

Vitamina D y enfermedad inflamatoria intestinal: ¿qué sabemos hasta el momento?

Antonio M. Caballero Mateos¹, Raúl Vicente Olmedo Martín², Amparo Roa Colomo¹, María del Mar Díaz Alcázar¹ y Manuel Valenzuela Barranco³

Servicio de Aparato Digestivo. ¹Hospital Clínico San Cecilio. Granada. ²Hospital Regional de Málaga. Málaga. ³Universidad de Granada. Granada

Recibido: 28/03/2020 · **Aceptado:** 01/04/2020

Correspondencia: Antonio M. Caballero Mateos. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Av. del Conocimiento, s/n. 18016 Granada. **e-mail:** ogy1492@hotmail.com

RESUMEN

En los últimos años se han venido realizando numerosos estudios sobre la función de la vitamina D en diversos procesos tanto fisiológicos como patológicos. Uno de los más interesantes se presenta en la enfermedad inflamatoria intestinal, donde se ha observado una gran prevalencia de déficit de esta vitamina en los pacientes que la padecen. Este trabajo pretende revisar la literatura publicada hasta el momento y explicar su relación con la enfermedad, sus factores de riesgo, ponderar la importancia de la exposición solar, describir cómo afecta a los diversos tratamientos de la enfermedad o mostrar el efecto de la suplementación con vitamina en estos pacientes.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Vitamina D. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa.

INTRODUCCIÓN

La alteración de la barrera intestinal, junto a la predisposición genética, factores ambientales, antígenos endoluminales en el tubo digestivo y una respuesta inmune exagerada juegan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En los últimos años, se ha demostrado el papel de la vitamina D en la homeostasis intestinal y cómo el déficit de esta vitamina podría participar de forma importante en distintos trastornos inmunomediados.

La malabsorción de vitamina D y calcio secundaria a la actividad inflamatoria en la mucosa intestinal o a resecciones quirúrgicas y el estado hipercatabólico de los pacientes con EII condicionan que estos tengan una mayor prevalencia de déficit de vitamina D, osteopenia y osteoporosis. El tabaco, la baja actividad física y una insuficiente exposición al sol son otros factores responsables de la hipovitaminosis D en este tipo de pacientes.

Un reciente metaanálisis mostró una prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad de

Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) (1), así como un mayor riesgo de presentarla que en controles. Además, esta deficiencia se ha relacionado con mayor actividad inflamatoria y menor calidad de vida. Sabiendo esto, se han realizado una serie de estudios experimentales e intervencionistas con el objetivo de analizar la importancia del tratamiento con vitamina D, pero sus resultados han sido hasta el momento dispares.

FISIOLOGÍA DE LA VITAMINA D

La vitamina D se obtiene a través de la síntesis endógena (90 %) con ayuda de la radiación solar y la dieta (10 %). Existen dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). El mecanismo de síntesis de la D3 comienza en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol (7-DHC), donde sufre fotólisis por la radiación ultravioleta solar transformándose en colecalciferol. Posteriormente, en el hígado se hidroliza a calcidiol 25(OH)D, el principal metabolito y el utilizado normalmente como medidor de las reservas de vitamina D. Para lograr ser activo necesitará una segunda hidrólisis producida en el riñón, transformándose en 1,25(OH)₂D o calcitriol. La vitamina D2 procede únicamente de la dieta (hongos o levaduras) y sigue un mecanismo de activación muy similar a la D3. Todos estos procesos están regulados por la paratormona (PTH) y los niveles de calcio y de fósforo.

La vitamina D es responsable de la regulación del calcio y el fósforo, actuando sobre la absorción intestinal, la excreción renal y la movilización del calcio en el hueso. Puede tener una acción directa sobre el tejido o a través del receptor de vitamina D (VDR). La unión con el VDR y, posteriormente,

Caballero Mateos AM, Olmedo Martín RV, Roa Colomo A, Díaz Alcázar MM, Valenzuela Barranco M. Vitamina D y enfermedad inflamatoria intestinal: ¿qué sabemos hasta el momento? Rev Esp Enferm Dig 2020;112(12):935-940

DOI: 10.17235/reed.2020.7061/2020

al receptor retinoide-X será la responsable de inhibir o promover la transcripción genética.

Se ha demostrado el efecto antiinflamatorio de la vitamina D en el tubo digestivo, su papel regulador en la permeabilidad de la barrera intestinal y sobre el microbioma intestinal, así como de la autofagia a través de distintas vías. La unión de la vitamina D con su receptor VDR estimula la expresión de la ocludina y otras proteínas en los espacios intercelulares, ayudando a la barrera intestinal a filtrar de una manera más adecuada partículas potencialmente malignas como el lipopolisacárido bacteriano. Estos cambios en la barrera influyen también en la microbiota intestinal, promoviendo la disminución de estirpes bacterianas generadoras de mayores respuestas inmunes. Se han observado tanto la expresión del VDR inducido por células T como la expresión de la 25-hidroxilasa en células B, macrófagos o células dendríticas, en ocasiones inducida por interferón o activadores del receptor Toll-like (TLR).

El papel modulador de la vitamina D sobre las células inmunitarias se realiza a través de distintos mecanismos:

- Estimula la síntesis de citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 o TGF- β .
- Disminuye la síntesis de IL-12 y, consecuentemente, de TNF α .
- Inhibición de la diferenciación y maduración de células dendríticas y linfocitos T.
- Promueve la diferenciación de estirpes de linfocitos T1 Th1 y Th17 a Th2 y células reguladoras de la inflamación.
- Promociona la inducción a la apoptosis de las células Th1 activadas, con la consiguiente reducción de citoquinas proinflamatorias como la ICAM 1, el interferón o el TNF- α en pacientes con EC (2).
- Según la célula diana, la vitamina D regula la expresión y respuesta de los TLR. Estas moléculas forman parte de una familia de receptores de péptidos microbianos e inducen una respuesta inmune frente a ellos. En monocitos, mediante la supresión de la expresión TLR2 y TLR4, consigue que ante el estímulo del lipopolisacárido o de ácido lipoteicoico bacteriano no se estimule la respuesta normal de producción de TNF- α . Por otro lado, en macrófagos, la vitamina D induce la expresión de TLR2, que en estas células promueve la síntesis de péptidos antimicrobianos como CYP27B1, defensina 2 a través de la vía del NOD 2 o catelicidina (CAMP) (3). En pacientes con EC tratados con suplementos de vitamina D se observó un aumento significativo de la CAMP en comparación con los tratados con placebo (4).

VITAMINA D Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Relación y prevalencia

El punto de corte comúnmente establecido para definir el déficit de 25(OH)D es < 20 ng/ml. No obstante, no todas las sociedades coinciden en esto. Desde el punto de vista endocrinológico y de las funciones de la vitamina en el hueso, el punto de corte está establecido en 20 ng/ml. Sin embargo, se considera que para ejercer su efecto inmunomodulador la cantidad debe de ser mayor y se estima en torno a 30 ng/ml.

Existe una serie de estudios de prevalencia de déficit de vitamina D y su relación con distintos parámetros relacionados con la enfermedad (Tabla 1). Los metaanálisis de prevalencia realizados hasta el momento la han calculado entre 38,1 % y 57,7 % en EC y 31,6 % en CU (5). También han observado una disminución de la concentración de 25(OH)D de -3,99 ng/ml con respecto a controles sanos. El riesgo calculado de deficiencia de vitamina D en pacientes con EI fue mayor que en controles (OR 1,64).

Estos datos concuerdan con los obtenidos en el reciente metaanálisis de Gubatan y cols. sobre 27 estudios observacionales y 8.326 pacientes con EI que relacionan los niveles de vitamina D con el estado clínico de la enfermedad (6). En pacientes con déficit de vitamina D se muestra un aumento del riesgo de enfermedad clínica activa (OR 1,53) tanto en EC (OR 1,66) como en CU (OR 1,47). Al mismo tiempo, se observa aumento del riesgo de inflamación mucosa (OR 1,39) en EC y también en CU (OR 1,18), aunque no de forma estadísticamente significativa. No existieron diferencias de resultado usando distintas mediciones endoscópicas o con calprotectina fecal (CF), ni tampoco tomando el punto de corte en 20 o en 30 ng/ml. Observaron asimismo aumento de riesgo de recaída en ambas patologías (OR 1,35), que fue también mayor en EC que en CU (OR 1,35 vs. 1,20), y de empeoramiento de calidad de vida (OR 1,29) (Tabla 1).

Los parámetros clínicos más utilizados fueron el Crohn's Disease Activity Index (CDAI) para la EC y el Simple Clinical Colitis Activity Index/Partial Mayo Score (SCCAI) en la CU. Otros estudios han utilizado parámetros biológicos como la proteína C reactiva (PCR) o la CF. Los resultados de los diferentes estudios no han logrado claramente correlacionar la concentración de la vitamina D con la PCR; en ellos se han obtenido datos divergentes, que pueden explicarse por la selección de pacientes ambulatorios y con mejor estado clínico. La elevación de la PCR en la EEI se considera un marcador poco sensible. La calprotectina fecal se correlaciona bien con los parámetros clínicos, endoscópicos e histológicos. En este caso los estudios sí muestran una correlación inversa con los niveles de vitamina D, incluso entre los distintos cortes de concentración de vitamina D. Otros estudios han buscado correlacionar los niveles de vitamina D con distintos índices endoscópicos, consiguiendo observar un aumento de la actividad endoscópica tanto en la EC como en la CU (27).

Factores de riesgo

Se han asociado distintos factores de riesgo para presentar déficit de vitamina D en pacientes con EI. Los más contrastados en distintos estudios fueron: tabaco, intervenciones quirúrgicas previas en intestino, sexo femenino, obesidad o embarazo. Se han propuesto otros como la ingesta de vitamina D, la exposición solar, la época del año en la que se toma la medida, la afectación ileal o la enfermedad fistulizante.

EEI y exposición solar

Se ha descrito en numerosas ocasiones un gradiente norte-sur de incidencia de la EI, con un aumento del riesgo de padecerla en latitudes mayores, incluso dentro de un mismo país.

Tabla 1. Estudios de prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con EII y su relación con distintos aspectos de la enfermedad

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Punto de corte (ng/ml)	Nº de pacientes	Resultados
Hassan (7)	2012	Irán	Observacional retrospectivo	10	60 (26 EC/34 CU)	No existe asociación
Jorgensen (8)	2013	Dinamarca	Transversal	20	182 CD	Relación inversa con PCR y CDAI
Hlavaty (9)	2014	Eslovaquia	Transversal	20	220 (141 EC/79 CU)	Correlación con calidad de vida
Zator (10)	2014	Estados Unidos	Observacional retrospectivo	30	101 (74 EC/27 CU)	Asociación con peor respuesta a tratamiento con anti-TNF α
Raftery (11)	2015	Irlanda	Transversal prospectivo	20	119 EC	No asociación con PCR ni CDAI Asociación con CF en pacientes con remisión
Raffner-Basson (12)	2015	Suráfrica	Observacional retrospectivo	20	186 EC	Aumento de riesgo de actividad clínica
Frigstad (13)	2016	Noruega	Observacional prospectivo	20	408 (230 EC/178 CU)	Aumento de riesgo de actividad y con niveles altos de CF
Meckel (14)	2016	Estados Unidos	Transversal	20	230 CU	Aumento de riesgo de actividad endoscópica
Kabbani (15)	2016	Estados Unidos	Observacional prospectivo	20	965 (598 EC/367 CU)	Aumento de riesgo de actividad clínica, cirugías, consumo de recursos y calidad de vida
Ghaly (16)	2016	Australia	Observacional prospectivo	20	309 EC	Aumento de riesgo de recaída clínica
Ye (17)	2017	China	Transversal	20	131 EC	Aumento de riesgo de actividad clínica y endoscópica
Winter (18)	2017	Estados Unidos	Observacional retrospectivo	20	173 (116 EC/57 CU)	Aumento de riesgo de recaída en pacientes tratados con anti-TNF α (OR 2,64)
Schaffler (19)	2017	Alemania	Observacional retrospectivo	20	208 (123 EC/85 CU)	Aumento de riesgo de actividad
Gubatan (20)	2017	Estados Unidos	Observacional prospectivo	35	70 CU	Aumento de riesgo de actividad clínica, hospitalización e intensificación de tratamiento
Alferai (21)	2017	Canadá	Observacional prospectivo	12	201 EC	Aumento de riesgo de actividad clínica
Olmedo (22)	2017	España	Transversal	20	224 (150 EC/74 CU)	Aumento de riesgo de actividad clínica y de niveles de CF en EC
Bours (23)	2018	Holanda	Observacional retrospectivo	20	216 (131 EC/185 CU)	Aumento de riesgo de actividad clínica
Scolaro (24)	2018	Brasil	Observacional retrospectivo	20	60 (34 EC/26 CU)	Aumento de riesgo de actividad clínica e inflamación mucosa
Hausmann (25)	2019	Alemania	Observacional retrospectivo	30	470 (272 EC/198 CU)	Aumento de riesgo de actividad clínica y parámetros inflamatorios
López-Muñoz (26)	2019	España	Observacional retrospectivo	30	84	Aumento de la actividad clínica, recaídas y necesidad de aumento de medicación

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; PCR: proteína C reactiva; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CF: calprotectina fecal; OR: *odds ratio*.

En los pacientes en tratamiento con tiopurinas o algunos tipos de biológicos, ante el aumento de riesgo de aparición de neoplasias cutáneas, los pacientes aumentan las medidas de protección frente al sol.

Fatiga y calidad de vida

En el metaanálisis realizado por Gubatan y cols. describíamos cómo el déficit de vitamina D se ha relacionado con mayor riesgo de empeoramiento de calidad de vida (OR 1,29). De hecho, se llega a demostrar una mejoría en esta tras la corrección de los niveles de vitamina cuando alcanzan más de 30 ng/ml.

Vitamina D y tratamientos de la EII

Los corticoides sistémicos producen una disminución de la absorción de calcio y el aumento de su excreción renal secundario a la movilización de calcio proveniente de la resorción ósea. Por otro lado, los glucocorticoides inducen la transcripción de 24-hidroxilasa, la hormona responsable del catabolismo de la vitamina.

No se han demostrado efectos directos de las tiopurinas sobre el metabolismo de la vitamina D. La colestiramina, fármaco utilizado en ocasiones en la EII, puede disminuir la absorción de vitamina D y de otras vitaminas liposolubles. Estudios recientes sobre la relación entre tratamientos

con anti-TNF α y la vitamina D no han llegado a encontrar efecto directo del tratamiento sobre el metabolismo de la vitamina D. Sin embargo, sí han mostrado que los niveles de vitamina D podrían tener relevancia en la respuesta y duración de los efectos de los anti-TNF α sobre la enfermedad. Santos-Antunes y cols. (28) observaron que niveles bajos de vitamina D se asociaban a un aumento de la incidencia de efectos adversos dermatológicos secundarios al tratamiento, principalmente en pacientes que presentaban anticuerpos antinucleares (ANA) antes de comenzar. Mostraron también un aumento de ANA a lo largo del tratamiento y cómo este se asociaba a la aparición de anticuerpos anti-TNF α , lo que conllevaría una disminución de su eficacia. Otros estudios han demostrado que pacientes con niveles adecuados pretratamiento con anti-TNF α mostraron una mejor respuesta clínica, un aumento en la probabilidad de remisión y una mayor duración del tratamiento (29). Por ello, los estudios concuerdan que es conveniente la medición y corrección de los niveles de vitamina D antes de comenzar el tratamiento con anti-TNF α .

Suplementación de vitamina D en pacientes con EII

Hasta el momento, se han realizado una serie de estudios experimentales con distinta metodología, pero sus resultados no han sido del todo coincidentes. En la tabla 2 se resumen sus principales características.

Tabla 2. Estudios experimentales aportando vitamina D a pacientes adultos con EII

Autor (año)	Nº pacientes	Tratamiento	Dosis (IU)	Duración (meses)	Grupo control	Incremento medio de Vit D (Ng/MI)	Resultado
Jorgensen (2010) (30)	108 EC	VitD3 oral/24 h	1.200	3	Placebo	10,8	No reducción de recaídas
Yang (2013) (31)	18 EC	VitD3 oral/24 h	5.000	6	-	28	Reducción de PCR y CDAI
Raftery (2015) (11)	27 EC	VitD3 oral/24 h	2.000	3	Placebo	9,2	Reducción de PCR, sin cambios en CF
Dadaei (2015) (32)	108 (16 EC/ 92 CU)	VitD3 oral/7 días	50.000	3	No VitD	52,4	Sin cambios en niveles de TNF α
Sharifi (2016) (33)	90 CU	VitD3 im en dosis única	300.000	3	Placebo	7,5	Reducción de PCR
Garg (2017) (34)	10 (5 EC/ 5 CU)	VitD3 oral con ajuste de dosis/4 semanas	10.000	3	-	20,8	Reducción del CDAI, no de CF
Mathur (2017) (35)	18 CU	VitD3 oral/24 h	4.000	3	2.000 UI VitD3	16,8	Reducción de PCR, no de E Mayo parcial
Narula (2017) (36)	34 CD	VitD3 oral/24 h	10.000	12	1.000 UI VitD3	34,8	No reducción de recaídas
Tan (2018) (37)	145 (71 EC/74 CU)	VitD3 oral/3 meses	150.000	12	Placebo	EC: 12,4 CU: 17,4	No cambios clínicos ni en PCR o CF
Jun (2018) (38)	70 (29 EC/41 CU)	VitD3 oral/24 h	1.000	6	-	CD: 22,6 CU: 24,2	No mejoría de PCR

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; PCR: proteína C reactiva; CF: calprotectina fecal; CDAI: Crohn's Disease Activity Index.

Como se puede observar, los estudios realizados hasta el momento no incluyen un número muy alto de pacientes salvo el realizado por Tan, con 145. Todos ellos consiguieron un aumento significativo en los niveles de vitamina D. La dosificación varió entre 1.200 UI orales diarias hasta 300.000 UI de vitamina D3 en una sola dosis vía intramuscular. Los resultados con respecto a aspectos clínicos o parámetros inflamatorios fueron discordantes. Solo dos de ellos consiguieron una reducción en la escala clínica CDAI y ninguno en las escalas de actividad de la CU.

Un reciente metaanálisis realizado por Li y cols. (39), que incluyó estos estudios además de otros realizados sobre pacientes pediátricos, concluyó que los niveles de vitamina D se incrementaron de forma significativa en los pacientes tratados principalmente con dosis altas, incluso en los que presentaban deficiencia, con bajo riesgo de efectos adversos. Los pacientes tratados con vitamina D mostraron una tasa de recaída menor estadísticamente significativa respecto a los tratados con placebo. No se logró demostrar relación entre el efecto de los suplementos de vitamina D sobre marcadores biológicos de la EII. Los autores concluyen que es recomendable el tratamiento con vitamina D en pacientes con EII con el objetivo de corregir el déficit que suelen presentar y disminuir el riesgo de recaída clínica.

CONCLUSIÓN

La vitamina D constituye un elemento fundamental para la homeostasis del organismo. Dentro de sus funciones principales están la regulación del metabolismo del calcio, del intestino y del hueso. En los últimos años se ha descubierto su importante participación en la regulación de la inmunidad tanto innata como adaptativa, con un efecto neto aparentemente inhibitorio, lo cual conferiría un papel importante en los desórdenes inmunológicos y de barrera intestinal que acontecen en la EII.

Existen numerosos estudios retrospectivos y observacionales que relacionan la hipovitaminosis D con la EII activa y sus complicaciones (necesidad de cirugía, hospitalización o desarrollo de malignidad). Dada la relación del déficit con el estado inflamatorio, podría ser utilizado como marcador biológico de la enfermedad. Un estudio reciente ha propuesto la medición de la vitamina D para el seguimiento de pacientes en tratamiento con infliximab dada su buena correlación, junto con los propios niveles del fármaco (40).

Recientemente, y de forma prospectiva, se ha mostrado que pacientes con EC presentaban niveles de vitamina D normales tiempo antes de presentar la enfermedad. Años más tarde, ya diagnosticados y tratados, se observó deficiencia de la misma, lo que hace pensar que el déficit sea consecuencia de la enfermedad y no causa de ella (41).

Los institutos nacionales de medicina de Estados Unidos recomiendan la ingesta de entre 600 y 4.000 UI de vitamina D al día. Sin embargo, este límite superior no se aplica a pacientes que presentan deficiencia, como ocurre en numerosas ocasiones en la EII. Los estudios de intervención realizados hasta el momento resaltan la importancia del tratamiento con suplementos de vitamina D con el objetivo de restaurar los niveles y disminuir el riesgo de recaída clínica. Aún no se ha establecido cuáles deben ser la posología y la dosificación en estos casos.

Si bien es cierto que en los últimos años se están realizando muchos esfuerzos para entender mejor el funcionamiento de la vitamina D y tratar de demostrar qué relación tiene con la EII, aún quedan muchas incógnitas por responder:

- ¿Cuál debe ser el punto de corte para establecer el déficit? ¿Cuáles son los niveles mínimos para garantizar su efecto sobre la inmunidad? ¿Y sobre la EII?
- ¿En qué medida afecta la exposición solar a la enfermedad? ¿Cuál resulta la mejor manera de medirla? ¿Se podría plantear como un factor fundamental en el tratamiento de la EII?
- ¿Existe realmente una relación causal entre el déficit y la aparición de la EII o de sus complicaciones?
- ¿Qué tipo de pacientes con EII son los que más se beneficiarían con el tratamiento suplementario? ¿Qué pacientes presentan más riesgo de déficit? ¿Sería necesario realizar un cribado en todos los pacientes con EII?
- ¿Cuál es el mejor método para administrar la vitamina D? ¿Y la mejor dosificación?

Para contestar a estas preguntas y a muchas otras son necesarios nuevos estudios con mayor potencia estadística, que ayudarían a conocer mejor el papel de la vitamina D en estas enfermedades y a encontrar la mejor forma de suplir su carencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;21:2708-17. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000546
2. Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014;20:4934-47. DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4934
3. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin β 2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010;285:2227-31. DOI: 10.1074/jbc.C109.071225
4. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: results from a randomised doubleblind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J* 2015;3(3):294-302. DOI: 10.1177/2050640615572176
5. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, et al. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: meta-analysis of observational studies. *Nutrition* 2016;32:505-14. DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.008
6. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, et al. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(11-12):1146-58. DOI: 10.1111/apt.15506
7. Hassan V, Hassan S, Seyed-Javad P, et al. Association between serum 25 (OH) vitamin D concentrations and inflammatory bowel diseases (IBDs) activity. *Med J Malaysia* 2013;68:34-8. PMID: 23466764
8. Jørgensen SP, Hvas CL, Agnholt J, et al. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *J Crohns Colitis* 2013;7:e407-13. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.012
9. Hlavaty T, Krajcovicova A, Koller T, et al. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014;20(42):15787-96. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15787
10. Zator ZA, Cantu SM, Konijeti GG, et al. Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflam-

- matory bowel diseases. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:385-91. DOI: 10.1177/0148607113504002
11. Raftery T, Merrick M, Healy M, et al. Vitamin D status is associated with intestinal inflammation as measured by fecal calprotectin in Crohn's disease in clinical remission. *Dig Dis Sci* 2015;60:2427-35. DOI: 10.1007/s10620-015-3620-1
 12. Raffner Basson A, Swart R, Jordaan E, et al. Vitamin D deficiency increases the risk for moderate to severe disease activity in Crohn's disease patients in South Africa, measured by the Harvey Bradshaw Index. *J Am Coll Nutr* 2016;35:163-74. DOI: 10.1080/07315724.2015.1039665
 13. Frigstad SO, Høivik M, Jahnsen J, et al. Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:100-6. DOI: 10.1080/00365521.2016.1233577
 14. Meckel K, Li YC, Lim J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Am J Clin Nutr* 2016;104:113-20. DOI: 10.3945/ajcn.115.123786
 15. 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;111:712-9. DOI: 10.1038/ajg.2016.53
 16. Ghaly S, Murray K, Baird A, et al. High vitamin D-binding protein concentration, low albumin, and mode of remission predict relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2456-64. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000894
 17. Ye L, Lin Z, Liu J, et al. Vitamin D deficiency is associated with endoscopic severity in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2017;1-5. DOI: 10.1155/2017/4869718
 18. Winter RW, Collins E, Cao B, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with greater odds of remission with anti-tumour necrosis factor- α medications among patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:653-9. DOI: 10.1111/apt.13936
 19. Schäffler H, Schmidt M, Huth A, et al. Clinical factors are associated with vitamin D levels in IBD patients - A retrospective analysis. *J Dig Dis* 2017;19:24-32. DOI: 10.1111/1751-2980.12565
 20. Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, et al. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;15:240-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.035
 21. Alrefai D, Jones J, El-Matary W, et al. The association of vitamin D status with disease activity in a cohort of Crohn's disease patients in Canada. *Nutrients* 2017;9:1112. DOI: 10.3390/nu9101112
 22. Olmedo Martín RV, González Molero I, Oliveira Fuster G, et al. Deficiencia de vitamina D en pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal: prevalencia y asociación con la actividad clínica-biológica. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(1):46-54. DOI: 10.17235/reed.2018.5714/2018
 23. Bours P, Wienders J, Vermeijden JR, et al. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2011;22:2857-67. DOI: 10.1007/s00198-010-1484-y
 24. Scolaro BL, Barretta C, Matos CH, et al. Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases. *J Coloproctol* 2018;38:99-104. DOI: 10.1016/j.jcol.2017.11.005
 25. Hausmann J, Kubesch A, Amiri M, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Med* 2019;8:1319. DOI: 10.3390/jcm8091319
 26. López-Muñoz P, Beltrán B, Sáez-González E, et al. Influence of vitamin D deficiency on inflammatory markers and clinical disease activity in IBD patients. *Nutrients* 2019;11:1059. DOI: 10.3390/nu11051059
 27. Meckel K, Li YC, Kocherginsky M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Am J Clin Nutr* 2016;104(1):113-20. DOI: 10.3945/ajcn.115.123786
 28. Santos-Antunes J, Nunes AC, Lopes S, et al. The relevance of vitamin D and antinuclear antibodies in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF treatment: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2016;2(5):1101-6. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000697
 29. Winter RW, Collins E, Cao B, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with greater odds of remission with anti-tumour necrosis factor- α medications among patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(5):653-9. DOI: 10.1111/apt.13936
 30. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - A randomized double-blind placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Therap* 2010;32:377-83. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x
 31. Yang L, Weaver V, Smith JP, et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2013;4:e33. DOI: 10.1038/ctg.2013.1
 32. Dadaei T, Safapoor MH, Asadzadeh Aghdai H, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(1):49-55.
 33. Sharifi A, Hosseinzadeh-Attar MJ, Vahedi H, et al. A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:316-23. DOI: 10.4103/1319-3767.187606
 34. Garg M, Hendy P, Ding JN, et al. The effect of vitamin D on intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2018;12(8):963-72. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy052
 35. Mathur J, Naing S, Mils P, et al. A randomized clinical trial of vitamin D3 (cholecalciferol) in ulcerative colitis patients with hypovitaminosis D3. *Peer J* 2017;5:e3654. DOI: 10.7717/peerj.3654
 36. Narula N, Cooray M, Anglin R. Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study. *Dig Dis Sci* 2017;62:448-55. DOI: 10.1007/s10620-016-4396-7
 37. Tan B, Li P, Lv H, et al. Treatment of vitamin D deficiency in Chinese inflammatory bowel disease patients: a prospective, randomized, open-label pilot study. *J Dig Dis* 2018;19(4):215-24. DOI: 10.1111/1751-2980.1259
 38. Jun JC, Yoon H, Choi YJ, et al. The effect of vitamin D administration on inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2019;17(2):210-7. DOI: 10.5217/ir.2018.00081
 39. Li J, Chen N, Wang D, et al. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease. *Medicine* 2018;97:e12662. DOI: 10.1097/MD.00000000000012662
 40. Mechie NC, Mavropoulou E, Ellenrieder V, et al. Distinct association of serum vitamin D concentration with disease activity and trough levels of infliximab and adalimumab during inflammatory bowel disease treatment. *Digestion* 2019;1-10. E-pub ahead of print. DOI: 10.1159/000502515
 41. Limketkai BN, Singla MB, Rodríguez B, et al. Levels of vitamin D are low after Crohn's disease is established but not before. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;18(8):1769-76. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.034