



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació



Campus
de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Perspectives actuals sobre la Vitamina D en la millora de la Síndrome de l'Intestí Irritable

Possibles mecanismes d'acció i evidència en l'ús de la suplementació

Georgina Ferrer Sánchez
Nutrició Humana i Dietètica

Universitat de Barcelona

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia

Treball de final de grau

Treball d'aprofundiment

20 de Gener del 2024



Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Perspectives actuals sobre la Vitamina D en la millora de la SII: Possibles mecanismes d'acció i evidència en l'ús de la suplementació

Abstract

Gastrointestinal Disorders show a high prevalence of Vitamin D (VD) deficiency. VD is a nutrient with a potential role in improving intestinal health. Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a functional disorder that affects patients' quality of life, causing pain, abdominal bloating, irregular bowel habits, and anxious-depressive symptoms. This article aims to describe the physiological mechanism of VD in IBS and to evaluate the potential effectiveness of its supplementation. Searches have been conducted in databases such as Pubmed (Medline), Web of Science, Scopus, and Google Scholar, including *in vitro*, animal, and human trials for the mechanism of action, and Randomized Clinical Trials (RCTs) and meta-analyses for the evidence about supplementation. Vitamin D could improve patients' quality of life by maintaining the intestinal epithelium's integrity, exerting an anti-inflammatory and immunomodulatory effect, promoting microbiota balance, and ensuring a beneficial neuropsychiatric state. Most IBS patients exhibit VD deficiency, although studies are lacking to establish the cause-effect relationship between VD and IBS. Nowadays, there are non-significative effects of the use of supplementation for improving symptoms and the quality of life in patients with IBS. It is still unclear whether VD deficiency is the cause of IBS or rather IBS causes VD deficiency.

Keywords: Vitamin D (VD), Irritable Bowel Syndrome (IBS), immunomodulation, microbiota, gut permeability, gut-brain axis, supplementation, quality of life.

Identificació i reflexió sobre els objectius pel desenvolupament sostenible (ODS):

Aquesta revisió aborda específicament la relació de la Vitamina D amb la SII, però els resultats es podrien extrapolar a gran part de la població que pateix simptomatologia digestiva i/o hipovitaminosis D, sovint vinculades a l'ansietat, la depressió o l'estrès crònic, molt prevalents a les societats desenvolupades. En aquests casos, la disminució de la qualitat de vida impedeix el benestar dels individus. Els resultats d'aquesta revisió evidencien múltiples relacions entre la Vitamina D, l'homeòstasi intestinal i la salut mental. Aquest TFG s'engloba en l'ODS 3 "Salut i benestar per a tothom", específicament en la meta 3.4 "Reduir un terç la mortalitat prematura per malalties no transmissibles, a través de la seva prevenció i tractament, i promoure la salut mental i el benestar". Un dels indicadors per assolir aquesta meta és el 3.4.1 "Taxa de mortalitat per malalties cardiovasculars, càncer, diabetis o malalties respiratòries cròniques", patologies amb base inflamatòria. Tot i no incloure malalties gastrointestinals amb inflamació, aquestes poden ser un factor de risc per càncer, per exemple. L'indicador 3.4.2 "Taxa de mortalitat de suïcidi" també seria adient, tenint en compte l'acció de la vitamina D al cervell, i la relació de la SII amb la salut mental.

Review

Perspectives actuals sobre la Vitamina D en la millora de la SII: Possibles mecanismes d'acció i evidència en l'ús de la suplementació

Georgina Ferrer-Sánchez ¹

¹ Universitat de Barcelona, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Departament de Nutrició Ciències de l'Alimentació i Gastronomia

Resum: Els trastorns gastrointestinals mostren una elevada prevalença de deficiència de Vitamina D (VD), que es presenta com un potencial nutrient per la millora de la salut intestinal. La Síndrome de l'Intestí Irritable (SII) és un trastorn funcional intestinal que afecta a la qualitat de vida, provocant dolor, inflor abdominal, hàbits deposicionals irregulars i simptomatologia ansiosa-depressiva. Aquest article pretén descriure el mecanisme fisiològic de la VD en la SII, i avaluar l'efectivitat de la suplementació. S'han realitzat cerques en bases de dades com Pubmed (Medline), Web of Science, Scopus i Google Scholar, incloent-hi assajos in vitro, en animals i humans, Randomized Clinical Trials (RCTs) i metaanàlisis. La VD podria millorar la qualitat de vida dels pacients mantenint la integritat de l'epiteli intestinal, exercint un efecte antiinflamatori i immunomodulador, fomentant l'equilibri de la microbiota i garantint un estat neuropsiquiàtric beneficiós. Tot i la deficiència de VD que presenten la majoria de pacients amb SII, falten estudis per establir-ne la relació causa-efecte. De moment, no existeixen resultats significatius sobre el benefici de suplementació de VD, per millorar la simptomatologia i qualitat de vida dels pacients amb SII. No està clar si la deficiència de VD és la causa o el resultat de la SII.

Paraules clau: Vitamina D (VD), Síndrome de l'Intestí Irritable (SII), immunomodulació, microbiota, permeabilitat intestinal, eix intestí-cervell, suplementació, qualitat de vida.

1. Introducció

Els trastorns funcionals del tracte digestiu, especialment la Síndrome de l'Intestí Irritable (SII), són malalties molt habituals que provoquen un deteriorament en la qualitat de vida i constitueixen una raó freqüent de consulta tant a l'Atenció Primària com a consultes especialitzades. La SII forma part dels trastorns funcionals intestinals (TFI): estrenyiment funcional (EF), diarrea funcional (DrF), distensió/inflamació abdominal funcional (D/HAF) i Síndrome de l'Intestí Irritable (SII). La SII és una condició crònica definida com una alteració intestinal recidivant que cursa amb dolor abdominal, variació en la motilitat i hàbits intestinals, gas, distensió i inflamació abdominal[1]. La patogènia de la SII és poc coneguda i estudiada, l'evidència suggereix que nombrosos factors com la hipersensibilitat visceral, l'alteració de la motilitat del tracte gastrointestinal (TGI), el sobrecreixement bacterià, les intoleràncies alimentàries, les anomalies de l'eix intestí-cervell i altres factors genètics i psicològics influenciats per l'estil de vida podrien estar-hi implicats[1]. S'ha descobert recentment que la inflamació de baix grau i l'activació immunitària[2] podria desenvolupar un paper fonamental en el mal funcionament intestinal, així com en l'aparició de símptomes gastrointestinals (GI) en pacients amb SII[3]. La SII és un trastorn funcional intestinal (TFI), i com a tal, no es pot explicar la seva causa per alteracions morfològiques, metabòliques o neurològiques detectades mitjançant tècniques diagnòstiques actuals[4], parlem, doncs, d'un diagnòstic d'exclusió. Al llarg dels anys s'han anat definint diversos criteris diagnòstics: Criteris de Manning (1978), Criteris de Kruis (1984), Criteris de Roma I (1990), II (1999), III (2006) i IV (2016).

Citation:

Academic Editor:

Received: 20 Gener 2024

Revised:

Accepted:

Published:



Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open-access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

La pràctica clínica actual demostra que la SII és encara força infradiagnosticada ja que el quadre simptomatològic, és similar al de la colitis crònica. Això explica la similitud de la base fisiopatològica de la SII amb les MIIs (Malalties Inflamatòries Intestinals) que també cursen típicament amb un patró inflamatori. Els criteris Roma IV són els únics acceptats actualment per les agències reguladores, per la gran majoria d'investigadors, i per les companyies farmacèutiques, i els utilitzats actualment per el diagnòstic clínic. Els criteris Roma IV estableixen que el dolor abdominal ha de ser recurrent almenys 1 dia a la setmana i que ha de complir dues o més de les següents característiques: 1. Associat a la defecació, 2. Relacionat amb un canvi en la freqüència de les deposicions, 3. Associat a un canvi en la consistència de les deposicions[4,5]. La SII es pot dividir en 3 subtipus: 1. SII amb diarrea predominant (SII-D), 2. SII amb estrenyiment predominant (SII-E), 3. SII mixt o indeterminat (Taula 1). Els subtipus de SII es determinen avaluant la consistència de les deposicions, en absència de tractament amb laxants i/o antidiarreics, tal i com ho estableix l'escala de Bristol[6] (Figura 1).

Taula 1. Subtipus de SII segons els criteris Roma IV

SII-E	SII-D	SII mixt o indeterminat	Hàbit deposicional no classificable
>25% deposicions tipus 1 o 2	>25% deposicions tipus 6 o 7	>25% deposicions tipus 1 o 2 i tipus 6 o 7	<25% de les dues

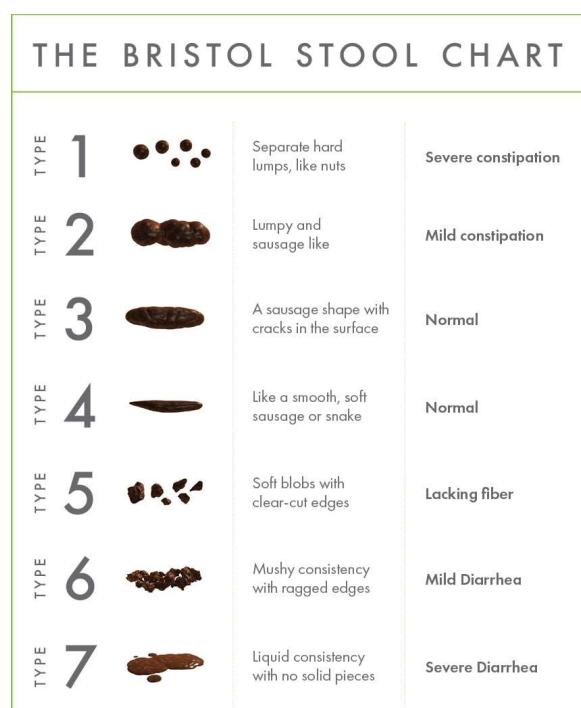


Figura 1. Edward F. Escala de Bristol [Imatge]. 2018.

Disponible a: <https://explore.globalhealing.com/the-bristol-stool-scale/>

Per avaluar i classificar els pacients amb SII segons la gravetat de la simptomatologia presentada s'utilitza el qüestionari IBS-SSS (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System), el qual també pot servir com a guia per al tractament[7]. La SII és més freqüent entre els 20 i els 40 anys i amb un predomini del gènere femení important[8]. La prevalença global de la SII s'estima entre 3-8%, tenint en compte els criteris Roma IV que es consideren més restrictius en comparació amb els anteriors[9]. En altres fonts s'ha arribat a estimar una prevalença de fins al 10-22%[10], tot i que els estudis epidemiològics indiquen una elevada variabilitat segons el país, els criteris diagnòstics aplicats, i la metodologia dels estudis en qüestió.

No existeix cap tractament definitiu per la SII, més enllà del control de la simptomatologia enfocat en la millora de la qualitat de vida i el benestar psico-emocional del pacient. El tractament mèdic convencional es basa en la regulació de la motilitat intestinal, i el control del dolor i hipersensibilitat visceral mitjançant farmacoteràpia.

Els més utilitzats en la pràctica clínica habitual són els antiespasmòdics, però també s'utilitzen antidiarreics com la Loperamida, antibiòtics com la Rifaximina, antidepressius tricíclics, Inhibidors de la Recaptació de la Serotonina (INRS), antagonistes de la 5-HT (5-hidroxitriptamina) o la Linaclotida per a SII-E. Actualment sorgeixen noves vies d'intervenció nutricional com la millora de la microbiota intestinal, la dieta baixa en FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols)[11], que s'ha demostrat més efectiva que l'ús de medicació antiespasmòdica[12], o el tractament psico-terapèutic.

La VD ha adquirit un reconeixement significatiu pel seu paper essencial en la resorció òssia i l'homeòstasi del calci[13], així com en la regulació de l'estat d'ànim, mostrant una influència rellevant en la depressió[14]. Recentment, s'està explorant la seva acció antiinflamatòria en diversos òrgans diana que alberguen receptors VDR (Vitamin D Receptors), i es planteja com un immunonutrient preventiu per a nombroses

malalties cròniques no transmissibles[15], amb una possible acció en processos infecciosos del tracte respiratori[16].

Una quantitat substancial d'aquests receptors podrien localitzar-se als enteròcits, on podrien exercir una funció altament beneficiosa per a l'homeòstasi intestinal, influint en el patró clínic de la SII. Així doncs, els objectius d'aquesta revisió són proposar un mecanisme d'acció mitjançant el qual la VD podria millorar la SII, i revisar l'evidència científica més actual sobre l'efectivitat de l'ús de la suplementació de VD en la millora de la simptomatologia de la SII.

2. Material i Mètodes

Per abordar aquests objectius es va realitzar una cerca exhaustiva de la literatura científica, per a cada objectiu plantejat, en bases de dades reconegudes, incloent-hi Pubmed (Medline), Web of Science, Scopus i Google Scholar. Es van utilitzar operadors booleans (AND, NOT, OR) i termes clau, com "Vitamin D", "Cholecalciferol", "25(OH)D3", "Irritable Bowel Syndrome", "microbiome", "IBS", "bowel inflammation", "gut", "colitis", "permeability", i "supplementation". Es van dur a terme dues cerques: una per a la revisió dels mecanismes d'acció, i una sobre l'última evidència envers la suplementació. La recerca dels mecanismes, es va acotar en els últims 5 anys i es van incloure revisions, assajos clínics en humans (aleatoritzats i no aleatoritzats), assajos cel·lulars *in vitro*, estudis en animals, i estudis retrospectius de casos i controls. Per a la recerca de l'evidència en la suplementació es van incloure revisions sistemàtiques, amb i sense metaanàlisi, i RCTs (Randomized Clinical Trials) de doble cec controlats amb placebo, la majoria d'ells inclosos ja en els metaanàlisis i revisions sistemàtiques, els quals també han servit per a revisar l'evidència existent sobre la hipotètica relació de la VD amb la SII. Els criteris d'inclusió comprenen: homes i dones entre 18 i 75 anys amb IMC entre 18 – 30 kg/m², i SII-D, SII-E o SII mixt confirmats per criteris Rome III o Rome IV. En termes generals, els criteris d'exclusió van ser: SII pediàtric o en l'adolescència, lactància, embaràs, diabetis, obesitat, HTA, celiaquia, ús de suplementació que no fos l'administrada en els assajos, antibioticoteràpia, ús d'antiinflamatoris, càncer, cirurgia GI o altres afeccions orgàniques del TGI. Per a la classificació i categorització dels principals estudis revisats s'han construït taules amb el programa Excel, que posteriorment s'han analitzat per fer-ne la discussió.

3. Resultats

La majoria de resultats d'aquest estudi s'estableixen en base a estudis específics per a la SII, però donat el patró inflamatori intestinal que es produeix en aquesta patologia, s'han inclòs alguns estudis que avaluaven el mecanisme fisiopatològic de les MIIs, ja que s'ha identificat una activació de la resposta adaptativa del sistema immunitari en la SII, que en estudis posteriors s'ha evidenciat que és similar a la resposta immunitària en la Malaltia de Chron (MC) i la Colitis Ulcerosa (CU). Aquest aspecte es detalla en paràgrafs posteriors.

3.1. Deficiència de VD en la SII

L'any 2016 l'EFSA va establir un valor objectiu de concentració plasmàtica de 25(OH)D₃ de 20 ng/mL per a tots els grups poblacionals[17], que es considera que s'assoleix amb una AI (Adequate Intake) de 15µg/dia (600 UI/dia) en població adulta sana (18 – 70 anys); coincidint amb les RDA (Recommended Dietary Allowances) establertes el 2010 a la Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (IOM) i les establertes per la Endocrine Society[18]. Els estàndards reconeguts a nivell internacional per als nivells de 25(OH)D₃ en sèrum estableixen que menys de 20 ng/mL indica deficiència, entre 20 i 30 ng/mL indica insuficiència, i 30 ng/mL o més indica suficiència de VD[19]. A la revisió de la literatura s'han identificat múltiples estudis que correlacionen el dèficit de 25(OH)D₃ amb la prevalença de SII. Williams C et al.[20], en un estudi aleatoritzat de doble cec controlat amb placebo que considerava tots els subtipus de SII, va estimar que un 60% de la població estudiada (N=135) presentava insuficiència o deficiència de VD en l'inici de l'estudi. Totes les revisions sistemàtiques que s'han considerat en aquesta revisió i que van avaluar la concentració plasmàtica de 25(OH)D₃ en pacients amb SII van detectar nivells per sota dels valors recomanats (deficiència o insuficiència). Un metaanàlisis realitzat aquest 2023[21], que va incloure 12 RCTs i una àmplia

població de diferents zones geogràfiques, va concloure que la deficiència de VD és un factor de risc per al desenvolupament de SII (RR=1,76).

3.2. Immunomodulació i acció antiinflamatòria de la Vitamina D

S'ha demostrat l'expressió del VDR (Vitamin D Receptor) i de l'enzim CYB27B1 o 1- α -hidroxilasa, convertidor de 25(OH)D₃ a la seva forma activa 1,25(OH)₂D₃, en múltiples tipus cel·lulars a més de al ronyó i als ossos: en cèl·lules intestinals, pancreàtiques, plaquetes[22], a l'endoteli vascular[23] i en cèl·lules del sistema immunitari intestinal com les cèl·lules Paneth. En models animals, la disminució de VDR colònics s'ha associat a un augment de l'expressió de CYB27B1[24], amb l'objectiu de reduir la inflamació i incidir en la millora de la senyalització efectuada per el VDR.

El VDR és un receptor citoplasmàtic activat per la forma activa de la VD (1,25(OH)₂D₃), que en unir-se al receptor RxR (Receptor x Retinoid), prèviament activat per la Vitamina A, forma un heterodímer actiu que actua com a factor de transcripció. Com a factor de transcripció, s'uneix als VDRE (Vitamin D Response Element) dels seus gens diana i desencadena cascades de senyalització cel·lular que redueixen la resposta inflamatòria, disminuint la síntesi de citoquines (CK) proinflamatòries (IL-6, IFN- γ , TNF- α)[10,25], entre d'altres accions. Altres gens que codifiquen per a IL-2, IL-10, IL-12B (citoquines antiinflamatòries) són, també, gens diana del VDR[26]. Entre els gens diana del VDR també s'han identificat gens productors d'AMPs (Antimicrobial Peptides) com són els dedicats a la síntesi de β -defensina i de catelicidina[24].

Sembla ser, per tant, que la VD té un paper important tant en la resposta immunitària innata com en la immunitat adaptativa o resposta específica del SI.

3.2.1. Influència de la Vitamina D en la immunitat innata

La immunitat innata es basa en una resposta bàsica i no específica del sistema immunitari, com les barreres físiques, que constitueixen les mucoses o altres teixits epitelials, i les cèl·lules fagocítiques com els macròfags i alguns limfòcits que participen, també, en la resposta inflamatòria. La VD activa gens d'immunitat innata, induint i regulant l'autofàgia[10], i participa en l'expansió de ILC3 (Lymphoid Tissue-Inducer Cells of Type 3), sintetitzant IL-22, que té un paper clau en la protecció i regeneració del teixit epitelial intestinal, regulant la síntesi de proteïnes de la unió estreta[10].

S'ha observat que la VD regula la formació de proteïnes de la unió estreta com les Claudines, Ocludines i Catenines[25], disminuint la permeabilitat intestinal, que s'ha vist alterada en la SII[27].

El sistema transcripcional del receptor VDR activat (V/VDR) també redueix l'activitat del NF- κ B (Nuclear Factor κ B) incrementant l'expressió del seu inhibidor I κ B α (Inhibitor of nuclear factor κ B), disminuint així la cascada de senyals proinflamatòries que s'han mencionat anteriorment[25]. En macròfags s'ha detectat un increment en la síntesi de IL-10 i una disminució de TNF- α [10], demostrant una altre vegada l'acció de la VD en la reducció de l'ambient proinflamatori a l'intestí.

Un RCT de doble cec, controlat amb placebo, realitzat en dones Iranianes amb SII, va trobar que la co-suplementació d'isoflavones de soja i VD durant 6 setmanes, va reduir significativament els nivells de TNF- α i l'activitat de NF- κ B, així com l'activitat de la Proteasa Serina en comparació amb els grups control, indicant una millora de la inflamació i de la permeabilitat intestinal[28]. A més, es va demostrar un efecte superior amb la co-administració de la suplementació. En aquest mateix estudi es va mesurar la TAC (Total Antioxidant Capacity) en plasma i no es va observar cap diferència en els seus nivells al final de la intervenció. Les especificitats relatives al disseny d'aquest estudi es presenten en seccions posteriors (Taula 2).

Un assaig clínic recent va avaluar la relació entre nivells deficients de VD, l'alteració de diversos marcadors sanguinis, urinaris i fecals de permeabilitat intestinal (Zonulina, ratio La/Ma), la disbiosi intestinal (lipopolisacàrids, indicans i escatol en orina), la inflamació (IL-6 i IL-8), i l'alteració de la simptomatologia gastrointestinal en pacients amb SII-D[29]. En aquesta estudi van classificar els pacients en "deficiència de VD" i "nivells normals de VD", i se'ls va sotmetre a una intervenció dietètica baixa en FODMAP durant un període de temps relativament llarg. L'estudi va constatar un augment de VD plasmàtica del 28% després de la intervenció amb la dieta baixa en FODMAP. Es va detectar una correlació negativa entre les concentracions de VD en sèrum, la puntuació de la simptomatologia GI, i ambdós marcadors de permeabilitat intestinal. No es va detectar cap diferència significativa en la inflamació, ni abans ni després de la intervenció. Al final de l'estudi es va constatar una pitjor

simptomatologia i grau de permeabilitat intestinal en el grup amb deficiència de VD (< 20 ng/mL), millorant després de la intervenció, en augmentar els nivells de VD.

3.2.2. La participació de la VD en la resposta immunitària adaptativa

La VD influeix en la resposta immunitària adaptativa en la SII a través de diversos mecanismes que afecten a la diferenciació, maduració i funció de les cèl·lules immunitàries[30]. El V/VDR es troba present en diverses cèl·lules del SI adaptatiu, com els limfòcits T i B de la mucosa intestinal. Així mateix, s'ha demostrat l'expressió de l'enzim CYP27B1 en limfòcits T col·laboradors (Th), limfòcits T citotòxics (CTL) i Limfòcits B[30].

S'ha evidenciat que un dèficit de VDR intestinal provoca un increment del grau de colitis, de l'apoptosi cel·lular epitelial, i un augment de la resposta dels limfòcits T col·laboradors (Th1 i Th17)[24]. Contràriament, l'activació de la senyalització del VDR inhibeix els Th1 i Th17, relacionats amb la resposta autoimmunitària, i estimula els limfòcits T reguladors[10], que suprimeixen i modulen les respostes excessives del SI, augmentant la tolerància immunològica. Aquest fet pot ser molt destacable en un context d'inflamació de baix grau i disbiosi intestinal, que és recurrent en la SII[31].

Adicionalment, els investigadors han observat una resposta humoral incrementada a la mucosa intestinal en pacients amb SII[32], i aquesta sobre activació dels limfòcits B s'ha vist associada a simptomatologia característica de la SII, incloent dolor abdominal, canvis en el ritme deposicional i manifestacions clíniques de depressió i ansietat[33].

3.3. Rol de la VD en la microbiota intestinal

El VDR va ser identificat com el primer receptor en modular el microbioma intestinal[34]. En ratolins sotmesos a antibiòticoteràpia, s'ha vist una reducció en l'expressió de CYP27B i un increment de la gravetat de la colitis com a resultat[24], indicant la interacció dinàmica entre la microbiota i la regulació de V/VDR en un ambient pro-inflamatori. Sembla ser que la VD influeix en la homeòstasis bacteriana intestinal a través de diversos mecanismes.

L'estimulació de la síntesi d'AMPs i la intervenció de la VD en el manteniment de la funció barrera de l'epiteli intestinal, podrien disminuir el risc de translocació bacteriana. En absència o menor translocació bacteriana, el grau d'inflamació disminueix, i conseqüentment els símptomes gastrointestinals podrien veure's disminuïts. Una revisió sistemàtica de la microbiota intestinal en pacients amb SII, va determinar un increment de bacteris secretors de LPS (Lipopolisacàrids), potencialment perjudicials (filum *Proteobacteria* i família *Enterobacteriaceae*) en pacients amb SII, en comparació amb el grup control[35]. La VD sembla afectar a l'abundància de certs gèneres bacterians, incrementant la proporció de poblacions beneficioses com *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. L'administració de VD en pacients amb MII, s'ha associat a un increment de bacteris beneficiosos o probiòtics (*Romminococcus*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Lactococcus*, *Coprococcus*, *Bifidobacteria*) i una disminució del gènere *Firmicutes*[36], correlacionat amb la inflamació crònica de baix grau. D'altra banda, se sap que la invasió intestinal de certes espècies de bacteris patògens pot reduir desactivar la senyalització del VDR[26], mentre que pot millorar en presència de Butirat[24]. Al seu pas, els àcids grassos de cadena curta (AGCC) propionat, butirat i acetat també poden tenir acció immunomoduladora, antiinflamatòria, millorar la permeabilitat intestinal i influir en la pròpia composició de la microbiota, mecanismes molt similars als que s'han discutit anteriorment en relació a la VD en la participació de la salut intestinal.

3.4. VD i estat neuropsiquiàtric en la SII

En estudis posteriors, s'ha detectat una possible influència de la VD en el metabolisme de la Serotonina (5-HT) a través de la regulació de l'expressió de la Triptòfan hidroxilasa (TPH). S'han descobert 2 variants d'aquest gen: TPH1 a les cèl·lules enterocromafines, i TPH2 cerebral[37], la transcripció dels quals s'ha determinat que podria estar estimulada per V/VDR[38]. En biòpsies rectals, s'han detectat alteracions de la concentració de 5-HT en la mucosa colònica de pacients amb SII i MII[39]. Un assaig clínic en pacients que presentaven SII-D amb somatització, va relacionar nivells baixos de VD amb nivells incrementats de 5-HT i BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor) i una major puntuació de l'IBS-SSS. La concentració incrementada de 5-HT s'ha vist directament associada amb la motilitat intestinal, els moviments peristàltics, el reflex sensor intestinal i la hipersensibilitat visceral[40]. Símptomes psicològics com l'ansietat, la depressió, la

somatització o l'estrès crònic s'han relacionat amb el desenvolupament i progressió de la SII[2], i la suplementació amb VD ha demostrat la millora de diversos ítems relacionats amb la salut mental en la SII[41].

3.5. Eficàcia de la suplementació amb VD en la SII

En la cerca realitzada dels estudis més recents (2016 – 2022), es van trobar 4 RCTs, 1 revisió que va incloure 4 estudis observacionals i 3 RCTs, 1 revisió sistemàtica realitzada seguint els criteris PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-analyses) i 3 revisions sistemàtiques amb metaanàlisi.

La majoria dels estudis inclosos, avaluen l'eficàcia de la suplementació quantificant la millora de les puntuacions de 2 qüestionaris validats: l'IBS-SSS, i l'IBS-QoL. L'IBS-SSS és un qüestionari validat, amb cinc preguntes que avaluen la gravetat del dolor abdominal, la freqüència de molèsties gastrointestinals, la intensitat de la flatulència, la satisfacció després de defecar i com afecten en conjunt els símptomes de la SII a la vida diària[42]. Es puntua de 0 a 100 per a cada pregunta, i la suma d'aquestes puntuacions dona una puntuació total de gravetat de la SII (de 0 a 500). Les puntuacions indiquen casos lleus (75-175), moderats (175-300) i greus (>300). D'altra banda, l'IBS-QoL[43] és un qüestionari amb 34 preguntes que avalua la qualitat de vida específica per a la malaltia. El qüestionari aborda diverses àrees relacionades amb la SII, com la disfòria, la percepció de la imatge corporal, preocupacions per la salut, qüestions sexuals, comportament social, activitats diàries i relacions personals. Les respostes es puntuen de 0 a 4, i la puntuació total es transforma a una escala de 0-100. A continuació es presenta la taula que inclou les característiques dels RCTs inclosos en aquesta revisió (Taula 2).

Taula 2. Característiques dels RCTs revisats

Estudi	País	Disseny de l'estudi	Criteris d'inclusió	Població estudiada	Dosis VD	Durada (mesos)	Variables mesurades	Resultats
Williams et al., 2021[20]	Regne Unit	RCT ¹ doble cec controlat amb placebo	Rome III o Rome IV TSS ² > 150 SII-D, SII-E, SII-M	N = 135 >18 anys IMC 18 – 30	3.000 UI diari	3	25(OH)D ₃ IBS-SS ³ IBS-QoL ⁴	NS ⁵
Sikaroud i et al., 2020[44]	Iran	RCT doble cec controlat amb placebo	Rome IV TSS 175 - 300 SII-D <10 ng/mL VD	N = 88 18 - 65 anys	50.000 UI setmanal	3	IBS-SS 25(OH)D ₃ CRH ⁶ IL-6	↓IBS-SS ↓IL-6 CRH NS
Jalili et al., 2019[28]	Iran Tehran	RCT doble cec controlat amb placebo	Rome III N/E ⁷	N = 116 18 – 75 anys Dones IMC 18 - 25	50.000 UI quinzenals	1,5	TAC TNF-α NF-kb Proteasa Serina fecal	↓TNF-α ↓NF-κβ ↓Proteasa serina fecal TAC NS
Abbasnezhad et al., 2016[2]	Iran	RCT doble cec controlat amb placebo	Rome III N/E	N = 90	50.000 UI quinzenals	6	Registre mensual de simptomatologia IBS-SSS IBS-QoL	↓IBS-SS ↓IBS-QoL*

¹ RCT (Randomized Clinical Trial), ² TSS (Total Severity Score), ³ IBS-SS (Irritable Bowel Syndrome Severity Score), ⁴ IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life), ⁵ NS (No significatiu), ⁶ CRH (Corticotropin-Releasing-Hormone), ⁷ N/E (No especificat), ↓IBS-SS/↓IBS-QoL: disminució de la puntuació, millora de la simptomatologia/qualitat de vida

Dels 4 RCTs revisats, 3 van avaluar com a resultat o “outcome” la variació de la puntuació de l’IBS-SS (Irritable Bowel Severity Score)[2,20,44]. D’aquests tres, dos dels estudis van informar d’una millora significativa de la puntuació de l’IBS-SS[2,44], mentre que Williams et al.[20], tot i realitzar l’estudi amb una mostra de major grandària (N=135), no va trobar cap diferència significativa ni en l’IBS-SS ni respecte a l’IBS-QoL. Dos dels RCTs van estudiar la diferència en l’IBS-QoL i només un (Abbasnezhad et al.)(2] va reportar una associació inversa entre l’administració de VD i la puntuació de l’IBS-QoL.

Una revisió del 2018[45], va incloure 4 estudis observacionals i 3 RCTs executats al Regne Unit, als Estats Units d’Amèrica i Aràbia Saudí. La revisió va reportar una associació inversa entre la concentració plasmàtica de VD i la simptomatologia característica de la SII, i una aparent millora de la simptomatologia i de la qualitat de vida dels pacients després de l’administració de suplements de VD. Els estudis observacionals van detectar deficiència de VD (entre 14 ng/mL i 21,23 ng/mL), en les diferents zones geogràfiques incloses.

La segona revisió sistemàtica va incloure 10 estudis totals, 6 RCTs controlats amb placebo en pacients amb SII i 4 realitzats en pacients amb MII (MC i CU)[46]. La revisió es va centrar en les variables relacionades amb la salut mental (qualitat de vida específica per a la malaltia, qualitat de vida en general, ansietat i depressió). Addicionalment, es va mesurar la qualitat dels estudis mitjançant l’escala NOS (The Newcastle-Ottawa Scale). Dels 6 RCTs duts a terme en pacients amb SII, 5 van avaluar el resultat mitjançant el qüestionari IBS-QoL. Quatre d’aquests van recolzar l’existència d’una associació estadísticament significativa, sent aquests els estudis amb menor risc de biaix segons l’escala NOS. Només 1 no va trobar millora en la puntuació de l’IBS-QoL. Tot i que aquesta revisió es va centrar en avaluar específicament la salut mental, i no la simptomatologia, ens confirma que la VD pot tenir, també, un efecte indirecte en la qualitat de vida de la SII, al millorar la salut mental, a través dels mecanismes que s’han descrit, i que s’exposen a la discussió.

La metaanàlisi elaborada per Huang et al. l’any 2022[33], va incloure 4 RCTs de doble cec controlats amb placebo amb un total de 335 participants. Els estudis inclosos es van dur a terme amb població iraniana i egípcia, i van durar entre 6 setmanes i 6 mesos. Es van administrar dosis de VD de 2.000 UI diàries, 50.000 UI setmanals o 50.000 UI quinzenals. Van avaluar mitjançant el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development) l’administració de VD versus placebo en la SII utilitzant l’IBS-SSS i IBS-QoL com a resultats. Per l’IBS-SSS van determinar un grau de certesa molt baix, i per l’IBS-QoL baix. L’anàlisi estadística va identificar una millora significativa ($p=0,011$) en les puntuacions de l’IBS-SSS, després de la intervenció. Tot i que van detectar efecte placebo, en observar una millora de la puntuació de l’IBS-SS en el grup control. Per l’IBS-QoL també van detectar una millora significativa.

Tanmateix, Abuelazm et al.[47] va publicar una carta editorial recentment destacant errors metodològics, una estratègia de cerca inadequada i una avaluació i interpretació del sistema GRADE incorrecta. A la carta editorial, en relació amb l’IBS-SSS, s’assenyala una discrepància, en rebaixar 3 dels dominis d’avaluació, i s’assigna una qualificació de qualitat d’evidència molt baixa. En contrast, per a l’IBS-QoL, es rebaixen 4 dels dominis, però la qualitat de l’evidència es classifica com a baixa, indicant que la direcció d’aquestes avaluacions hauria de ser inversa.

Chong et al.[48] va publicar una metaanàlisi l’any 2022, de 8 RCTs desenvolupats al Regne Unit, Iran i Egipte, amb una mostra de N=665. L’equip d’investigació va trobar una millora estadísticament significativa ($p=0,04$) de l’IBS-SS, i una millora en la puntuació de l’IBS-QoL tot i que no estadísticament significativa ($p=0,15$). Concloent que la suplementació de VD podria ser equiparable a una dieta baixa en FODMAP o l’oli de menta per al tractament de la simptomatologia de la SII.

Contràriament a la majoria d’estudis revisats, Bin et al.[21] no va trobar una diferència significativa en la millora de l’IBS-SS, tot i analitzar les dades de 12 RCTs obtenint una mostra de N=1331. Respecte a l’IBS-QoL, sí que es va detectar una millora significativa. Els criteris d’inclusió van ser molt amplis incloent pacients de qualsevol sexe, edat i altres característiques rellevants, excloent només pacients sense patologies digestives orgàniques.

associat a símptomes característics de disfunció intestinal, similars a la situació existent en la SII, particularment en el subtipus SII-D[50]. Aquest cicle inflamatori (Figura 1), també podria explicar la malabsorció de greixos en la SII. La VD com a esteroide liposoluble, requereix l'acció de les sals biliars i aquest fet podria explicar l'alta prevalença de dèficit o insuficiència de VD en pacients amb SII[51]. Concentracions de VD per sota del rang considerat suficient també podrien predisposar al desenvolupament de la SII, com s'ha exposat en nombrosos assajos amb suplementació de VD en la SII.

Malgrat això, sembla que la VD podria tenir un rol potencial revertint aquest cicle patogènic de la SII, ja que presenta diverses vies d'acció en la regulació de tots els mecanismes fisiopatològics involucrats en el desenvolupament de la SII. Estimulant el creixement i diversitat de bacteris associats amb la reducció de la inflamació (*Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) i reduint els bacteris patogènics gramnegatius[36]. En estudis posteriors es va associar la VD tant respecte als nivells sanguinis com en l'administració de suplementació, amb una major diversitat del microbioma intestinal[52], que podria afavorir la disminució de l'ambient disbiòtic al lumen intestinal, prevenint l'entrada de bacteris patògens i, per tant, reduint la inflamació. La participació de la VD en la regulació de la resposta immune innata i adaptativa pot ser clau en el balanç homeostàtic intestinal. El VDR incrementa la síntesi de proteïnes de les unions intraepiteliales (Catenines, Ocludines, Claudines), estimulando la integritat de l'epiteli intestinal i evitant la translocació bacteriana. L'estimulació de la síntesi d'AMPs també ajudaria a combatre aquesta inflamació combatent bacteris patògens en cas que penetressin l'epiteli intestinal. L'equilibri microbiòtic, mitjançant la síntesi de Butirat, conjuntament amb la suficiència de VD, podria tenir un efecte sinèrgic estimulando l'expressió del factor de transcripció VDR. A més la VD sembla tenir en paper en el manteniment dels nivells plasmàtics de neurotrofines com la VD i el BDNF[27]. Específicament tindria una acció prometedora gràcies al seu paper en la relació amb la producció de 5-HT, tant a nivell intestinal, regulant la variant de l'enzim TPH-1, com a nivell cerebral regulant la variant TPH-2. El 95% de la 5-HT es produeix a les cèl·lules enterocromafines[40,53], la regulació de la concentració intestinal de 5-HT mitjançant la VD podria ser una alternativa al tractament convencional de la SII amb fàrmacs antagonistes de 5-HT o INRS[54]. Aquest rol de la VD, també és consistent amb nombrosos estudis que han senyalat una implicació de la VD en la depressió o en altres símptomes relacionats amb la regulació com podrien ser l'ansietat o l'estrés, típicament presents en la SII[55].

Aquest mecanisme és consistent amb assajos amb suplementació de VD que avaluen marcadors d'inflamació, de permeabilitat intestinal, de disbiosi i de salut mental[27,28,44]. Però sembla no existir cap consens en la comunitat científica respecte a l'eficàcia de la suplementació de VD ni en la millora de la simptomatologia, ni en la millora de la qualitat de vida. Tanmateix, la baixa quantitat de RCTs realitzats per avaluar l'efecte de la VD en la SII, continua mostrant resultats contradictoris[2,20,44,56], passant el mateix en aquesta revisió (Taula 2 i Taula 3). Conseqüentment, els resultats de les metaanàlisis publicades fins ara no són concordants, ni per la millora de la simptomatologia (IBS-SS) ni per la millora de la qualitat de vida (IBS-QoL) com es veu reflectit als resultats i a la Taula 3.

Taula 3. Comparació dels resultats de les metaanàlisis en la millora de la puntuació de l'IBS-SS i l'IBS-QoL

Metaanàlisi	Millora/disminució de la puntuació IBS-SS ¹	Millora/disminució de la puntuació IBS-QoL ²
Bin et al., 2022[21]	No significatius	Sí significatius
Chong et al., 2022[48]	Sí significatius	No significatius
Huang et al., 2022[33]	Sí significatius	Sí significatius

¹ IBS-SS – Irritable Bowel Syndrome Severity Score, ² IBS-QoL – Irritable Bowel Syndrome Quality of Life

La controvèrsia entre aquests resultats es pot explicar a través de múltiples variables. Diversos estudis han demostrat que els pacients diagnosticats mitjançant els Criteris Rome IV tendeixen a registrar puntuacions de l'IBS-SSS superiors i pitjor qualitat de vida, en comparació a pacients diagnosticats amb Criteris Rome

III[57,58]. Això dificulta la comparació dels estudis existents que avaluen la suplementació de VD en la SII, ja que cadascun utilitza diferents criteris diagnòstics (Taula 2). La variabilitat metodològica observada entre els estudis inclosos en la revisió, i la falta d'uniformitat en les dosis, forma d'administració i durada del tractament entre els assajos també dificulta la capacitat d'elaborar metaanàlisis de qualitat i poder generalitzar els resultats. L'heterogeneïtat, tant en la mida de la mostra com en l'origen geogràfic també impedeix inferir resultats estadísticament significatius. Gran part de les poblacions estudiades en els assajos aleatoritzats existents són de l'Orient Mitjà i la localització geogràfica de la població és un factor clau en la regulació dels nivells plasmàtics de VD, en variar la capacitat de síntesi endògena segons característiques ètniques i segons la latitud de cada país.

Diverses variacions en factors interindividuals podrien influir en la reducció de la simptomatologia, o en la percepció de la qualitat de vida, alterant la concentració plasmàtica de VD i, en conseqüència, els resultats específics d'aquests estudis. Alguns d'aquests factors podrien incloure l'exposició solar, els hàbits dietètics o esportius, restriccions alimentàries amb l'objectiu de reduir la simptomatologia, l'estat emocional o la simptomatologia psicològica, que, quan hi ha somatització, sembla potenciar els símptomes[27]. Per contrarestar aquests factors, s'haurien de controlar aquests factors en els futurs assajos clínics d'aquesta línia de recerca. A més, s'ha evidenciat una taxa de resposta al placebo força elevada (20-40%)[33], possiblement promoguda pel desig i expectativa dels pacients de rebre una teràpia efectiva.

En la majoria de les publicacions revisades respecte a l'evidència existent de l'efectivitat de la suplementació no es mencionen dades de seguretat respecte a l'administració del principi actiu. Tot i que la VD és una de les vitamines que presenta una toxicitat més baixa, la literatura científica més recent exposa que l'administració d'un bolus majors que 50.000 UI podria estar relacionada amb un risc incrementat de fractures[59]. En augmentar l'absorció de Ca^{2+} als enteròcits, un excés de VD pot provocar hipercalcèmia i hipercalcúria, suposadament per l'increment de la taxa de resorció òssia[60], que predisposaria a un major nombre de fractures en adults grans. En casos extrems la toxicitat de la VD pot provocar insuficiència renal i calcificació de teixits tous que podria facilitar l'aparició de disfuncions cardiovasculars greus[61]. No obstant molts administrin bolus de 50.000 UI setmanalment o quinzenalment (Taula 1), que posaria en risc la població d'estudi. El límit de tolerància i seguretat o Tolerable Upper Intake Level (UL) de la VD s'ha establert en 4.000 UI diàries[62]. En aquests RCTs no s'especifiquen dades sobre el control de la toxicitat de la VD, i tot i superar en alguns casos l'UL, no es van reportar esdeveniments o reaccions adverses a l'administració de VD.

La forma d'administració dels suplementes és un altre punt important que es menciona vagament en els estudis revisats referents a la suplementació. La biodisponibilitat de la VD pot variar segons la forma d'administració i composició del suplement[63,64], la ingesta alimentària de VD o la interacció amb altres nutrients. En el context de la SII, que pot cursar amb malabsorció, és difícil avaluar la biodisponibilitat real de la VD, i no s'han trobat estudis al respecte. Pocs dels estudis existents tenen en compte aquests factors i no estableixen mesures profilàctiques que podrien ser eficaces per corregir aquest biaix.

El que sí que podem concloure amb aquesta revisió és que la deficiència de VD està àmpliament distribuïda en els pacients amb SII, tot i que això no difereix de l'existència d'hipovitaminosis D en la població mundial[65]. Encara no és possible definir una relació causal, a causa de la manca d'estudis quantitius que permetin realitzar metaanàlisis d'alta qualitat. Amb l'evidència actual sembla difícil determinar si la VD és la causa de la SII, o és la SII la que causa la deficiència de VD. Basant-nos en la informació recopilada en aquest article, sembla ser una direcció bidireccional i difícil d'abordar.

A causa de les nombroses implicacions de VD/VDR i la prevalença de dèficit de VD en la població amb SII, queda demostrat que el monitoratge dels nivells sèrics de $25(\text{OH})\text{D}_3$ hauria de ser un procediment regular en la pràctica clínica; especialment útil en el pacient amb SII o amb factors de risc associats com l'ansietat, la depressió, l'estrès crònic, la permeabilitat intestinal o l'alteració de la microbiota. Queda clar que la principal intervenció dietètica hauria de ser la reposició dels nivells plasmàtics de la VD, tant per la possible millora de la simptomatologia com per raons de salut en general. És essencial individualitzar el tractament, considerant acuradament els riscos associats amb la suplementació i el possible excés de VD. S'ha de tenir present que, en casos específics, la restauració del dèficit de VD podria aconseguir-se simplement amb un canvi en el patró alimentari. En pacients amb SII, es poden donar certes restriccions alimentàries considerables, motivades per la por a l'aparició de símptomes, així com malabsorció intestinal. Aquest fet pot

contribuir tant al dèficit de VD com al d'altres vitamines especialment rellevants. Per exemple, la vitamina A requereix atenció especial, ja que com s'ha exposat, l'activació del receptor VDR està condicionada per la prèvia activació del R α R[66]. Els nombrosos efectes fisiològics de la VD es poden veure disminuïts per aquesta qüestió. D'altra banda, és essencial potenciar la síntesi endògena, a través de l'exposició solar i fomentar l'activitat física a l'exterior, que també milloraria l'estat cerebral, influint indirectament en la millora de la funció intestinal, a través de l'eix intestí cervell.

Una altra de les troballes a destacar d'aquesta revisió, són els diferents biomarcadors identificats, per a la detecció de la inflamació (CK i factors de transcripció), de la permeabilitat intestinal (Zonulina fecal, Proteasa serina fecal, ratio La/Ma en orina) o de disbiosi intestinal (indicans, escatol) en la SII. L'ús de la metabolòmica en l'estudi de la permeabilitat intestinal alterada, o de la disbiosi intestinal, promet identificar nous biomarcadors que podrien ser útils per a la identificació d'aquests possibles factors de risc en pacients amb SII[67]. Tenint en compte els recents avenços científics en l'àmbit de la metabolòmica i la macrobiòtica, es podria fins i tot plantejar l'opció de crear una escala per avaluar el grau d'alteració intestinal i individualitzar així el tractament nutricional per al pacient amb SII, valorant el consum total i nivells de VD, l'administració de probiòtics, de fibra soluble i d'altres nutrients antiinflamatoris. En la SII es poden realitzar múltiples intervencions nutricionals, que segons el mecanisme descrit en aquesta revisió, potenciarien el rol de la VD en el manteniment de la salut intestinal.

La principal limitació d'aquesta revisió és la falta de literatura científica que abordi la influència de la VD en la SII. A més, la poca uniformitat entre els assajos clínics que avaluen l'eficàcia de la suplementació dificulta poder extreure resultats concloents.

Es necessiten més RCTs, elaborats amb més uniformitat respecte el disseny de l'estudi. Amb mostres de grandària més elevada, que incloguin només un subtipus de la SII, ja que les seves respectives presentacions clíniques difereixen molt i, probablement, els mecanismes fisiològics també. Es requereixen dosis de quantitats uniformes i coherents amb les recomanacions d'administració de suplementació de VD. Els futurs estudis haurien de detectar i controlar factors rellevants que puguin alterar els resultats, com separar les cohorts prèviament a la intervenció, ja que els participants amb deficiència de VD podrien percebre la qualitat de vida de forma diferent als no deficients en VD i la simptomatologia podria ser diferent, a causa de les múltiples vies en les quals participa la VD, tant en la salut en general com en la SII.

5. Conclusions

Aquesta revisió suggereix que la vitamina D podria millorar la disfunció de la mucosa intestinal, provocada per la permeabilitat intestinal, la disbiosi i la inflamació crònica, factors que semblen ser causants de la SII. La deficiència de VD és més prevalent en pacients amb SII que en pacients sans. Amb l'evidència actual no es pot assegurar que la suplementació de VD tingui un efecte en la reducció de la simptomatologia, ni en la millora de la qualitat de vida dels pacients amb SII.

Contribució dels autors: GFS ha estat la responsable de la recerca bibliogràfica, de la redacció del manuscrit i de l'elaboració de la Figura 2.

Finançament: Per realitzar aquest estudi no s'ha comptat amb finançament.

Revisió institucional del protocol: No aplica.

Agraïments: L'autora agraeix el suport tutorial i familiar per el recolzament proporcionat.

Conflictes d'interès: L'autora declara que no hi ha conflictes d'interès.

Abreviacions

25(OH)D ₃	25-hidroxivitamina D ₃ , Calcidiol, Calcifediol
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihidroxivitamina D ₃ , Calcitriol, Colecalciferol
5-HT	5-hidroxitriptamina, serotonina
AMPs	Antimicrobial Peptides, pèptids antimicrobians

BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor, factor neurotròfic derivat del cervell
CK	Citoquines
CRH	Corticotropin Releasing Hormone, hormona alliberadora de corticotropina
CTL	Limfòcits T Citotòxics
CU	Colitis Ulcerosa
CYB27B1	1- α -hidroxilasa
FODMAP	Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols
IBS-QoL	Irritable Bowel Syndrome Quality of Life
IBS-SS	Irritable Bowel Syndrome Severity Score
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome Severity Score System
IFN- γ	Interferó Gamma
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12B	Interleucina 12B
IL-17	Interleucina 17
ILC3	Lymphoid Tissue-Inducer Cells of Type 3
I κ B α	Inhibitor α of nuclear factor κ B
LPS	Lipopolisacàrids
NF- κ B	Nuclear Factor κ B, factor de transcripció nuclear κ B
Ratio La/Ma	Ratio Lactulosa/Maltulosa
RxR	Receptor X Retinoide
SII	Síndrome de l'Intestí Irritable
SII-D	SII amb diarrea predominant
SII-E	SII amb estrenyiment predominant
Th1	Limfòcits Thelpers 1
Th17	Limfòcits Thelpers 17
TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral α
TPH	Triptòfan hidroxilasa
TSS	Total Severity Score
UL	Tolerable Upper Intake Level
VD	Vitamina D
VDR	Vitamin D Receptor
V/VDR	Receptor VDR activat
VDRE	Vitamin D Response Element

Referències

- [1] Barbalho SM, Goulart R de A, Araújo AC, Guiguer ÉL, Bechara MD. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:345–59. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1570137>.
- [2] Abbasnezhad A, Amani R, Hajiani E, Alavinejad P, Cheraghian B, Ghadiri A. 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;28:1533–44. <https://doi.org/10.1111/nmo.12851>.
- [3] Abbasnezhad A, Amani R, Hasanvand A, Rad EY, Alipour M, Saboori S, et al. Association of Serum Vitamin D Concentration With Clinical Symptoms and Quality of Life in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *J Am Coll Nutr* 2019;38:327–33. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1510349>.
- [4] Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (Parte 1 de 2). *Med Fam SEMERGEN* 2017;43:43–56. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2016.06.009>.

-
- [5] Rome IV Criteria. Rome Found n.d. Disponible en línea: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/> (accessed December 21, 2023).
- [6] Parés D, Comas M, Dorcaratto D, Araujo MI, Vial M, Bohle B, et al. Adaptación y validación de las escalas de Bristol a la lengua española por profesionales sanitarios y pacientes. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2009;101:312–6.
- [7] Almansa C, García-Sánchez R, Barceló M, Díaz-Rubio M, Rey E. Translation, cultural adaptation and validation of a Spanish version of the Irritable Bowel Syndrome Severity Score. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:612–8. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082011001200002>.
- [8] Shi S-M, Wen Y-L, Hou H-B, Liu H-X. Effectiveness of vitamin D for irritable bowel syndrome: A protocol for a systematic review of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14723. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014723>.
- [9] Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:908–17. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X).
- [10] Yu X-L, Wu Q-Q, He L-P, Zheng Y-F. Role of in vitamin D in irritable bowel syndrome. *World J Clin Cases* 2023;11:2677–83. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i12.2677>.
- [11] Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2022;71:1117–26. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325214>.
- [12] Carbone F, Houte KV den, Besard L, Tack C, Arts J, Caenepeel P, et al. Diet or medication in primary care patients with IBS: the DOMINO study - a randomised trial supported by the Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE Trials Programme) and the Rome Foundation Research Institute. *Gut* 2022;71:2226–32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325821>.
- [13] Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917789. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789>.
- [14] Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F, Kavyani Z, Ghoreishi Z, Alras KA, et al. Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses. *Pharmacol Res* 2023;187:106605. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106605>.
- [15] Osorio Landa HK, Pérez Díaz I, Laguna Bárcenas SDC, López Navarro JM, Abella Roa MF, Corral Orozco M, et al. Association of serum vitamin D levels with chronic disease and mortality. *Nutr Hosp* 2020;37:335–42. <https://doi.org/10.20960/nh.02512>.
- [16] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
- [17] Dietary reference values for vitamin D | EFSA 2016. Disponible en línea: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4547> (accessed December 3, 2023).
- [18] Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator n.d. <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/10408398.2020.1862753?needAccess=true> (accessed November 1, 2023).
- [19] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1153–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2601>.
- [20] Williams CE, Williams EA, Corfe BM. Vitamin D supplementation in people with IBS has no effect on symptom severity and quality of life: results of a randomised controlled trial. *Eur J Nutr* 2022;61:299–308. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02633-w>.
- [21] Bin Y, Kang L, Lili Y. Vitamin D status in irritable bowel syndrome and the impact of supplementation on symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp* 2022. <https://doi.org/10.20960/nh.04044>.
- [22] Sassi F, Tamone C, D’Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018;10:1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>.

-
- [23] Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol* 2014;5.
- [24] Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci* 2021;22:362. <https://doi.org/10.3390/ijms22010362>.
- [25] Sun J, Zhang Y-G. Vitamin D Receptor Influences Intestinal Barriers in Health and Disease. *Cells Basel Switz* 2022;11:1129-. <https://doi.org/10.3390/cells11071129>.
- [26] Lu R, Wu S, Xia Y, Sun J. The Vitamin D Receptor, Inflammatory Bowel Diseases, and Colon Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2012;8:57–65. <https://doi.org/10.1007/s11888-011-0114-1>.
- [27] Linsalata M, Prospero L, Riezzo G, Orlando A, D’Attoma B, Ignazzi A, et al. Somatization is associated with altered serum levels of vitamin D, serotonin, and brain-derived neurotrophic factor in patients with predominant diarrhea irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2023;35:e14512. <https://doi.org/10.1111/nmo.14512>.
- [28] Jalili M, Vahedi H, Poustchi H, Hekmatdoost A. Soy isoflavones and cholecalciferol reduce inflammation, and gut permeability, without any effect on antioxidant capacity in irritable bowel syndrome: A randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN* 2019;34:50–4. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.09.003>.
- [29] Linsalata M, Riezzo G, Orlando A, D’Attoma B, Prospero L, Tutino V, et al. The Relationship between Low Serum Vitamin D Levels and Altered Intestinal Barrier Function in Patients with IBS Diarrhoea Undergoing a Long-Term Low-FODMAP Diet: Novel Observations from a Clinical Trial. *Nutrients* 2021;13:1011. <https://doi.org/10.3390/nu13031011>.
- [30] Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 2020;12:2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.
- [31] Yuan Y, Wang X, Huang S, Wang H, Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships. *Gut Microbes* n.d.;15:2263209. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2263209>.
- [32] Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2015;64:1379–88. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306236>.
- [33] Huang H, Lu L, Chen Y, Zeng Y, Xu C. The efficacy of vitamin D supplementation for irritable bowel syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Nutr J* 2022;21:24. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00777-x>.
- [34] Wang J, Thingholm LB, Skiecevičienė J, Rausch P, Kummen M, Hov JR, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet* 2016;48:1396–406. <https://doi.org/10.1038/ng.3695>.
- [35] Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019;157:97–108. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>.
- [36] Tangestani H, Boroujeni HK, Djafarian K, Emamat H, Shab-Bidar S. Vitamin D and The Gut Microbiota: a Narrative Literature Review. *Clin Nutr Res* 2021;10:181–91. <https://doi.org/10.7762/cnr.2021.10.3.181>.
- [37] León-Ponte Matilde, Ahern GP, O’Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood* 2006;109:3139–46. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-052787>.
- [38] Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 2015;29:2207–22. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>.
- [39] Yu X-L, Li C-P, He L-P. Vitamin D may alleviate irritable bowel syndrome by modulating serotonin synthesis: a hypothesis based on recent literature. *Front Physiol* 2023;14:1152958. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1152958>.
- [40] Liu N, Sun S, Wang P, Sun Y, Hu Q, Wang X. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *Int J Mol Sci* 2021;22:7931. <https://doi.org/10.3390/ijms22157931>.

- [41] Głąbska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. Vitamin D Supplementation and Mental Health in Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome Patients: A Systematic Review. *Nutrients* 2021;13:3662. <https://doi.org/10.3390/nu13103662>.
- [42] Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395–402. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x>.
- [43] Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, Dicesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: Development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci* 1998;43:400–11. <https://doi.org/10.1023/A:1018831127942>.
- [44] Sikaroudi MK, Mokhtare M, Janani L, Kashani AHF, Masoodi M, Agah S, et al. Vitamin D3 Supplementation in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients: The Effects on Symptoms Improvement, Serum Corticotropin-Releasing Hormone, and Interleukin-6-A Randomized Clinical Trial. *Complement Med Res* 2020;27:302–9. <https://doi.org/10.1159/000506149>.
- [45] Williams CE, Williams EA, Corfe BM. Vitamin D status in irritable bowel syndrome and the impact of supplementation on symptoms: what do we know and what do we need to know? *Eur J Clin Nutr* 2018;72:1358–63. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0064-z>.
- [46] Głąbska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. Vitamin D Supplementation and Mental Health in Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome Patients: A Systematic Review. *Nutrients* 2021;13:3662. <https://doi.org/10.3390/nu13103662>.
- [47] Abuelazm M, Abdelazeem B. The efficacy of vitamin D supplementation for irritable bowel syndrome: narrow scope and GRADE miss-interpretation. *Nutr J* 2023;22:8. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00833-6>.
- [48] Chong RIH, Yaow CYL, Loh CYL, Teoh SE, Masuda Y, Ng WK, et al. Vitamin D supplementation for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:993–1003. <https://doi.org/10.1111/jgh.15852>.
- [49] Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet Lond Engl* 2020;396:1675–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8).
- [50] Odunsi-Shiyanbade ST, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Carlson P, Busciglio IA, et al. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesvelam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010;8:159–65. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.10.020>.
- [51] Khayyat Y, Attar S. Vitamin D Deficiency in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Does it Exist? *Oman Med J* 2015;30:115–8. <https://doi.org/10.5001/omj.2015.25>.
- [52] Matthews SW, Plantinga A, Burr R, Cain KC, Savidge T, Kamp K, et al. Exploring the Role of Vitamin D and the Gut Microbiome: A Cross-Sectional Study of Individuals with Irritable Bowel Syndrome and Healthy Controls. *Biol Res Nurs* 2023;25:436–43. <https://doi.org/10.1177/10998004221150395>.
- [53] Berger M, Gray JA, Roth BL. The Expanded Biology of Serotonin. *Annu Rev Med* 2009;60:355–66. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>.
- [54] Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review | Gastroenterology | JAMA | JAMA Network n.d. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2776885> (accessed January 3, 2024).
- [55] The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis n.d. <https://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm16220> (accessed January 3, 2024).
- [56] Zeid W, Ezzeldeen E, Khattab M, Ahmed S, Abdo M. Effect of Vitamin D3 (Cholecalciferol) Supplementation on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome Attending El-Mahsama Family Practice Center, Ismailia, Egypt: A Randomized Clinical Trial. *Al-Azhar Int Med J* 2020;1:37–42. <https://doi.org/10.21608/aimj.2020.32333.1254>.

-
- [57] Aziz I, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE, Simrén M. How the Change in IBS Criteria From Rome III to Rome IV Impacts on Clinical Characteristics and Key Pathophysiological Factors. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1017–25. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0074-z>.
- [58] Bai T, Xia J, Jiang Y, Cao H, Zhao Y, Zhang L, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1018–25. <https://doi.org/10.1111/jgh.13642>.
- [59] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–22. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>.
- [60] Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis - ScienceDirect n.d. <https://www-sciencedirect-com.sire.ub.edu/science/article/pii/S0140673613616475?via%3Dihub> (accessed December 22, 2023).
- [61] Office of Dietary Supplements - Vitamina D n.d. Disponible en línea: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspañol/> (accessed December 19, 2023).
- [62] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>.
- [63] Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S, Dierkes J. Bioavailability of Vitamin D2 and D3 in Healthy Volunteers, a Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4339–45. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4287>.
- [64] Šimoliūnas E, Rinkūnaitė I, Bukelskienė Ž, Bukelskienė V. Bioavailability of Different Vitamin D Oral Supplements in Laboratory Animal Model. *Medicina (Mex)* 2019;55:265. <https://doi.org/10.3390/medicina55060265>.
- [65] Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr* 2023;10.
- [66] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016;96:365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
- [67] Seethaler B, Basrai M, Neyrinck AM, Nazare J-A, Walter J, Delzenne NM, et al. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021;321:G11–7. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00113.2021>.