

# Vloga vitamina D pri boleznih prebavil

## The Role of Vitamin D in Gastrointestinal Diseases

Lana Vodnik<sup>1,2</sup>, Darko Siuka<sup>\*1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 27–34

**Ključne besede:** vitamin D, vitamin D receptor, bolezni prebavil, KVČB, MAFLD, akutni pankreatitis, rak prebavil, funkcionalne motnje

**Keywords:** vitamin D, vitamin D receptor, gastrointestinal diseases, IBD, MAFLD, acute pancreatitis, gastrointestinal cancer, functional disorders

### IZVLEČEK

Vitamin D je v maščobi topen vitamin, ki ga sintetiziramo v koži pod UVB žarki in absorbiramo iz hrane. Poleg znane vloge v kostnem metabolizmu, je vse več spoznanj, da ima pomembno vlogo tudi pri delovanju drugih organskih sistemov, vključno s prebavili. V gastroenterologiji je v ospredju predvsem pomanjkanje vitamina D pri zmanjšani absorpciji ob okvari črevesne sluznice ali pri boleznih trebušne slinavke in žolčnega sistema, v članku pa navajamo spoznanja, ki povezujejo vitamin D z etiologijo in patofiziologijo bolezni kot so KVČB, MAFLD, karcinomi prebavil in tudi funkcionalne motnje. Na mestu je določanje nivoja vitamina D in v primeru zaznane pomanjkanja, njegovo nadomeščanje po priporočilih.

### ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin synthesized in the skin under UVB rays and absorbed from food. In addition to its well-known role in bone metabolism, it has been getting more recognition for its important role in the functioning of other systems, including the gastrointestinal system with the liver and pancreas. The lack of vitamin D in case of reduced absorption due to damage to the intestinal mucosa or pancreatic or biliary disease is common, but the article provides insights that connect vitamin D with the aetiology and pathophysiology of diseases such as IBD, MAFLD, various cancers of the gastrointestinal tract and also functional disorders. Give attention to the level of vitamin D and in case of deficiency, start replacement therapy as recommended.

\*asist. Darko Siuka, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko.siuka@kclj.si

## UVOD

Vitamin D ali kalciferol je v maščobi topen vitamin, ki ima pomembno vlogo pri vzdrževanju homeostaze v telesu. V veliki večini ga sami sintetiziramo v koži iz 7-dehidrohlolesterola ob izpostavitvi UVB sončnim žarkom. Na voljo v prehrani je v dveh oblikah in sicer kot vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol) in vitamin D<sub>3</sub> (holekalciferol). Prvi je rastlinskega izvora (gobe), drugi pa živalskega izvora (ribe, jetra) (1, 2).

Absorpcija vitamina iz prebavil poteka z difuzijo preko enterocitov in sicer s pomočjo micelijev (delci velikosti nekaj nanometrov), sestavljenih iz žolčnih kislin, prostih maščobnih kislin, fosfolipidov, holesterola in monogliceridov. V enterocitih nato nastanejo lipoproteinski delci hilomikroni, katerih del so tudi v maščobi topni vitamini, ki vstopijo v limfo in dosežejo krvni obtok preko prsnega mezigovoda (3).

V plazmi se vitamin D poveže z vitamin D vežočim proteinom (VDBP). Shranjuje se v maščobnem tkivu in skletnem mišičju. Metabolizem se prične v jetrih, kjer pride do hidroksilacije vitamina na 25. ogljikovem atomu, nastane 25-hidroksiholekalciferol (kalcidiol) ali 25(OH)D, ki predstavlja krožečo in slabo aktivno obliko vitamina D v plazmi, z razpolovno dobo 2–3 tedne.

V nadaljevanju, v ledvicah, 1-alfa-hidroksilaza pretvori 25(OH)D v aktivno obliko t. j. 1, 25-dihidroksiho-lekalciferol (kalcitriol) ali 1, 25(OH)<sub>2</sub>D. Razpolovna doba slednjega je 6–8 ur. Proces tvorbe aktivne oblike vitamina D je natančno reguliran na podlagi presnove kalcija in fosfata, parathormona ter fibroblastnega rastnega faktorja 23. 1-alfa-hidroksilazo najdemo poleg ledvic, tudi v drugih tkivih (alveolarni makrofagi, dojke, kolon itd.), kar poraja možnost avtokrino-parakrinega delovanja kalcitriola (4).

V tarčnih tkivih se 1, 25(OH)<sub>2</sub>D veže na intracelularni receptor t. j. vitamin D receptor (VDR). Preko slednjega poteka regulacija transkripcije genov, ki uravnavajo presnovo fosforja in kalcija, celično pro-

liferacijo, nadzorujejo prirojeno in pridobljeno imunost ter številne druge procese (5).

V letih 2017/18 opravljena in v letu 2020 objavljena Nutrihealth študija je razkrila velik slovenski javnozdravstveni problem pomanjkanja vitamina D na reprezentativnem vzorcu zdravih Slovencev. Študija je ugotovila, da ima v jesensko-zimsko-spomladanskem obdobju (med novembrom in aprilom) približno 80 % odraslih Slovencev pomanjkanje ali neoptimalne nivoje vitamina D ter 40 % zdravih Slovencev hudo pomanjkanje vitamina D. Pri oskrbovancih Domov starejših občanov je bilo hudo pomanjkanje vitamina D prisotno kar pri 84 % (6).

V pandemičnih letih 2020 in 2021 je kot posledica intenzivnega ozaveščanja laične in strokovne medicinske javnosti o pomenu nadomeščanja vitamina D v obdobju respiratornih okužb in pri bolnikih s COVID-19 prišlo po ocenah do pomembnega porasta nadomeščanja vitamina D pri prebivalcih Slovenije, tako aprila 2020 pri 35 % in decembra 2020 že pri več kot 50 % celotnega prebivalstva (7, 8).

Prevalenca pomanjkanja vitamina D pri slovenskih gastroenteroloških bolnikih zaenkrat ni znana, pričakovano, pa bi lahko bila višja od povprečja zdrave populacije, kot je bilo ocenjeno v Nutrihealth študiji.

## VITAMIN D IN PREBAVILA

Vitaminu D se predpisuje predvsem že dlje časa znana vloga v kostnem metabolizmu z uravnavanjem nivojev kalcija in fosfata preko intestinalne absorpcije, kostne resorpcije in ledvičnega izločanja. Ob dokazani prisotnosti VDR v večini tkiv v telesu pa vloga kalcitriola presega skeletni sistem. Vse več je dognanj, da ima vlogo v imunskem sistemu ter patogenezi avtoimunih boleznih, nastanku raka, izhodom nosečnosti, metabolnem, srčno-žilnem, mišičnem in živčnem sistemu ter drugje (2).

Na področju gastroenterologije je v ospredju predvsem pomanjkanje vitamina D pri zmanjšani absorpciji maščob. Vse več pa je domnevanj in dokazov, da

igra vitamin D tudi pomembno vlogo tudi pri etiologiji, patofiziologiji in tudi zdravljenju različnih boleznih prebavil (2, 5).

## **MALABSORBCIJA**

Motnje absorpcije predstavljajo širok spekter stanj z različnimi etiologijami in različnimi kliničnimi manifestacijami. Skoraj vse te klinične težave so povezane z zmanjšano črevesno absorpcijo enega ali več makro- in mikrohranil. Vzrok je lahko neustrezna prebava hrane (npr. zaradi boleznih trebušne slinavke z nezadostnim izločanjem pankreatičnih encimov), zmanjšana absorpcijska površina črevesja (npr. po operativnih resekcijah), okvara črevesne sluznice (npr. genetske motnje, vnetje) ali pa je moten odvod hranil preko limfnega/žilnega sistema. Pri tem ne smemo pozabiti tudi na vlogo endokrinega/metaboličnega sistema in njegovega vpliva na delovanje prebavil (9). Vitamin D je v maščobi topen vitamin, zato je ključna njihova ustrezna absorpcija. Ko se v blatu izloči več kot 7 % zaužitih maščob, govorimo o steatoriji. Pričakujemo jo lahko pri pomanjkanju pankreatične lipaze (npr. cistična fibroza, kronični pankreatitis, karcinom trebušne slinavke) ali njenem nedelovanju (npr. pri gastrinomu, ki povzroči znižanje pH). Pojavi se pri neustreznem enterohepatičnem kroženju žolčnih kislin (npr. pri holestatski bolezni jeter), pri okvari črevesne mukoze (npr. pri celiakiji) ali pa moteni poti maščob izven enterocitov ter po telesu (npr. abetalipoproteinemija z moteno formacijo hilomikronov) (9, 10).

## **VITAMIN D IN KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN**

Vloga prehrane v patogenezi kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (KVČB) je odprta tema. Številne prehranske študije opozarjajo na povezavo med prehodom z bolj osnovne hrane na visoko rafinirano in predelano zahodno prehrano ter posledično spremembo črevesnega mikrobioma kot prispevajoč okoljski dejavnik pri patogenezi KVČB (11). Porast tveganja za diagnozo avtoimunskih bolezni pri otrocih priseljencev iz regij sveta z nizko pojavnostjo

KVČB v razvite države z višjo pojavnostjo KVČB kaže na pomembno vlogo spremenjenih prehranjevalnih navad in življenjskega sloga (12). Pri oceni tveganja za pojav bolezni je sicer nujno upoštevati vse korake znotraj poti vitamina D – od sinteze (posredovane z UVB žarki) in prehranskega vnosa do genskih polimorfizmov za encime citokroma P450, VDBP in VDR, ki vsi lahko narekujejo njegov učinek (13). Več študij je preučevalo vlogo vitamina D pri imunsko pogojenih boleznih kot je KVČB (11). Posledice pomanjkanja vitamina D na prebavnem traktu vključujejo okrnjeno mikrobioto v debelem črevesu, zmanjšano izražanje tesnih stikov v črevesnem epiteliju in povečano, z limfociti in makrofagi vodeno, vnetje na črevesni ravni (15–18). Metaanaliza 14 študij, ki je vključevala 1891 bolnikov (938 bolnikov s KVČB in 953 oseb v kontrolni skupini), je pokazala, da so imeli bolniki s KVČB 64 % večjo verjetnost pomanjkanja vitamina D v primerjavi s kontrolnimi skupinami (19). Ob tem pa ni jasno, ali je pomanjkljivost lahko vzrok ali je le posledica KVČB. Pomanjkanje mikrohranil in vitaminov je sicer razmeroma pogosto pri bolnikih s KVČB, zlasti pri Crohnovi bolezni z aktivno boleznijo tankega črevesa ali pri bolnikih po resekciji črevesa. Lahko gre za posledico zmanjšane vnosa, malabsorpcijo ali čezmerne izgube. Upoštevati je treba tudi povečano presnovno povpraševanje, povezano z aktivnim vnetnim procesom (20). Podatki o vplivu dodajanja vitamina D na klinični potek bolezni pri KVČB so omejeni. Majhna dvojno slepa randomizirana kontrolirana študija 108 bolnikov s Crohnovo boleznijo, zdravljenih dnevno s 1200 i.e. peroralnega vitamina D3 ali placeba, ki je trajala 12 mesecev, je pokazala bistveno povečanje ravni vitamina D v serumu ob nadomeščanju in ob tem zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni (z 29 % v skupini s placebom na 13 % v skupini s prejemanjem vitaminom D) (21). Petletna longitudinalna študija iz leta 2016, ki je vključevala 965 bolnikov s KVČB pa je pokazala, da so nizke ravni vitamina D pogoste in povezane z bolj aktivno boleznijo, večjo potrebo po hospitalizacijah, porabo zdravil in diagnostičnih preiskav ter slabšo kvaliteto življenja (22). Podatkov za Slovenijo za KVČB bolnike in vitamin D nimamo, bi pa bila smi-

selna retrospektivna študija primerov poslabšanja boleznih pri KVČB bolnikih za leto 2020 in 2021, ko je bila preskrbljenost z vitaminom D boljša (8).

## VITAMIN D IN BOLEZNI JETER

V normalnih jetrih so ravni VDR nizke. Vendar pa je receptor heterogeno porazdeljen z nizko ekspresijo v hepatocitih in močno ekspresijo v biliarno-epitelijih, Kupfferjevih in drugih vrstah neparenhimskih celic. Ta porazdelitev nakazuje, da se jetra odzovejo na vitamin D predvsem prek njegovih neparenhimskih komponent. Ob vnetju se raven VDR v hepatocitih poveča, kar poveča številno potencialnih tarč (23). Prvi vzrok kronične boleznih jeter po vsem svetu je nealkoholna maščobna bolezen jeter (angl. non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) oz. maščobna bolezen jeter, povezana s presnovno disfunkcijo (angl. metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD). Os vitamin D – VDR uravnava presnovne poti povezane z občutljivostjo za inzulin in homeostazo glukoze in insulina, daje prednost privzemu glukoze v mišičnih celicah z uravnavanjem znotrajcelične ekspresije insulinskega receptorja in spodbuja izražanje insulinsko odvisnega transporterja glukoze 4 na adipocitih (24). VDR regulira tudi transkripcijo gena za insulin v celicah  $\beta$  trebušne slinavke, pomanjkanje vitamina D pa zmanjša sekretorni odziv insulina na nalaganje ogljikovih hidratov v eksperimentalnih modelih (23). Pomanjkanje vitamina D je neodvisno povezano z insulinsko rezistenco pri prekomerno težkih in debelih posameznikih, kar povečuje tveganje za razvoj MAFLD (26). Vitamin D naj bi imel vlogo bi preprečevanju fibroze pri kronični boleznih jeter. Dingo in sodelavci so v svoji študiji na malih glodalcih pokazali, da farmakološka aktivacija VDR oslabi napredovanje jetrne fibroze, medtem ko genetsko utišanje izražanja VDR povzroči spontani razvoj jetrne fibroze. To nakazuje VDR kot endokrino kontrolno točko, ki negativno modulira odziv na celjenje ran v jetrih (27, 28). Dodajanje vitamina D za zdravljenje že prisotne fibroze je manj obetavno (24). V randomizirani kontrolni študiji s 36 bolniki s cirozo, ki so 8 tednov jemali 2800 i.e. vitamina D, ni bilo zaznane koristi. Slednje je sicer lahko povezano tudi z majhno veli-

kostjo vzorca in kratkim trajanjem študije (30). Zaenkrat vse kaže, da lahko dodajanje avitamin D ugodno vpliva na proliferacijo in začetni proces fibrogeneze jetrne fibroze, ne more pa vplivati na napredovale stopnje jetrne fibroze, kot je degradacija stabilne navzkrižno povezane strukture kolagena (31).

## VITAMIN D IN VNETJE TREBUŠNE SLINAVKE

Akutni pankreatitis je ena najpogostejših boleznih prebavil in tudi najpogostejših vzrokov za hospitalizacijo na gastroenterološke oddelke (32). Vnetje se začne s poškodbo acinarnih celic trebušne slinavke. Povezava med acinarnimi, duktalnimi in zvezdastimi celicami trebušne slinavke ter imunskim sistemom pa vzdržuje vnetni odziv, kar povzroči lokalizirano vnetje trebušne slinavke, sistemsko vnetje ali kronično bolezen. Študije kažejo, da lahko vitamina D prispeva k homeostazi trebušne slinavke s svojimi protivnetnimi in antifibrotičnimi lastnostmi (33). Huh in sodelavci so v svoji študiji ugotavljali korelacijo med ravno vitamina D in resnostjo akutnega pankreatitisa. Raven holekalciferola v serumu je bila obratno sorazmerna z resnostjo akutnega pankreatitisa in vnetnim markerjem C reaktivnim proteinom (CRP). Poleg tega so ugotovili, da je nižja raven holekalciferola napovednik za sprejem v intenzivno nego in hud potek akutnega pankreatitisa, neodvisno od tradicionalnih dejavnikov tveganja (34). Ker vitamin D deluje prek VDR, je tudi okvara ali zmanjšana funkcija receptorja zaradi polimorfizmov gena VDR povezana z resnostjo akutnega pankreatitisa. Cieslinska in sodelavci so v svoji raziskavi ugotavljali, da je alel T v Taq-1 polimorfizmu gena za VDR skoraj trikrat pogostejši v skupini z akutnim alkoholnim pankreatitisom v primerjavi s kontrolnimi bolniki, ki zlorablajo alkohol (35). Študije kažejo, da je dodajanje vitamina D pri akutnem in kroničnem pankreatitisu koristno. Sharma in sodelavci so ugotavljali, da nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z akutnim pankreatitisom in pomanjkanjem vitamina D zmanjšuje pojav odpovedi organov v sklopu sistemskega vnetnega odziva (36).

## VITAMIN D IN RAK PREBAVIL

Študije kažejo, da ima vitamin D veliko antikancerogenih učinkov (37). Povezava med vitaminom D in tveganjem za raka je do sedaj največkrat dokazana pri raku debelega črevesa in danke. Garland in sodelavci so že leta 1980 pokazali, da je stopnja umrljivosti zaradi raka debelega črevesa v ZDA najvišja tam, kjer je bilo prebivalstvo najmanj izpostavljeno sončni svetlobi in že takrat so predlagali, da je vitamin D lahko zaščitni dejavnik proti raku debelega črevesa (38). Od takrat so obsežne študije poročale o antineoplastičnem delovanju vitamina D pri kolorektalnem raku. Štiri metaanalize, objavljene leta 2011, so pokazale, da so višje ravni vitamina D v serumu/plazmi povezane z manjšim tveganjem za raka debelega črevesa in danke (39). Študije so bile opravljene tudi na temo pomena vitamina D pri pojavnosti raka trebušne slinavke, kjer pa povezava ni bila tako jasna. Dve ločeni analizi, ki sta združili podatke iz več kohort, sta preučevali povezavo med krožečim 25(OH)D in tveganjem za raka trebušne slinavke (40). Stolzenberg-Solomon in sodelavci so analizirali udeležence iz 8 kohort in niso ugotovili povezave tveganja z nižjimi koncentracijami 25(OH)D (41). V nasprotju s tem pa so Wolpin in sodelavci, v združeni analizi 5 prospektivnih študij pokazali, da so višje koncentracije 25-hidroksiholekalciferola povezane z manjšim tveganjem za raka trebušne slinavke (42). Tako razmerje med 25(OH)D v obtoku in tveganjem za raka trebušne slinavke ostaja nejasno.

Multicentrična, prospektivna, študija primerov in kontrol na 520.000 evropskih udeležencih je pokazala obratno razmerje med preddiagnostično koncentracijo vitamina D v serumu s tveganjem za razvoj hepatocelularnega raka (angl. hepatocellular carcinoma, HCC) v kasnejših letih. V študiji se je pokazalo, da je nižja koncentracija 25(OH)D ( $< 50$  nmol/l) značilno povezana z višjim tveganjem za HCC in višja raven preddiagnostičnega 25(OH)D ( $\geq 75$  nmol/L) statistično nepomembno zmanjšala tveganje za HCC (43).

Poleg vitamina D kot dejavniku tveganja za pojav raka, pa ima ta najverjetneje tudi svojo vlogo pri poteku bolezni in zmanjševanju umrljivosti. Višji status vitamina D pri bolnikih z rakom v času diagnoze naj bi bil povezan z izboljšanim preživetjem pri večini karcinomov, čeprav vse ugotovitve niso bile statistično pomembne. Vsekakor pa nobena od študij ni pokazala slabšega preživetja v primeru višjih vrednosti vitamina D (44).

## FUNKCIONALNE MOTNJE PREBAVIL IN VITAMIN D

Funkcionalne motnje prebavil so opredeljene kot motnje interakcij med črevesjem in možgani. Gre za različne sindrome, ki temeljijo na simptomih združenih in diagnosticiranih po Rimskih (Roma) merilih. Vključujejo motnje motilitete, visceralno preobčutljivost, okrnjeno delovanje sluznice in imunskega sistema, spremenjeno črevesno mikrobioto in spremenjeno procesiranje centralnega živčnega sistema (45). Funkcionalne motnje negativno vplivajo na delovno produktivnost in kakovost življenja (46).

Več opazovalnih študij je poročalo, da so imeli bolniki s sindromom razdražljivega črevesja nižje zaloge vitamina D kot kontrole (47–49). Dodatek vitamina D bolnikom s sindromom razdražljivega črevesja je, v dvojno slepi randomizirani študiji, pokazal izboljšanje simptomov in kvalitete življenja (50). Izsledke novih večjih randomiziranih študij in metaanaliz še čakamo, zato vloga pri funkcionalnih motnjah prebavil še ni znana.

Nadomeščanje vitamina D dokazano izboljša depresijo in anksioznost, ki sta pogosti psihološki komorbiditeti pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesja (51).

## NADOMEŠČANJE VITAMINA D

Vrednosti 25(OH)D pod 50 nmol/L oz. 20 ng/ml so prenizke in opredeljene kot pomanjkanje vitamina D. Optimalna raven je nad 75 nmol/L oz. 30 ng/ml. Smernic za nadomeščanje vitamina D pri posameznih

patologijah prebavil nimamo. Slovenska priporočila za nadomeščanje vitamina D za obdobja respiratornih okužb, ki so bila sprejeta iz leta 2020 priporočajo, da se pri vseh zdravih odraslih posameznikih od oktobra do aprila zagotavlja dnevni vnos vitamina D v odmerku 800–2000 IE dnevno. V primeru dokazanega pomanjkanja 25(OH)D se predpiše odmerek 4000 IE/dan do izmerjene koncentracije nad 75 nmol/L oz. 30 ng/ml. Za čezmerno hranjene in predebele (indeks telesne mase > 25 kg/m<sup>2</sup>) se priporoča dvojne odmerke holekalciferola (52).

V primeru bolezni malabsorpcije so potrebni višji odmerki vitamina D, uporabi se lahko tudi hidroksilirane presnovke vitamina D (kalcidiol ali kalcitriol). Začetek njihovega delovanja je hitrejši, razpolovna doba delovanja pa je krajša. Uporabi se lahko tudi intramuskularne pripravke holekalciferola. Kot možnost zdravljenja pomanjkanja vitamina D se omenja tudi izpostavitve UVB svetlobi, uporaba slednje je sicer vprašljiva zaradi tveganja kožnih opeklin in kancerogenosti (53, 54).

## ZAKLJUČEK

Vitamin D je pomembno mikrohranilo z dokazanimi imunomodulatornimi in protivnetnimi lastnostmi. Ne igra vloge samo v kostnem metabolizmu, ampak v številnih organskih sistemih, tudi v prebavnem. Študije kažejo, da je njegovo pomanjkanje pogosto v splošni populaciji. Ali je pomanjkanje vitamina D zgolj posledica bolezni prebavil? Ali pomanjkanje vitamina D povzroča ali poslabša bolezni prebavil? Končnih odgovorov na ta vprašanja zaenkrat še nimamo in potrebne bodo dodatne raziskave. Glede na njihove rezultate si lahko v prihodnosti obetamo tudi bolj usmerjena priporočila za njegovo nadomeščanje.

Če so vzajemni vplivi vitamina D, funkcije črevesne pregrade, mikrobioma in imunskih odzivov pomembni, potem lahko veliko pridobimo z nadaljevanjem študij, ki bodo to dokazale ne samo glede bolezni prebavil ampak tudi številnih drugih (npr. avtoimunskih) bolezni.

## Literatura

1. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (6): 1357-1364.
2. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol* 2019; 60 (3): 237-244.
3. Pirkmajer S. Funkcija in vloga tankega črevesja. *Gastroenterolog* 2018; 22 (Suplement 1): 5-14.
4. Kočjan T. Motnje presnove kalcija in kostne bolezni. In: Košnik M, Štajer D, uredniki. *Interna medicina*. 18ed. Ljubljana: MF, 2018: 826-32.
5. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (2): 471-8.
6. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients*. 2020 Jun 19; 12(6):1838. doi: 10.3390/nu12061838. PMID: 32575612; PMCID: PMC7353282.
7. Zmitek K, Hribar M, Lavriša Ž, et al. Socio-Demographic and Knowledge-Related Determinants of Vitamin D Supplementation in the Context of the COVID-19 Pandemic: Assessment of an Educational Intervention. *Front Nutr*. 2021 Jun 2; 8:648450. doi: 10.3389/fnut.2021.648450. PMID: 34150825; PMCID: PMC8206500.
8. Siuka D, Pfeifer M, Pinter B. Vitamin D Supplementation During the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug; 95(8):1804-1805. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.036. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32753156; PMCID: PMC7275153.
9. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*. 2021 Apr 11; 13 (4):1254. doi: 10.3390/nu13041254. PMID: 33920345; PMCID: PMC8070135.
10. Binder HJ. Disorders of Absorption. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st edition. New York: McGraw Hill Education; 2021. p. 1932-46.
11. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jan; 61 (1):10.1002/mnfr.201600129. doi: 10.1002/mnfr.201600129. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27346644; PMCID: PMC5331923.
12. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr; 110 (4): 553-63. doi: 10.1038/ajg.2015.52. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25756238.
13. De Silva P, Ananthakrishnan AN. Vitamin D and IBD: more pieces to the puzzle, still no complete picture. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jul; 18(7):1391-3. doi: 10.1002/ibd.22854. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180018.
14. Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology*. 2010 Jun; 151(6):2423-32. doi: 10.1210/en.2010-0089. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20392825; PMCID: PMC2875827.
15. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr*. 2000 Nov; 130(11):2648-52. doi: 10.1093/jn/130.11.2648. PMID: 11053501.
16. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006 Feb; 36(2):361-70. doi: 10.1002/eji.200425995. PMID: 16402404.
17. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol*. 2012 Nov; 280(1):36-43. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.10.009. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23261827.

18. Ardizzone S, Cassinotti A, Trabattoni D, et al. Immunomodulatory effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on TH1/TH2 cytokines in inflammatory bowel disease: an in vitro study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Jan-Mar; 22(1):63-71. doi: 10.1177/039463200902200108. PMID: 19309553.
19. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov; 21(11):2708-17. doi: 10.1097/MIB.0000000000000546. PMID: 26348447; PMCID: PMC4615394.
20. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Nov; 18 (6): 576-81. doi: 10.1097/MCO.0000000000000226. PMID: 26418823.
21. Jorgensen SP, Aghnolt J, Glerup H, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug; 32(3):377-83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x. Epub 2010 May 11. PMID: 20491740.
22. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, et al. Association of Vitamin D Level with Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2016 May; 111(5):712-9. doi: 10.1038/ajg.2016.53. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26952579.
23. Gascon-Barré M, Demers C, Mirshahi A, et al. The normal liver harbours the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells. *Hepatology*. 2003 May; 37(5):1034-42. doi: 10.1053/j.hep.2003.50176. PMID: 12717384.
24. Parker L, Levinger I, Mousa A, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Is Related to Protein Signaling Involved in Glucose Homeostasis in a Tissue-Specific Manner. *Nutrients*. 2016 Oct 13; 8(10):631. doi: 10.3390/nu8100631. PMID: 27754361; PMCID: PMC5084018.
25. Bornstedt ME, Gjerlaugsen N, Pepaj M, et al. Vitamin D Increases Glucose Stimulated Insulin Secretion from Insulin Producing Beta Cells (INSIE). *Int J Endocrinol Metab*. 2019 Jan 7; 17(1):e74255. doi: 10.5812/ijem.74255. PMID: 30881469; PMCID: PMC6408731.
26. Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, et al. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PLoS One*. 2013 Jul 31; 8(7):e68689. doi: 10.1371/journal.pone.0068689. PMID: 23935881; PMCID: PMC3729690.
27. Ding N, Yu RT, Subramaniam N, et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell*. 2013 Apr 25; 153(3):601-13. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.028. PMID: 23622244; PMCID: PMC3673534.
28. Triantos C, Aggeletopoulou I, Thomopoulos K, et al. Vitamin D-Liver Disease Association: Biological Basis and Mechanisms of Action. *Hepatology*. 2021 Aug; 74(2):1065-1073. doi: 10.1002/hep.31699. PMID: 33405236.
29. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, et al. Vitamin D inhibits the development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Jan 15; 308(2):G112-20. doi: 10.1152/ajpgi.00132.2013. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25214398.
30. Pilz S, Putz-Bankuti C, Gaksch M, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2016 May 10; 8(5):278. doi: 10.3390/nu8050278. PMID: 27171112; PMCID: PMC4882691.
31. Elangovan H, Chahal S, Gunton JE. Vitamin D in liver disease: Current evidence and potential directions. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Apr; 1863(4):907-916. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.01.001. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28064017.
32. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol*. 2017 Mar-Apr; 17(2):155-165. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28159463.
33. Wallbaum P, Rohde S, Ehlers L, et al. Antifibrogenic effects of vitamin D derivatives on mouse pancreatic stellate cells. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 14; 24(2):170-178. doi: 10.3748/wjg.v24.i2.170. PMID: 29375203; PMCID: PMC5768936.
34. Huh JH, Kim JW, Lee KJ. Vitamin D deficiency predicts severe acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2019 Feb; 7(1):90-95. doi: 10.1177/2050640618811489. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30788120; PMCID: PMC6374843.
35. Cieslińska A, Kostyra E, Fiedorowicz E, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene (VDR) May Have an Impact on Acute Pancreatitis (AP) Development: A Prospective Study in Populations of AP Patients and Alcohol-Abuse Controls. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 29; 19(7):1919. doi: 10.3390/ijms19071919. PMID: 29966312; PMCID: PMC6073954.
36. Sharma V, Sharma R, Rana S.S, et al. 537 Impact of Vitamin D Supplementation on the Course, Severity, Complications and Outcome of Patients of Acute Pancreatitis with Vitamin D Deficiency. *Gastroenterology* 2014, 146, S95.
37. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control*. 2005 Mar; 16(2):83-95. doi: 10.1007/s10552-004-1661-4. PMID: 15868450.
38. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *International Journal of epidemiology*. 1980; 9:227-231.
39. Dou R, Ng K, Giovannucci EL, et al. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr*. 2016 May; 115(9):1643-60. doi: 10.1017/S0007114516000696. PMID: 27245104; PMCID: PMC4890569.
40. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2014 May; 50(8):1510-21. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.006. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24582912.
41. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010; 172(1):81-93.
42. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(1):82-91.
43. Fedirko V, Duarte-Salles T, Bamia C, et al. Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: a nested case-control study. *Hepatology*. 2014 Oct; 60(4):1222-30. doi: 10.1002/hep.27079. Epub 2014 Aug 28. PMID: 24644045.
44. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, et al. Vitamin D and cancer mortality: a systematic review of prospective epidemiological studies. *Anti-cancer Agents Med Chem*. 2013 Jan; 13(1):107-17. PMID: 23094928.
45. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19; S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. Epub ahead of print. PMID: 27144617.
46. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17:473-86. doi: 10.1038/s41575-020-0286-8.
47. Khayyat Y, Attar S. Vitamin D Deficiency in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Does it Exist? *Oman Med J*. 2015 Mar; 30(2):115-8. doi: 10.5001/omj.2015.25. PMID: 25960837; PMCID: PMC4412886.
48. Tazzyman S, Richards N, Trueman AR, et al. Vitamin D associated with improved quality of life in participants with irritable bowel syndrome: outcomes from a pilot trial. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015 Dec 21; 2(1):e000052. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000052. PMID: 26719813; PMCID: PMC4691664.

49. Nwosu BU, Maranda L, Candela N. Vitamin D status in pediatric irritable bowel syndrome. *PLoS ONE*. 2017; 12:e0172183. doi: 10.1371/journal.pone.0172183.
50. Abbasnezhad A, Amani R, Hajiani E, et al. Effect of vitamin D on gastrointestinal symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome patients: a randomized double-blind clinical trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Oct; 28(10):1533-44. doi: 10.1111/nmo.12851. Epub 2016 May 7. PMID: 27154424.
51. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, et al. The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Aug 30; 94:109651. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109651. Epub 2019 May 13. PMID: 31095994.
52. Pfeifer M, Siuka D, Pravst I, Ihan A. Priporočila za nadomeščanje holekalciferola (vitamina D3) v obdobjih respiratornih okužb in za nadomeščanje holekalciferola pri posameznikih s COVID-19 [Internet]. Ljubljana: [s. n.]; 2020. p. 8. Available from: [https://endodiab.si/wp-content/uploads/2020/11/30.Okt-2020\\_PRIPOROCILA-VITAMIN-D-in-COVID-19.pdf](https://endodiab.si/wp-content/uploads/2020/11/30.Okt-2020_PRIPOROCILA-VITAMIN-D-in-COVID-19.pdf)
53. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: the pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int*. 2017 Nov; 28(11):3239-3249. doi: 10.1007/s00198-017-4180-3. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815282.
54. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec; 22(4):1201-1218. doi: 10.1007/s11154-021-09693-7. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34940947; PMCID: PMC8696970.