83][101].

وعلى الرغم من أن بعض الدراسات لم تقيّم بشكل مباشر تعددات أشكال مستقبل فيتامين د (VDR)، إلا أن العديد منها أقرّ بأهميتها من خلال الإشارة إلى الأدلة السابقة التي تدعم دورها في التفاعل المناعي، وتنظيم السيتوكينات، وإشارات فيتامين د في سياق التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو ومرض غريفز [93][94][97][100]. على سبيل المثال، لوحظ تعبير أعلى اسميًا لـ VDR mRNA في الخلايا التائية للأشخاص الأصحاء مقارنة بمرضى هاشيموتو، مما يشير إلى استجابة ضعيفة بوساطة المستقبل لدى الأفراد المصابين. علاوة على ذلك، يلعب إنزيم الفوسفاتاز CD45، الذي يتفاعل مع مستقبل فيتامين د (VDR)، دورًا مركزيًا في تنظيم محور Th1/Th17/Treg، وهو مسار مناعي حاسم في فيزيولوجيا التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو [79]. على الرغم من الطبيعة المقنعة لهذه النتائج، تظل الصورة العامة غير حاسمة بسبب التباين المنهجي وغياب التكرار في مختلف المجموعات العرقية [82][75][95][101].

✸ عوامل أخرى جينية ولاجينية

إلى جانب تعدد أشكال جين مستقبل فيتامين د (VDR)، تبرز تعددات أشكال جينية أخرى ضمن المسار الاستقلابي لفيتامين د كعوامل مساهمة في قابلية الإصابة بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية. تشمل هذه الجينات إنزيمات الهيدروكسيلاز مثل CYP2R1 و CYP27B1 الذي يُحوّل (OH)D325 إلى شكله النشط، وجينات البروتين الرابط لفيتامين د (Group-specific Component: GC) [83][99]. إذ تؤثر هذه التغيرات الجينية على التوافر البيولوجي لفيتامين د ونشاطه داخل الخلايا، مما يُسهم في خطر الإصابة بالمرض، وقد يُفسر أيضًا التغاير الملحوظ في الاستجابة للعلاج بالمكملات [91][96]. وتُعدّ هذه التعددات من العوامل غير المرتبطة بمستقبل VDR التي تلعب دورًا تنظيميًا مهمًا في استقلاب فيتامين د.

وبالإضافة إلى هذه الجينات الاستقلابية، فقد تم أيضًا تحديد مجموعة من الجينات المناعية التنظيمية التي تلعب دورًا محوريًا في اختلال التوازن المناعي المرتبط بأمراض المناعة الذاتية الدرقية، وتشمل جينات مناعية تنظيمية أساسية مثل

HLA-DR3، HLA-DR5، CTLA4، PTPN22، IL2RA، FOXE1، TSHR، و FOXO3a [71][79]. على وجه التحديد، ترتبط تعددات الأشكال النووية المفردة SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) مثل PTPN22 1858C/T (المتحور R620W) وTSHR rs12101261 باضطراب التحمل المناعي وزيادة إنتاج IFN-γ بواسطة خلايا Th1، أو انخفاض التعبير الجيني في الغدة الزعترية (Thymic gene expression)، على التوالي، مما يعزز من نشاط الاستجابات المناعة الذاتية [71].

أما على المستوى اللاجيني (Epigenetic level)، فإن الخلل في تنظيم بعض الميكرو رنا (microRNA)، مثل miR-21 و miR-146a و miR-125a-5p)، والرنا الطويل غير المشفر lncRNA (Long non-coding RNAs)، ومسار (SIRT1-FOXO3a)، قد يؤثر على استجابات الخلايا التائية، ومن المحتمل أن يتم تعديل هذه المسارات من قِبل فيتامين د عبر آليات إزالة الأسيتيل (Deacetylation) [71][79]. تُبرز هذه النتائج التفاعل المعقد بين العوامل الجينية واللاجينية، وتُظهر كيف أن فيتامين د يعمل عبر مستويات بيولوجية متعددة تؤثر في تطور أمراض المناعة الذاتية الدرقية.

IV-2- جنس المريض

تلعب الفروقات المرتبطة بالجنس دورًا حاسمًا في قابلية الإصابة بأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية وفي الاستجابة لفيتامين د. إذ تشير العديد من الدراسات بشكل متسق إلى أن هذه الأمراض أكثر شيوعًا بشكل ملحوظ لدى الإناث، ويُلاحظ هذا الاتجاه بشكل خاص في كل من داء هاشيموتو ومرض غريفز [93][95][97][99][100][103]. علاوة على ذلك، تميل النساء أيضًا إلى إظهار مستويات أشد من نقص فيتامين د مقارنة بالرجال [86][97][103]. فعلى سبيل المثال، أظهرت إحدى الدراسات السريرية أن 93.8٪ من مجموعة مرضى غريفز المصابين بنقص فيتامين د كانوا من الإناث، مما يعزز هذا التفاوت المعروف بين الجنسين ($p = 0.012$) [97]. وتتفق هذه النتائج مع الملاحظة العامة بأن الإناث أكثر عرضة لكل من أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية ونقص فيتامين د، مما يشير إلى وجود تفاعلات محتملة بين آليات الغدد الصماء والتنظيم المناعي الخاصة بفسيولوجيا الإناث [91][93] [101][103].

من الناحية المناعية، تتميز الإناث بملف مناعي أكثر نشاطًا، مع ارتفاع في أعداد الخلايا التائية (CD4+) وزيادة في نشاط السيتوكينات من نوع (Th1) [88]. وقد تسهم هذه الخصائص المناعية في المعدلات المرتفعة لأمراض المناعة الذاتية التي تُلاحظ لدى النساء. علاوة على ذلك، يمارس الإستروجين تأثيرًا مباشرًا على تنظيم الجهاز المناعي، حيث يعزز الاستجابات من نوع Th2 و Treg، كما يدعم أيضًا إنتاج الأجسام المضادة بوساطة الخلايا البائية وبقاء الخلايا اللمفاوية ذاتية التفاعل [71][99]. وقد يحفز الإستروجين كذلك التعبير عن مستقبل فيتامين د (VDR) وقدرته الوظيفية، مما يؤثر في النشاط الحيوي للكالسيتريول [71][88][101][102]. وقد وجدت إحدى الدراسات أن تراكم الكالسيتريول كان أعلى لدى الإناث، ربما نتيجة لتعزيز الإستروجين لمسار أيضه [88]. وتشير هذه المعطيات إلى أن تعديل تخليق وإشارات مستقبل فيتامين د بوساطة الإستروجين يمثل آلية محتملة تؤثر من خلالها الهرمونات الجنسية على التوازن المناعي وفعالية فيتامين د في تنظيم المناعة [99][101][102].

وقد أظهرت الدراسات السريرية وجود علاقة محددة بالجنس بين حالة فيتامين د والمناعة الذاتية الدرقية. حيث أفادت عدة دراسات بأن نقص فيتامين د كان مرتبطًا بشكل ملحوظ بوجود الأجسام المضادة لإنزيم بيروكسيداز الدرقي (TPOAb)

وبأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، ولكن فقط لدى النساء قبل سن اليأس، دون ملاحظة ارتباطات مماثلة لدى الرجال أو النساء بعد انقطاع الطمث [82][89][101]. وتبرز هذه النتائج أهمية الإستروجين في تنظيم الاستجابات المناعية واستقلاب فيتامين د خلال سنوات الخصوبة. تماشيًا مع ذلك، وجدت إحدى الدراسات التي ركزت على النساء دون سن الخامسة والأربعين وجود ارتباط عكسي كبير بين مستويات فيتامين د في المصل ومستويات هرمون TSH، إلى جانب علاقة سلبية بين تغاير نسيج الغدة الدرقية بالموجات فوق الصوتية ومستويات فيتامين د [106]. وتدعم هذه الأدلة دور الحالة الهرمونية في تحديد خطر المرض والتأثيرات التنظيمية المناعية لفيتامين د.

وبالإضافة إلى التأثيرات الهرمونية، تسهم العوامل الوراثية والكروموسومية أيضًا في قابلية الإناث للإصابة بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية. إذ يحمل الكروموسوم X عددًا من الجينات المنظمة للمناعة مثل FOXP3 و CD40L وجينات مستقبلات الإنترلوكين المختلفة، والتي قد تؤثر على التحمل المناعي. كما تمت الإشارة إلى آليات مثل الانحراف في تعطيل الكروموسوم X، وإعادة تنشيطه، أحادية الصيغة الصبغية (Monosomy)، التخليط الجنيني الدقيق (Fetal microchimerism)، كعوامل تسهم في الانتشار الأعلى لأمراض المناعة الذاتية لدى النساء [71]. قد تعزز هذه الآليات، إلى جانب التعديل المناعي بوساطة الإستروجين، قابلية النساء للإصابة بأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، وقد تُعدّل كذلك من القدرة التنظيمية المناعية لفيتامين د لدى المريضات.

من المهم أيضاً ملاحظة أن العديد من الدراسات التدخلية والرصدية شملت النساء بنسبة غير متكافئة، وهو ما يعكس الوبائيات المعروفة لأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية. فعلى سبيل المثال، اقتصرت بعض الدراسات على المشاركات الإناث فقط [94][104]، أو شملت بشكل أساسي عينات يغلب عليها العنصر النسائي [96][100][103][105]. وبينما يعزز هذا من ملاءمة النتائج للنساء، إلا أنه يحد من إمكانية تعميمها على كلا الجنسين. وفي المقابل، شملت بعض الدراسات الذكور فقط بغرض استبعاد التأثير المربك للإستروجين على استقلاب فيتامين د ووظيفة المناعة [104]. ورغم الانتشار المرتفع لأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية بين النساء، فإن العديد من الدراسات لم تقدم تحليلاً تفصيليًا قائمًا على الجنس للتأثيرات التنظيمية المناعية لفيتامين د [75][96][105]. ومع ذلك، تُظهر البيانات الحالية بشكل متسق التأثير القوي للجنس على كل من نشوء المرض والاستجابة لعلاج فيتامين د.

IV-3- عمر المريض

يبدو أن العمر يؤثر بشكل كبير على العلاقة بين حالة فيتامين د وأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية. ففي الفئات العمرية الصغيرة، تُلاحظ مستويات منخفضة من فيتامين د بشكل شائع لدى المرضى المصابين بالتهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو، مما يشير إلى وجود تعديل مرتبط بالعمر في الاستجابات المناعية [82]. وقد أظهرت الدراسات أن الأطفال المصابين بالتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي يعانون من نقص أكثر حدة في فيتامين د مقارنة بالبالغين، مما يدل على قابلية متزايدة للإصابة خلال المراحل المبكرة من الحياة [83]. علاوة على ذلك، غالبًا ما يظهر الأطفال المصابون بهاشيموتو ونقص فيتامين د مستويات مرتفعة من الأجسام المضادة لـ TPOAb وTgAb، إلى جانب أعراض سريرية أكثر شدة [93]. وقد أكّدت تجربة سريرية أُجريت على الأطفال أن مكملات فيتامين د أدت إلى انخفاض كبير في مستويات الأجسام المضادة وحجم الغدة الدرقية، مما يدعم الإمكانية العلاجية لفيتامين د في هذه الفئة العمرية [75].

كما يُظهر كبار السن قابلية متزايدة للإصابة، حيث أظهرت الدراسات انتشارًا أعلى لمرض هاشيموتو وإيجابية الأجسام المضادة لـ TPOAb لدى الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 82 عامًا أو أكثر والذين يعانون من نقص فيتامين د [98][106]. وفي داء غريفز، وُجد أن نقص فيتامين د مرتبط بخطر الإصابة بالمرض بشكل أساسي لدى البالغين الأكبر سنًا، مما يبرز مجددًا الدور التعديلي للعمر [90][91]. وقد بيّنت إحدى الدراسات أن مجموعة المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين د كانت أكبر سنًا بشكل ملحوظ من مجموعة غير المصابين بالنقص (متوسط العمر 31.38 مقابل 22.71 سنة، $p < 0.001$) [97]، كما أظهرت دراسة أخرى أن الأفراد الأصغر سنًا (19–30 سنة) كانت لديهم مستويات أعلى من فيتامين د ومستويات أقل من TRAb، بينما أظهر البالغون الأكبر من 50 عامًا نقصًا أكبر ومستويات أعلى من مؤشرات المناعة الذاتية [103]. وتشير هذه النتائج إلى أن البالغين الأكبر سنًا قد لا يكونون أكثر عرضة للنقص فحسب، بل قد يعانون أيضًا من تنشيط مناعي ذاتي أشد في سياق أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية.

وقد تساهم التغيرات المناعية المرتبطة بتقدم العمر في تفسير هذه الأنماط؛ فعلى سبيل المثال، تنخفض السمية الخلوية للخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، والتي تُعد آلية مهمة في تنظيم المناعة الدرقية، مع التقدم في السن، وقد لوحظ وجود خلل في نشاط هذه الخلايا لدى مرضى المناعة الذاتية الدرقية الأكبر سنًا مقارنةً بالشواهد الأصغر سنًا [99]. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي انخفاض إنتاج فيتامين د في الجلد مع تقدم العمر، إلى جانب ارتفاع انتشار أمراض المناعة الذاتية، إلى جعل كبار السن في وضع أكثر عرضة للإصابة بالنقص واضطرابات المناعة الذاتية معًا [79][102]. وعلى الرغم من أن العديد من المراجعات العلمية تُقرّ بهذه العوامل البيولوجية، إلا أن عددًا قليلاً فقط من الدراسات قدّم تحليلات مفصلة قائمة على تقسيم المشاركين حسب العمر، مما يحدّ من القدرة على استخلاص استنتاجات حاسمة [88][95][96][105].

وعلاوة على الأطفال وكبار السن، فقد يكون النساء قبل انقطاع الطمث والبالغون في منتصف العمر أيضًا عرضة بدرجة كبيرة. حيث أشارت بعض الدراسات إلى ارتفاع معدل انتشار كل من نقص فيتامين د وأمراض المناعة الذاتية الدرقية بين النساء قبل سن اليأس والبالغين الأكبر سنًا، مما يدل على أن هذه الفئات السكانية حساسة بشكل خاص لتقلبات حالة فيتامين د [86][101]. ومع ذلك، فإن إحدى الدراسات شملت نساء بالغات ضمن نطاق عمري ضيق (متوسط العمر 38.2 سنة)، مما قيد القدرة على تقييم التباين المرتبط بالعمر [94]. وبالمثل، فإن غالبية المشاركين في دراسة أخرى تراوحت أعمارهم بين 18 و35 عامًا، ولكن لم يُجرَ أي تحليل إحصائي لمستويات فيتامين د أو السيتوكينات حسب الفئة العمرية [100].

وعلى الرغم من أن العديد من الدراسات قد أبلغت عن أعمار المشاركين، إلا أن القليل منها فقط أجرى تحليلات معدلة حسب العمر. ففي إحدى الدراسات التي بلغ متوسط أعمار المشاركين فيها 45 عامًا، تم تحديد أن فيتامين د3 فقط (وليس د2) يُعد عامل خطر للإصابة بالمناعة الذاتية الدرقية بعد التعديل للعمر [104]. وفي حالة أخرى، أكدت البيانات أن كلًا من البالغين والأطفال المصابين بداء هاشيموتو أظهروا ارتباطات مماثلة بين نقص فيتامين د وارتفاع الأجسام المضادة الدرقية [75]. وقد أقرّت بعض المراجعات بدور العمر كعامل معدل، لكنها لم تُقدم استنتاجات صريحة بشأن التأثيرات المعتمدة على العمر لفيتامين د [105]. وأخيرًا، فقد طُرحت فرضية أن اختلال وظيفة الخلايا التائية المنظمة (Treg)، المعروفة بدورها في أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، قد يتأثر بالعمر، رغم عدم دراسة هذا العامل بشكل مباشر [71].

IV-4- عوامل تأثير أخرى

بالإضافة إلى المحددات المعروفة مثل الجنس والعمر والعوامل الوراثية، تساهم مجموعة واسعة من العوامل البيئية، والأيضية، والمنهجية، في التفاعل المعقد بين فيتامين د وأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية. إذ لا تؤثر هذه العوامل على مستوى فيتامين د في المصل فحسب، بل قد تُعدّل أيضًا الاستجابة الموضعية له على مستوى الأنسجة والنتائج المناعية، مما يؤدي إلى التباس في التفسيرات السريرية والوبائية. وتتناول الأقسام التالية عرضًا لبعض هذه المتغيرات المؤثرة.

✸ العوامل البيئية ونمط الحياة

تؤثر العوامل البيئية مثل خطوط العرض، والفصول، وتوفر أشعة الشمس، بشكل موثق على التخليق الذاتي لفيتامين د، وقد ارتبطت بتباينات إقليمية وموسمية في معدلات الإصابة بأمراض المناعة الذاتية الدرقية [91][93][103]. كما تسهم الحالة الاجتماعية والاقتصادية، ومؤشر كتلة الجسم (Body Mass Index: BMI)، وأسلوب ارتداء الملابس، ومستوى النشاط البدني، ومدخول فيتامين د الغذائي في تعديل مستويات 25(OH)D في المصل [79][88][91][94]. وتعد بعض الفئات، كالأشخاص الذين يتعرضون لأشعة شمس محدودة بسبب الممارسات الثقافية أو نمط الحياة الخامل، عرضة بشكل خاص لنقص فيتامين د [95][102].

ومن الجدير بالذكر أن السمنة، واضطرابات الجهاز الهضمي، واستخدام بعض الأدوية مثل الكورتيكوستيرويدات (Corticosteroids) أو الأدوية المضادة للصرع (Antiepileptic drugs) قد تُضعف استقلاب فيتامين د وتُفاقم الخلل الوظيفي المناعي [101][102]. بالإضافة إلى ذلك، يزيد الإفراط في اليود، خاصة عند اقترانه بانخفاض فيتامين د، من خطر الإصابة بأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، مما يُبرز أهمية التداخلات بين المغذيات الدقيقة [71][91]. أما المحفزات البيئية مثل العدوى (مثل كوفيد-19، وفيروس التهاب الكبد الوبائي C)، والتدخين، والإشعاع، والتوتر، والملوثات، فقد تم ربطها ببداية وتطور المرض، ربما من خلال تفعيل المناعة عبر مسارات IFN لدى الأفراد ذوي الاستعداد الوراثي [71][79][86].

✸ العوامل المربكة المنهجية والسريرية

ينبع التباين الكبير في نتائج الدراسات السريرية بدرجة كبيرة من التفاوت في المنهجيات وعدم السيطرة الكافية على العوامل المربكة. وتؤدي الاختلافات في تقنيات التحليل المستخدمة لقياس مستويات 25(OH)D في المصل (مثل المقايسات المناعية مقابل HPLC)، والتعاريف المتغيرة لنقص فيتامين د، وعدم توحيد المعايير عبر الدراسات إلى قدر كبير من التباين [90][95][106]. إضافة إلى ذلك، تختلف استراتيجيات مكملات فيتامين د من حيث الشكل (د2 مقابل د3 مقابل الكالسيتريول)، والجرعة، ومدة العلاج، وحالة فيتامين د الأساسية، وهي كلها عوامل تؤثر على نتائج العلاج [96][98]. على سبيل المثال، أظهرت الدراسات التي تجاوزت فيها فترة التدخل 12 أسبوعًا تحسنًا أكبر في مستويات FT3 وFT4 والأجسام المضادة مقارنة بالدراسات الأقصر [96].

كما يُظهر المرضى المصابون بقصور الدرقية الظاهر استجابة علاجية أقوى من أولئك المصابين بقصور الغدة تحت السريري أو سوائي الدرقية [96]. ومن ناحية أخرى، فإن قصر مدة التجارب، وصِغر حجم العينات، والتمثيل الجغرافي أو العرقي المحدود، تُقيّد من إمكانية تعميم النتائج [85][105]. ومن الجدير بالذكر أن دراسات التوزيع العشوائي المندلي

أظهرت نتائج متضاربة بخصوص العلاقة السببية بين مستويات فيتامين د المتوقعة وراثيًا ومؤشرات المناعة الذاتية مثل TPOAb، مما يبرز الحاجة إلى نماذج استنتاج سببي أكثر قوة [90].

✸ التحولات النسيجية والتنشيط الموضعي لفيتامين د

إلى جانب التركيزات الجهازية في المصل، يلعب التنشيط الموضعي (على مستوى الأنسجة) لفيتامين د عبر إنزيم CYP27B1 دورًا محوريًا في تعديل المناعة داخل الغدة الدرقية. ويتم هذا التحويل بشكل مستقل عن تنظيم الكلى أو هرمون جار الدرقية (Parathyroid)، ويرتبط بتوافر (OH)D325 المتداول في الدم [83]. لذلك، فإن وجود مستويات كافية من فيتامين د في المصل لا يضمن بالضرورة تحقيق التأثيرات المناعية المرجوة على مستوى الأنسجة، خصوصًا في حال وجود طفرات في الإنزيمات المحلية أو ضعف في تعبيرها [83][84]. وتُشير هذه الملاحظات إلى أن الاستراتيجيات العلاجية المستقبلية ينبغي ألا تقتصر على تطبيع مستويات الفيتامين في المصل، بل يجب أن تأخذ في الاعتبار النشاط الأيضي الموضعي وأنماط تعبير الإنزيم.

✸ الأمراض المصاحبة والمغذيات الدقيقة

قد تؤدي الأمراض المناعية المصاحبة، مثل الداء الزلاقي أو مرض السيلياك (Celiac disease)، إلى سوء امتصاص فيتامين د، مما يسهم في تفاقم الآليات المرضية المرتبطة بأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية [101]. ومن اللافت أن الحميات الخالية من الغلوتين ارتبطت بتحسن حالة فيتامين د وانخفاض مستويات الأجسام المضادة لدى مرضى هاشيموتو، رغم أنها قد تؤثر سلبًا على امتصاص الفيتامين اعتمادًا على درجة شفاء الأمعاء [79][101]. وتشمل المغذيات الدقيقة الأخرى، مثل المغنيسيوم، والسيلينيوم، والزنك، وفيتامين K2، عوامل مرافقة في استقلاب فيتامين د وتنظيم المناعة، وقد تكون ضرورية لتحقيق الاستجابة المثلى للمكملات [102].

وعليه، فإن فعالية فيتامين د في أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية لا يمكن فهمها بدقة إلا في سياق التفاعل المعقد بين مجموعة من العوامل الوراثية والبيئية والاستقلابية والمنهجية، والتي تتداخل فيما بينها لتشكّل الاستجابة المناعية النهائية. ويُبرز هذا التباين الملحوظ في النتائج السريرية الحاجة الملحّة إلى تبني مقاربات بحثية وعلاجية شخصانية، قادرة على مراعاة الفروقات الفردية الدقيقة بين المرضى لتحقيق أفضل النتائج.

الخاتمة
والتوصيات

الخاتمة

تتناول هذه الدراسة العلاقة بين فيتامين د وأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، مركزةً على الدور المناعي التنظيمي الذي قد يُمارسه هذا الفيتامين في حالتي التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو وداء غريفز، وتهدف إلى استعراض الأدلة المتوفرة وتوضيح الآليات الخلوية والجزيئية التي يمكن من خلالها تفسير تأثيره المحتمل.

وقد خلصت الدراسة إلى مجموعة من النتائج المهمة، نعرضها كما يلي:

1. من الناحية الوبائية: أظهرت الدراسات أن نقص فيتامين د أكثر شيوعًا لدى المرضى المصابين بكل من داء غريفز والتهاب هاشيموتو مقارنةً بالأصحاء، مع وجود علاقة عكسية بين مستويات الفيتامين وخطورة الإصابة، خاصة بين النساء والفئات العمرية المتوسطة، كما تشير التحليلات التلوية إلى وجود فروق ذات دلالة إحصائية في تركيزات 25 (OH)D لدى المرضى مقارنة بالشواهد.

2. من الناحية السريرية: بينت الأدلة أن نقص فيتامين د يرتبط بارتفاع مستويات الأجسام المضادة الذاتية مثل TRAb، TPOAb و TGAb، وزيادة خطر الانتكاس بعد العلاج في داء غريفز، وكذلك بزيادة شدة الالتهاب وتدهور الوظيفة الدرقية في التهاب هاشيموتو. كما أظهرت بعض التجارب أن مكملات فيتامين د قد تساهم في تحسين بعض المؤشرات المناعية والهرمونية، رغم تفاوت الاستجابة بين الأفراد.

4. من الناحية المناعية: تبين أن فيتامين د يلعب دورًا تنظيميًا على مستوى المناعة الفطرية والتكيفية، إذ يثبط نضوج الخلايا المتغصنة، ويقلل من إنتاج السيتوكينات الالتهابية (مثل IFN-γ وIL-17 وTNF-α)، ويعزز من تكوين الخلايا التائية المنظمة (Tregs)، كما يثبط تمايز الخلايا البائية وإنتاج الغلوبيولينات المناعية الذاتية. وتشير العديد من الدراسات إلى أن هذا التأثير المناعي يسهم في تقليل النشاط الذاتي الموجه ضد خلايا الغدة الدرقية في داء هاشيموتو، كما قد يحد من الاستجابة المناعية المحفزة للمستقبلات في داء غريفز. ويُعتقد أن اختلال توازن هذه الآليات في حال نقص فيتامين د قد يسهم في بدء أو تفاقم الاستجابات الذاتية لدى الأفراد الذين لديهم استعداد وراثي، مما يبرز أهمية هذا الفيتامين كعنصر منظم في بيئة المناعة الذاتية.

5. من حيث العوامل المؤثرة: وُجد أن فعالية فيتامين د قد تتأثر بعدة عوامل، من بينها تعدد أشكال جين مستقبل فيتامين د (VDR)، والانزيمات المسؤولة عن تحويله إلى شكله النشط، بالإضافة إلى العمر، الجنس، الحالة الهرمونية، والمغذيات المصاحبة مثل المغنيسيوم والسيلينيوم، مما يعقّد تفسير العلاقة ويبرز الحاجة إلى مقاربات أكثر فردية.

التوصيات

في ضوء ما سبق، يمكن تقديم التوصيات التالية:

1. ضرورة إجراء دراسات سريرية واسعة النطاق ومضبوطة منهجيًا، لتحديد فعالية مكملات فيتامين د في تعديل مسار أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية بشكل دقيق.
2. تضمين تقييم حالة فيتامين د ضمن الفحوصات الدورية للمرضى المصابين بالتهاب هاشيموتو وداء غريفز، خاصة في حالات الانتكاس أو التغير في مستويات الأجسام المضادة.

3. الأخذ بعين الاعتبار التنشيط الموضعي لفيتامين د داخل أنسجة الغدة الدرقية، وعدم الاكتفاء بقياس مستوياته في المصل فقط لتقدير فعاليته المناعية.

4. دعم الاتجاه نحو المقاربات الشخصية التي تراعي الخلفية الوراثية والعوامل الاستقلابية للمريض عند النظر في استخدام فيتامين د كعلاج مساعد.

5. تشجيع الدراسات التي تربط بين تعدد أشكال مستقبل فيتامين د (VDR) والاستجابة المناعية والعلاجية لمكملات فيتامين د، لفهم التباين الكبير في النتائج السريرية بين الأفراد.

6. دراسة تأثير العوامل الغذائية والمناعية المصاحبة، مثل نقص المغذيات الدقيقة أو وجود أمراض مناعية مرافقة، على توافر فيتامين د وفعاليته العلاجية.

قائمة
المراجع

قائمة المراجع

✸ المراجع الأجنبية

1. Zhang, F. F., Barr, S. I., McNulty, H., Li, D., & Blumberg, J. B. (2020). Health effects of vitamin and mineral supplements. *BMJ, 369,* m2511.

2. Chawla, J., & Kvarnberg, D. (2014). Hydrosoluble vitamins. In P. B. Gorelick & A. R. Scuteri (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 120, pp. 891–914). Elsevier.

3. Stevens, S. L. (2021). Fat-soluble vitamins. *Nursing Clinics of North America, 56*(1), 33–45.

6. Demer, L. L., Hsu, J. J., & Tintut, Y. (2018). Steroid hormone vitamin D: Implications for cardiovascular disease. *Circulation Research, 122*(11), 1576–1585.

7. Mallet, E. (2014). Vitamine D. *Journal de pédiatrie et de puériculture, 27*(1), 29–38.

8. Henry, H. L., Bouillon, R., & Norman, A. W. (2010). 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 121,* 4–6.

9. Schuster, I. (2011). Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. Biochimica et Biophysica Acta, 1814, 186–199.10. Lips, P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology, 92,* 4–8.

11. Salle, B. L., Duhamel, J. F., Guillozo, H., Lauvin, M. A., Boudailliez, B., & Mallet, E. (2012). Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 196*(4–5), 1011–1015.

12. Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., & Sauter, E. (2007). Vitamin D and skin physiology: A D-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research, 22,* 28–33.

13. Hewison, M. (2012). Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Rheumatic Diseases Clinics of North America, 38*(1), 125–139.

14. Holick, M. F. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation, 116*(8), 2062–2072.

15. Taylor, S. N. (2020). Vitamin D in toddlers, preschool children, and adolescents. *Annals of Nutrition and Metabolism, 76*(Suppl. 2), 30–41.

16. Bacchetta, J., Edouard, T., Laverny, G., Bernardor, J., Bertholet-Thomas, A., Castanet, M., et al. (2022). Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Archives de Pédiatrie, 29*(4), 312–325.

17. Bouillon, R., Manousaki, D., Rosen, C., Trajanoska, K., Rivadeneira, F., & Richards, J. B. (2024). Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 109*(8), 1907–1947.

18. Guilland, J.-C. (2015). *La vitamine D* (Coll. Professions santé ; 1re éd.). Médecine Sciences Publications – Lavoisier.

19. Benhamou, C.-L., Souberbielle, J.-C., Cortet, B., Fardellone, P., Gauvain, J.-B., & Thomas, T. (2011). La vitamine D chez l'adulte : Recommandations du GRIO. *La Presse Médicale, 40*(7–8), 673–682.

20. Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Orav, E. J., Lips, P., Meunier, P. J., Lyons, R. A., Flicker, L., Wark, J., Jackson, R. D., Cauley, J. A., Meyer, H. E., Pfeifer, M., Sanders, K. M., Stähelin, H. B., Theiler, R., & Dawson-Hughes, B. (2012). A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *New England Journal of Medicine, 367*(1), 40–49.

21. Weaver, S., Doherty, D. B., Jimenez, C., & Perrier, N. D. (2009). Peer-reviewed, evidence-based analysis of vitamin D and primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery, 33*(11), 2292–2302.

22. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine, 357*(3), 266–281.

23. Gonzalez Nguyen Tang, E., Parvex, P., Goischke, A., & Wilhelm Bals, A. (2019). Carence en vitamine D et rachitisme: Dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinicien. *Revue Médicale Suisse, 15*(638), 384–389.

24. Chang, S.-W., & Lee, H.-C. (2019). Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology, 60*(3), 237–244.

25. Lee, P., Greenfield, J. R., Seibel, M. J., Eisman, J. A., & Center, J. R. (2009). Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *The American Journal of Medicine, 122*(11), 1056–1060.

26. Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Del Valle, H. B. (Eds.). (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: Institute of Medicine, National Academies Press.

27. Bolland, M. J., Grey, A., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2014). The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: A trial sequential meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2*(4), 307–320.

28. Tebben, P. J., Singh, R. J., & Kumar, R. (2016). Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocrine Reviews, 37*(5), 521–547.

29. Dusso, A. S., Brown, A. J., & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *American Journal of Physiology–Renal Physiology, 289,* F8–F28.

30. Gennero, T., Moulin, P., Edouard, T., Conte-Auriol, F., Tauber, M. T., & Salles, J. P. (2004). Métabolisme minéral osseux : Données récentes et perspectives relatives à l'ostéogenèse. *Archives de Pédiatrie, 11*(12), 1473–1483.

31. Esterle, L. (2010). La vitamine D : Nouvelles données. Cholé Doc, 117, 1–6. Centre de Recherche et d'Information Nutritionnelles (CERIN).

32. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96*(7), 1911–1930.

33. Ao, T., Kikuta, J., & Ishii, M. (2021). The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules, 11*(11), 1624.

34. Heaney, R. P., Horst, R. L., Cullen, D. M., & Armas, L. A. G. (2009). Vitamin D_3 distribution and status in the body. *Journal of the American College of Nutrition, 28*(3), 252–256.

35. Dominguez, L. J., Farruggia, M., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: Available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites, 11*(4), 255.

36. Murtazayeva, X. N., Norkobilova, S. N., Mahammadiyeva, F. M., & Mavlonova, M. H. (2025, April). Vitamins: Chemical properties and deficiency conditions. *Medical Sciences, 5*. Retrieved from: www.academicpublishers.org

37. Olorunnisola, O. S., Ajayi, A. F., Okeleji, L. O., Oladipo, A. A., & Emorioloye, J. T. (2019). Vitamins as antioxidants. *Journal of Food Science and Nutrition Research, 2*(3), 214–235.

38. Kiuchi, S., Ihara, H., Nishiguchi, Y., Ishihara, N., Ito, N., Murano, T., Yokota, H., & Hashizume, N. (2021). Vitamins as markers of nutrition: What vitamers do we measure? *International Journal of Analytical Bio-Science, 9*(1), 1–10.

39. Sîrbe, C., Rednic, S., Grama, A., & Pop, T. L. (2022). An update on the effects of vitamin D on the immune system and autoimmune diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(17), 9784.

40. Pludowski, P., Holick, M. F., Pilz, S., Wagner, C. L., Hollis, B. W., Grant, W. B., Shoenfeld, Y., Lerchbaum, E., Llewellyn, D. J., Kienreich, K., & Soni, M. (2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality–A review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews, 12*(10), 976–989.

41. Muscogiuri, G., Altieri, B., Annweiler, C., Balercia, G., Pal, H. B., Boucher, B. J., Cannell, J. J., Foresta, C., Grübler, M. R., Kotsa, K., Mascitelli, L., März, W., Orio, F., Pilz, S., Tirabassi, G., & Colao, A. (2016). Vitamin D and chronic diseases: The current state of the art. *Archives of Toxicology*.

42. Dipasquale, V., Lo Presti, G., Milani, G. P., Corsello, A., Agostoni, C., & Romano, C. (2022). Vitamin D in prevention of autoimmune diseases. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition), 27*(10), 288.

43. Murdaca, G., Tonacci, A., Negrini, S., Greco, M., Borro, M., Puppo, F., & Gangemi, S. (2019). Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmunity Reviews, 18*, 102350.

44. Brown, A. J., Dusso, A., & Slatopolsky, E. (1999). Vitamin D. *The American Physiological Society*, 157–175.

45. Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2012). 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics, 523,* 9–18.

46. Vidailhet, M., Mallet, E., Bocquet, A., Bresson, J. L., Briend, A., Chouraqui, J. P., Darmaun, D., Dupont, C., Frelut, M. L., Ghisolfi, J., Girardet, J. P., Goulet, O., Hankard, R., Rieu, D., Turck, D., & Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. (2010). Vitamin D in children and adolescents: An ongoing necessity. Update by the Nutrition Committee of the French Pediatrics Society. *Archives de Pédiatrie, 17*(3), 316–328.

47. Bacchetta, J., Ranchin, B., Dubourg, L., & Cochat, P. (2010). Vitamine D : Un acteur majeur en santé ? *Archives de Pédiatrie, 17,* 1687–1695.

48. Ryndak-Swiercz, A. (2011). Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In J.-L. Wémeau (Ed.), *Les maladies de la thyroïde* (1re éd., pp. 3–11). Elsevier Masson. [Édition électronique].

52. Gallois, M. (2008). *L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?* [Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Lille 2].

53. Gray, S. W., & Skandalakis, J. E. (1972). *Embryology for surgeons: The embryological basis for the treatment of congenital defects* (1st ed.). W. B. Saunders Company.

54. Hedinger, C., Williams, E. D., & Sobin, L. H. (1988). *Histological typing of thyroid tumours* (2nd ed.). Springer-Verlag.

56. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (CEEDMM). (2022). *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques* (5e éd.). Elsevier Masson.

59. Miller, M. E., Christensen, G. C., & Evans, H. E. Anatomy of the dog. London.

61. Skandalakis, J. E., & Gray, S. W. (1994). *Embryology for surgeons: The embryological basis for the treatment of congenital anomalies* (2nd ed.). Williams & Wilkins.

62. Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews, 19,* 102649.

64. Grozinsky-Glasberg, S., Fraser, A., Nahshoni, E., Weizman, A., & Leibovici, L. (2006). Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: Meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91*(7), 2592–2599.

65. Boubekri Nassima, D. *Endocrinologie et régulation des systèmes* (Master 1, Toxicologie). Université Frères Mentouri - Constantine 1.

66. Kelly, T., & Lieberman, D. Z. (2009). The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *Journal of Affective Disorders, 116*(3), 222–226.

68. Fasy, E. A. (2011). 42 - Hyperthyroïdie. In M. S. Runge & M. A. Greganti (Eds.), *Médecine interne de Netter* (Chap. 42). Paris: Elsevier Masson.

70. Ray, S., Sonthalia, N., Kundu, S., & Ganguly, S. (2012). Autoimmune disorders: An overview of molecular and cellular basis in today's perspective. *Journal of Clinical & Cellular Immunology, S10*, 003.

71. Bogusławska, J., Godlewska, M., Gajda, E., & Piekiełko-Witkowska, A. (2022). Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *European Thyroid Journal, 11*(1), e210024.

73. Stanley, M., & Beare, P. G. (2005). *Soins infirmiers en gériatrie: Vieillissement normal et pathologique* (F. Hallet, Trad., 1re éd.). Bruxelles, Belgique: De Boeck Supérieur.

75. Durá-Travé, T., & Gallinas-Victoriano, F. (2024). Autoimmune thyroiditis and vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences, 25,* 3154.

76. American Thyroid Association. (2023). *Hashimoto's thyroiditis (Chronic lymphocytic thyroiditis or autoimmune thyroiditis)* [Patient brochure].

77. Mincer, D. L., & Jialal, I. (2025, February 9). *Hashimoto thyroiditis*. In StatPearls. National Center for Biotechnology Information.

78. Childs, W. *The 5 stages of Hashimoto's thyroiditis & why they matter*. RestartMed. Retrieved June 10, 2025, from https://www.restartmed.com/stages-of-hashimoto.

79. Lebiedziński, F., & Lisowska, K. A. (2023). Impact of vitamin D on immunopathology of Hashimoto's thyroiditis: From theory to practice. *Nutrients, 15,* 3174.

81. Wémeau, J.-L. (2010). *Les maladies de la thyroïde* (1re éd.). Elsevier Masson.

82. D'Aurizio, F., Villalta, D., Metus, P., Doretto, P., & Tozzoli, R. (2014). Vitamin D is a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity Reviews, 13*(7), 659–663.

83. Vondra, K., Stárka, L., & Hampl, R. (2015). Vitamin D and thyroid diseases. *Physiological Research, 64*(Suppl. 2), S95–S100.

84. Ashok, T., Palyam, V., Azam, A. T., Odeyinka, O., Alhashimi, R., Thoota, S., & Sange, I. (2022). Relationship between vitamin D and thyroid: An enigma. *Cureus, 14*(1), e21069.

85. Simsek, Y., Cakır, I., Yetmis, M., Dizdar, O. S., Baspinar, O., & Gokay, F. (2016). Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *Journal of Research in Medical Sciences, 21*, 85.

86. Mele, C., Caputo, M., Bisceglia, A., Samà, M. T., Zavattaro, M., Aimaretti, G., Pagano, L., Prodam, F., & Marzullo, P. (2020). Immunomodulatory effects of vitamin D in thyroid diseases. *Nutrients, 12*, 1444.

87. Galusca, D., Popoviciu, M. S., Babes, E. E., Vidican, M., Zaha, A. A., Babes, V. V., Jurca, A. D., Zaha, D. C., & Bodog, F. (2022). Vitamin D implications and effect of supplementation in endocrine disorders: Autoimmune thyroid disorders (Hashimoto's disease and Grave's disease), diabetes mellitus and obesity. *Medicina, 58*, 194.

88. Miteva, M. Z., Nonchev, B. I., Orbetzova, M. M., & Stoencheva, S. D. (2020). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases – Review. *Folia Medica (Plovdiv), 62*(2), 223–229.

89. Kim, D. (2017). The role of vitamin D in thyroid diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 18*, 1949.

90. Babić Leko, M., Jureško, I., Rozić, I., Pleić, N., Gunjača, I., & Zemunik, T. (2023). Vitamin D and the thyroid: A critical review of the current evidence. *International Journal of Molecular Sciences, 24*, 3586.

91. Czarnywojtek, A., Florek, E., Pietrończyk, K., Sawicka-Gutaj, N., Ruchała, M., Ronen, O., Nixon, I. J., Shaha, A. R., Rodrigo, J. P., & Tufano, R. P. (2023). The role of vitamin D in autoimmune thyroid diseases: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine, 12,* 1452.

92. Gallo, D., Mortara, L., Gariboldi, M. B., Cattaneo, S. A. M., Rosetti, S., Gentile, L., Noonan, D. M., Premoli, P., Cusini, C., Tanda, M. L., Bartalena, L., & Piantanida, E. (2019). Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: A narrative review. *Journal of Endocrinological Investigation, 42,* 1229–1239.

93. Dipasquale, V., Lo Presti, G., Milani, G. P., Corsello, A., Agostoni, C., & Romano, C. (2022). Vitamin D in prevention of autoimmune diseases. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition), 27*(10), 288.

94. Gierach, M., & Junik, R. (2023). The role of vitamin D in women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynologia Polska, 74*(2), 176–180.

95. Khozam, S. A., Sumaili, A. M., Alflan, M. A., & Shawabkeh, R. A. S. (2022). Association between vitamin D deficiency and autoimmune thyroid disorder: A systematic review. *Cureus, 14*(6), e25869.

96. Tang, J., Shan, S., Li, F., & Yun, P. (2023). Effects of vitamin D supplementation on autoantibodies and thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine, 102*(52), e36759.

97. Ghanam, M. M., Abouelmagd, M., Mesbah, A., Shaaban, A. N., & Shaaban, N. M. (2024). Vitamin D level in Graves' disease and effect of vitamin D supplements on associated autoimmunity. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 94,* 456–464.

98. Zhao, R., Zhang, W., Ma, C., Zhao, Y., Xiong, R., Wang, H., Chen, W., & Zheng, S. G. (2021). Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. *Frontiers in Immunology, 12,* 574967.

99. Gallo, D., Baci, D., Kustrimovic, N., Lanzo, N., Patera, B., Tanda, M. L., Piantanida, E., & Mortara, L. (2023). How does vitamin D affect immune cells crosstalk in autoimmune diseases? *International Journal of Molecular Sciences, 24,* 4689.

100. Siddiq, A., Naveed, A. K., Ghaffar, N., Aamir, M., & Ahmed, N. (2023). Association of pro-inflammatory cytokines with vitamin D in Hashimoto's thyroid autoimmune disease. *Medicina, 59,* 853.

101. Vieira, I. H., Rodrigues, D., & Paiva, I. (2020). Vitamin D and autoimmune thyroid disease–Cause, consequence, or a vicious cycle? *Nutrients, 12,* 2791.

102. Wimalawansa, S. J. (2023). Infections and autoimmunity–The immune system and vitamin D: A systematic review. *Nutrients, 15,* 3842.

103. Kravchenko, V., Rakov, O., Kovzun, O., Kovalenko, A., & Rakova, V. (2021). Relationship between vitamin D and autoimmune condition and thyroid function with newly onset Grave's disease. *Acta Scientific Women's Health, 3*(8), 65–73.

104. Luo, D., Zhang, C., Gao, B., Wang, D., Chen, Z., Chen, K., Li, B., Leng, S., & Li, J. (2025). The development of thyroid autoimmunity is potentially associated with the deficiency of vitamin D_3 rather than vitamin D_2 in euthyroid men. *Thyroid Research, 18,* 10.

105. Zhang, J., Chen, Y., Li, H., & Li, H. (2021). Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research, 49*(12), 1–12.

106. Soda, M., Priante, C., Pesce, C., De Maio, G., & Lombardo, M. (2024). The impact of vitamin D on immune function and its role in Hashimoto's thyroiditis: A narrative review. *Life, 14,* 771.

✸ المراجع العربية

4. الغزالي، م. ن. (2015). الفيتامينات والهرمونات (ط 12). مكتبة أنجلو المصرية.

5. عويضة، ع. ح. (2012). أساسيات تغذية الإنسان (ط 4). العبيكان للنشر.

49. البكر، و.، العصيل، ع. & الورثان، س. (دون سنة). *أمراض الغدة الدرقية*. مستشفى الملك فهد الجامعي، جامعة الإمام عبد الرحمن بن فيصل، السعودية.

50. عبيد، غ. أ. (2022). *المختصر المفيد في الغدة الدرقية*. قسم أمراض الغدد الصماء والهرمونات.

51. شوا، م. م. (2007). *المعين في أمراض الغدة الدرقية*. شعاع للنشر والعلوم، حلب، سوريا.

55. توفت، أ. (2013). *اضطرابات الغدة الدرقية*، ترجمة: زينب منعم (ط 1). دار المؤلف، الرياض.

قائمة المراجع

57. القماطي، أ. م. (2005). *الغدد الصم وهرموناتها* (ط 1). دار الكتاب الجديد المتحدة، بيروت، لبنان.

58. المط، م. ف. (1989). الجسم البشري (ج 2، ط 1). مؤسسة الرسالة، بيروت.

60. أبا الخيل، ش. إ. (2021). *أمراض الغدة الدرقية* (ط 1). المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية، دولة الكويت.

63. العلوجي، ص. ن. (2008). *هرمونات الغدد الصم والغدد التناسلية* (ط 1). دار الفكر، عمان، الأردن.

67. أعضاء المجلس الاستشاري الطبي التابع لجمعية الناجين من سرطان الغدة الدرقية (ثيكا). (2017). *عقيدات الغدة الدرقية: الاختبار والمتابعة*.

69. العبد الرحمن، غ. & بلاج، ص. (2005). *أساسيات علم المناعة*. حلب: مديرية الكتب والمطبوعات الجامعية، جامعة حلب، كلية الطب – قسم علم الحياة الحيوانية.

72. البياتي، ع. م. (2018). *الوجيز في علم المناعة*. المطبعة المركزية، جامعة ديالى، العراق.

74. شجاعي، ك. (2013). *مرض غريفز: دور الجهاز المناعي*. كلية العلوم، تطوان، المغرب.

80. الأغا، ع. ع. (2019). *أمراض الغدد الصم والسكري لدى الأطفال* (ط 1). مكتبة الملك فهد الوطنية، الرياض.

الملخص

تتناول هذه الدراسة العلاقة بين فيتامين د وأمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، حيث تهدف إلى استكشاف الدور المناعي التنظيمي المحتمل لفيتامين د في أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، مع التركيز على حالتين أساسيتين هما: التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو وداء غريفز.

وقد تم في هذا الإطار استعراض الأدلة الوبائية والسريرية التي تربط بين نقص فيتامين د وزيادة قابلية الإصابة بهذه الاضطرابات، فضلًا عن ارتباطه بزيادة شدة الأعراض وارتفاع مستويات الأجسام المضادة الذاتية. كما تم تحليل الجوانب المناعية الخلوية والجزيئية التي يتداخل فيها فيتامين د مع مكونات الجهاز المناعي، حيث يساهم في ضبط التوازن المناعي من خلال كبح نشاط الخلايا المتغصنة، وتثبيط استجابات Th1 وTh17، وتعزيز الخلايا التائية المنظمة (Tregs)، إضافة إلى تقليل تمايز الخلايا البائية وإنتاج الأجسام المضادة من النمط الذاتي. كما تمت مناقشة العوامل المؤثرة التي قد تلعب دورًا في تعديل هذه العلاقة، مثل العمر والجنس والعوامل الوراثية، خصوصًا تعدد أشكال مستقبل فيتامين د.

وقد خلصت الدراسة إلى أن فيتامين د يُعد عنصرًا واعدًا في فهم وتنظيم المناعة الذاتية المرتبطة بالغدة الدرقية، على الرغم من التباين القائم في نتائج الدراسات السريرية، الأمر الذي يستدعي إجراء أبحاث إضافية أكثر اتساقًا لتحديد جدوى استخدامه كعامل مساعد في الوقاية أو العلاج.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د، الغدة الدرقية، المناعة الذاتية، هاشيموتو، غريفز.