Salute è cura del corpo, di anima e spirito
NATUR® PROFESSIONAL

L'EFFICACIA DELL'INTEGRAZIONE DI VITAMINA D SULLA SINDROME DEL COLON IRRITABILE: REVISIONE SISTEMATICA CON META-ANALISI. HUANG ET AL. 2022.
Studio scientifico

The efficacy of vitamin D supplementation for irritable bowel syndrome: a systematic review with meta-analysis.
Hangkai Huang, Linjie Lu, Yishu Chen, Yan Zeng & Chengfu Xu; Nutrition Journal volume 21, Article number: 24 (2022)

Una carenza di vitamina D è comune nei pazienti con sindrome del colon irritabile (IBS). Tuttavia, gli studi sull'integrazione di vitamina D come forma di trattamento hanno portato a risultati non convincenti. Quindi si è resa necessaria una revisione sistematica con meta-analisi per valutare tutte le ricerche a riguardo nella loro totalità. L'analisi ha incluso quattro studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 335 partecipanti. È stato così dimostrato che l'integrazione di vitamina D nei pazienti portava a dei miglioramenti del quadro clinico dell'IBS e della qualità della vita rispetto al gruppo placebo.

ABSTRACT
La sindrome del colon irritabile (IBS) è un disturbo gastrointestinale cronico che coinvolge l'asse intestino-cervello e i trattamenti terapeutici per risolvere l'IBS sono limitati e poco efficaci. La carenza di vitamina D è comunemente osservata nei pazienti con IBS ma singoli studi di integrazione davano risultati non convincenti. Così è stata condotta la presente revisione sistematica con meta-analisi che ha indagato sull'efficacia dell'integrazione di vitamina D nei pazienti con IBS.

METODI
È stata eseguita una ricerca sistematica di pubblicazioni potenzialmente rilevanti su *PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Studies e Web of Science fino a gennaio 2022*. È stata valutata la differenza media pesata (WMD) con intervallo di confidenza al 95% (95% CI) del sistema di punteggio di gravità IBS (IBS-SSS) (ovvero un punteggio medico utilizzato per valutare la gravità della patologia), della qualità della vita IBS (IBS-QoL) e del punteggio totale IBS (IBS-TS) prima e dopo la somministrazione di vitamina D.

RISULTATI

Sono stati condotti quattro studi randomizzati e controllati con placebo che hanno coinvolto 335 partecipanti. Le differenze nel punteggio IBS-SSS tra i pazienti che hanno assunto la vitamina D rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo sono aumentate dopo la somministrazione (WMD: -55,55, IC 95%: da -70,22 a -40,87, I2 = 53,7%, dopo l'intervento; WMD: -3,17, 95 % CI: da -18,15 a 11,81, I2 = 0,0%, prima dell'intervento). I partecipanti che hanno ricevuto l'integrazione di vitamina D hanno mostrato un miglioramento maggiore dell'IBS-SSS dopo la somministrazione di vitamina D rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto il placebo (WMD: -84,21, IC 95%: da -111,38 a -57,05, I2 = 73,2%; WMD: -28,29, IC 95%: - da 49,95 a -6,62, I2 = 46,6%, rispettivamente). Si è assistito anche ad un miglioramento della IBS-QoL nei pazienti che hanno ricevuto la vitamina D rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (WMD: 14,98, IC 95%: da 12,06 a 17,90, I2 = 0,0%; WMD: 6,55, IC 95%: da -2,23 a 15,33, I2 = 82,7%, rispettivamente).Le analisi di sensitività hanno rivelato un effetto instabile su IBS-TS nei partecianti che hanno ricevuto un'integrazione di vitamina D, pertanto è stato deciso di non valutare l'efficacia della vitamina D nell'IBS-TS.

CONCLUSIONI

Questa revisione sistematica con meta-analisi ha dimostrato come una integrazione di vitamina D portasse giovamento nei pazienti affetti da IBS rispetto ai pazienti che erano stati trattati col placebo.

Le concentrazioni dei marcatori sierici appena citati e la composizione corporea dei lottatori professionisti sono state misurate prima e dopo l'assunzione dell'alga spirulina e i risultati sono stati i seguenti:

DESCRIZIONE COMPLETA DELLO STUDIO

La sindrome del colon irritabile (IBS) è un disturbo gastrointestinale cronico che coinvolge l'asse intestino-cervello e si manifesta con dolori addominali, gonfiori e alternanza di periodi con diarrea a periodi di stitichezza e alterata forma delle feci (1).Secondo i criteri di Roma III (criteri diagnostici stabiliti da una commissione internazionale per definire la diagnosi e guidare il trattamento dei disordini funzionali gastrointestinali (FGIDs), come la sindrome dell'intestino irritabile) la prevalenza globale di questa patologia è del 9,2% con una prevalenza regionale che varia dallo 0,4 al 29,2% [2].Quando poi è stato adottato il criterio Roma IV, una versione più restrittiva rispetto ai criteri di Roma III rivista nel 2016 [3], la prevalenza globale di IBS era scesa al 3,8% [2].L'IBS incide negativamente sia sulla qualità della vita che sulla produttività lavorativa delle persone [1].

L'influenza negativa sulla produttività lavorativa è ovviamente correlata alla gravità dei sintomi [5]. Sono state messe a punto diverse terapie per l'IBS proprio in base alla gravità dei sintomi manifestati [6]. La maggior parte delle attuali terapie si concentra su quelli che sono i sintomi più comuni e predominanti [7]. Tuttavia servirebbero trattamenti personalizzati e precisi basati sulle cause fisiopatologiche che portano alla comparsa delll'IBS piuttosto che sui sintomi predominanti [8]. Sono perciò necessari nuovi approcci con trattamenti mirati ai meccanismi che stanno alla base dell'IBS.

La vitamina D è una vitamina liposolubile con proprietà simili a quelle degli ormoni e regola l'omeostasi del calcio e del fosfato [9]. La carenza di vitamina D sta gradualmente diventando un grosso problema sanitario a livello globale, con una prevalenza di soggetti che soffrono di carenza di vitamina D del 28,9% negli Stati Uniti [10] e del 34,2% in Africa [11]. Diversi studi hanno riportato che i pazienti con IBS mostravano una maggiore carenza di vitamina D rispetto ai gruppi di controllo di soggetti sani [12] e tanto maggiore era la gravità dell'IBS tanto maggiore era la carenza di vitamina D [13].
Studi clinici interventistici hanno dimostrato che l'integrazione di vitamina D migliorava la depressione e l'ansia [14, 15], che sono problematiche psicologiche comuni nei pazienti con IBS [1]. Oltre al ruolo tradizionale della vitamina D nelle patologie a carico dell'apparato osteorticolare, gli studi hanno fornito nuove informazioni sul suo effetto antinfiammatorio [16]. Anche l'infiammazione epiteliale intestinale di basso grado gioca un ruolo nella patogenesi dell'IBS [17].
Si rendono necessari nuovi trattamenti efficaci per l'IBS e la vitamina D può giocare un ruolo chiave in quanto agire favorevolmente su diversi aspetti della fisiopatologia dell'IBS. Pertanto è stata eseguito una meta-analisi e una revisione sistematica per esaminare se l'integrazione di vitamina D sia in grado effettivamente di migliorare i sintomi e la qualità della vita nei pazienti con IBS.
È stata eseguita una ricerca sistematica di pubblicazioni potenzialmente rilevanti su *PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Studies e Web of Science fino a gennaio 2022*. Sono stati anche cercati in *ClinicalTrials.gov* articoli idonei e studi non pubblicati. Non sono stati imposti limiti di lingua o di età. Sono stati inclusi studi randomizzati in doppio cieco oppure controllati con placebo, che valutavano l'efficacia dell'integrazione di vitamina D nel trattamento dell'IBS. La dose di vitamina D e la durata del trattamento non sono state pre-specificate. Sono stati esclusi studi duplicati e studi con un numero di soggetti irrilevante. Due ricercatori hanno estrapolato separatamente i dati necessari, inclusi autore, anno di pubblicazione, paese, tipologia dello studio, numero di pazienti in ciascun gruppo, criteri diagnostici di valutazione dell'IBS, forme con sintomi divrsi di IBS, dose di vitamina D, durata del trattamento e le misure di risultato primarie e secondarie. L'esito primario è stato misurato utilizzando il sistema di punteggio IBS-severity (IBS-SSS), che contiene 5 voci con punteggio da 0 a 100 [18]. Punteggi più alti rappresentano sintomi più gravi. Un calo maggiore di 50 è considerato un miglioramento significativo [18]. L'esito secondario è stato misurato utilizzando il questionario IBS-quality of life (IBS-QoL) e IBS-total score (IBS-TS), che danno un punteggio da 0 a 100 [19]. In contrasto con i punteggi IBS-SSS, i punteggi più bassi di IBS-QoL e IBS-TS rappresentano risultati peggiori. Un aumento di 10 punti o più nell'IBS-QoL è stato visto come un miglioramento significativo [20]. Tutti i dati sono stati estrapolati utilizzando analisi intention-to-treat e le discrepanze sono state risolte dopo una attenta discussione.
Il rischio di distorsione (bias) negli studi è stato valutato mediante lo strumento sviluppato dalla Cochrane Collaboration (21). Due ricercatori hanno valutato separatamente i risultati di IBS-SSS, IBS-QoL e IBS-TS utilizzando il Grading of Recommendations Assessment,

Development and Evaluation (GRADE) [22].
Inizialmente sono state identificate 149 pubblicazioni, ne sono state escluse 51 in quanto duplicati e 88 perché non completamente pertinenti con lo scopo di questo studio (ad esempio studi su animali o studi solo osservazionali). Dei 10 articoli rimanenti, 6 studi sono stati esclusi dopo la revisione del testo completo a causa di risultati incompleti o misurazioni non convincenti. Quattro studi sono stati infine inclusi in questa meta-analisi. Complessivamente, 169 partecipanti hanno ricevuto un'integrazione di vitamina D e 166 hanno ricevuto il placebo ed è stata condotta analisi intention-to-treat ovvero un'analisi statistica dei partecipanti a uno studio clinico, basata sul gruppo a cui sono stati inizialmente assegnati, e non sul trattamento infine ricevuto.

DISCUSSIONE
La presente revisione sistematica con meta-analisi ha valutato l'efficacia dell'integrazione di vitamina D nel migliorare il quadro clinico di pazienti affetti da IBS. Sono stati inclusi 4 studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 335 partecipanti ed è stato scoperto che l'integrazione di vitamina D ha contribuito al miglioramento dei sintomi e della qualità della vita nei pazienti con IBS.
Sono state stabilite numerose terapie di prima e di seconda linea per condizioni più o meno gravi di IBS e i trattamenti emergenti si sono rivelati efficaci in studi randomizzati e controllati [6]. La maggior parte di queste terapie si è concentrata sui sintomi più predominanti [7]. Ad esempio, la terapia di prima linea per i pazienti con IBS che manifestano soprattutto costipazione consiste nell'assunzione di lassativi e fibre solubili, e la terapia di seconda linea prevede invece l'assunzione di secretagoghi intestinali e di agonisti della 5-idrossitriptamina.
Le terapie emergenti includono la somministrazione di elobixibat, mizagliflozin e DRAinh-A250 [28]. Per il trattamento dell'IBS sono stati presi in considerazione diversi aspetti su cui agire, tra cui modifiche nella dieta [7], terapie farmacologiche [29] e psicologiche [30], ma è difficile valutare quanti pazienti riescono a trarre beneficio da questi trattamenti e se gli effetti avversi associati sono tollerabili rimane un punto ancora da investigare [28].
Ford et al. [28] sono arrivati alla conclusione che la maggior parte degli studi randomizzati e controllati che hanno valutato l'efficacia di questi trattamenti avevano evidenti limiti. Ad esempio,il farmaco Alosteron, antagonista 5-idrossitriptamina3, sato nell'IBS con predominanza di diarrea grave, è stato utilizzato in modo restrittivo a causa dei suoi effetti collaterali di grave costipazione e colite ischemica [31].
Un altro antagonista della 5-idrossitriptamina3, il Ramosetron, ha causato costipazione più spesso del placebo [28]. Un trattamento personalizzato e preciso per l'IBS dovrebbe concentrarsi sulla fisiopatologia che c'è alla base della malattia piuttosto che sui sintomi predominanti [8]. Pertanto, sono necessari altri approcci con effetti avversi limitati mirati ai meccanismi che ci sono alla base dell'IBS.
Da questo studio di revisione sistematica con meta-analisi è emerso che l'integrazione di vitamina D ha agito favorevolmente sui sintomi e sulla qualità della vita nei pazienti con IBS. L'integrazione di vitamina D può essere una terapia promettente per il trattamento dell'IBS perchè può agire su diversi aspetti che sono alla base dei meccanismi della

malattia. Molti trattamenti di prima linea sono mirati ai sintomi più predominanti dell'IBS, come la loperamide per la diarrea [32, 33], le fibre solubili per la stitichezza [33, 34] e i farmaci antispastici per il dolore addominale [35] che hanno effetti benefici su alcuni sintomi di IBS ma incidono poco su altri sintomi. I sintomi dell'IBS possono cambiare nel tempo [36, 37]. Pertanto, lo sviluppo di una strategia di trattamento più individualizzata e precisa per l'IBS dovrebbe concentrarsi sui meccanismi alla base dell'IBS piuttosto che su i suoi sintomi predominanti [8]. L'integrazione di vitamina D potrebbe essere la chiave per raggiungere questo obiettivo. Le analisi di questo studio hanno meno limitazioni metodologiche rispetto alle analisi precedenti. I criteri di Roma per la diagnosi di IBS sono stati rivisti e passati da I a IV negli ultimi due decenni [38], e gli studi randomizzati e controllati sull'IBS eseguiti durante questo periodo hanno utilizzato diverse versioni dei criteri di Roma [39, 40]. Ad esempio, la maggior parte degli studi randomizzati e controllati sull'alosetron e i primi studi sul ramosetron utilizzavano Roma I o II [39], ma studi successivi su ramosetron utilizzavano Roma III [40]. L'eterogeneità della selezione dei partecipanti in questi studi non può essere ignorata e l'effetto di questa eterogeneità dovrebbe essere preso più seriamente in considerazione [29]. In particolare, la maggior parte dei partecipanti inclusi in questi quattro studi presi in considerazione avevano una carenza o insufficienza di vitamina D . I partecipanti degli studi di Jalili et al. [26] e Khalighi et al. [24] avevano livelli sierici di vitamina D inferiori a 30 ng/mL mentre i partecipanti allo studio di El Amrousy et al. [25] mostravano livelli sierici di vitamina D inferiori a 20 ng/mL. Nello studio condotto da Abbasnezhad et al. [23], le proporzioni dei partecipanti che avevano vitamina D < 20 e < 30 ng/mL nel siero erano rispettivamente del 65,9% e dell'84,1%. Lo studio di Abbasnezhad et al. [23] ha mostrato che gli effetti della vitamina D sul miglioramento di IBS-SSS e IBS-QoL erano più significativi nei partecipanti con insufficienza di vitamina D rispetto ai partecipanti che non mostravano carenza. I pazienti con insufficienza di vitamina D hanno mostrato un miglioramento maggiore sul controllo glicemico dopo l'integrazione di vitamina D rispetto ai pazienti senza carenza [41, 42]. Sono però necessari ulteriori studi per determinare la dose e la durata della terapia con vitamina D adatta a diverse età, razze, sessi e in base ai livelli sierici di vitamina D del soggetto.

Il preciso meccanismo dell'efficacia dell'integrazione di vitamina D nel migliorare l'IBS richiede un ulteriore approfondimento. Una possibile spiegazione è che la vitamina D migliora lo stato infiammatorio e lo stato psicologico-psichiatrico del soggetto. Diversi studi hanno dimostrato che l'infiammazione della mucosa intestinale cronica di basso grado era una parte cruciale nella patogenesi dell'IBS [17].

Un aumento del rilascio di citochine pro-infiammatorie, incluso il fattore di necrosi tumorale-α, le interleuchine-6 e - 1β, è stato riscontrato nelle cellule mononucleate da sangue periferico [46] e vicino alle fibre nervose enteriche nella mucosa intestinale dei pazienti con IBS [47, 48]. I ricercatori hanno anche osservato risposte immunitarie umorali attivate nella circolazione periferica [49] e nella mucosa del tratto del digiuno [50] in pazienti con IBS, caratterizzate da una maggiore proliferazione e attivazione dei linfociti B [50].

Le elevate concentrazioni di citochine e le risposte immunitarie umorali attivate erano positivamente associate alla gravità e alla frequenza del dolore addominale, al cambiamento delle abitudini intestinali [50] e persino alla depressione e all'ansia [46, 51]. L'integrità della barriera epiteliale intestinale è compromessa nei pazienti con IBS

perchè si verificano cambiamenti nelle proteine della giunzione stretta [52]. Tuttavia, studi sperimentali hanno scoperto che la vitamina D contribuiva a mantenere l'integrità della barriera epiteliale intestinale inibendo l'apoptosi delle cellule epiteliali [53] e regolando le proteine della giunzione stretta [54]. La vitamina D ha anche mostrato effetti antinfiammatori sopprimendo le cellule T helper 1 e T helper 17 [55, 56] e sottoregolando la via del recettore dell'interleuchina-23 nelle cellule linfoidi innate [57].
Disturbi psicologici come ansia e depressione, spesso subentrano in soggetti con IBS [58]. Questi disturbi possono essere una conseguenza dell'IBS oppure insorgere prima che il paziente manifesti IBS [59]. Ad esempio, i pazienti con ansia più grave ma senza IBS al basale avevano maggiori probabilità di sviluppare IBS dopo un follow-up di 1 anno [60] e 12 anni [61]. I pazienti con IBS ma senza comorbidità psicologiche al basale avevano un rischio maggiore di sviluppare ansia e depressione [60, 61]. Pazienti con disturbi di ansia e depressione ma senza IBS hanno più possibilità di sviluppare nel tempo l'IBS rispetto a soggetti senza problemi psicologici e pazienti con IBS ma senza disturbi psicologici hanno più probabilità di sviluppare nel tempo ansia e depressione rispetto a soggetti che non manifestano IBS [60, 61].
Pertanto tutto ciò dimostra l'esistenza di una connessione diretta bidirezionale tra il sistema nervoso centrale e il sistema nervoso enterico, denominata appunto asse intestino-cervello [61].
Il sistema nervoso centrale influenza la sensibilità viscerale e la motilità intestinale, che sono strettamente correlate ai sintomi tipici dell'IBS, come il dolore addominale e il cambiamento delle abitudini intestinali. Anche il sistema nervoso centrale riceve feedback dall'intestino inficiando così sulle condizioni psicologiche [61].
Un basso livello sierico di vitamina D è un fattore predittivo significativo di depressione [62] e una integrazione di vitamina D migliora i sintomi di ansia e depressione [14, 15], andando ad agire sulla riduzione dell'elevata concentrazione di Ca^{2+} nei neuroni inibitori [63]. Nel complesso, la vitamina D può esercitare effetti benefici sull'IBS attraverso molteplici meccanismi che sono cruciali per la patogenesi dell'IBS.

CONCLUSIONI

In sintesi, i risultati suggeriscono che l'integrazione di vitamina D migliora efficacemente i sintomi e la qualità della vita nei pazienti con IBS. La vitamina D è un rimedio economico e sicuro e può essere un approccio utile e pratico per il trattamento dell'IBS.

Bibliografia

1.Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol.2020;17:473–86.

2.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.

3.Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders Gastroenterology. 2016;150:1393–407.

5.Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. Am J Gastroenterol. 2018;113:1540–9.

6.Simrén M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15:589–605.

7.Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. Mayo Clin Proc. 2018;93:1858–1872.

8.Camilleri M, Shin A, Busciglio I, Carlson P, Acosta A, Bharucha AE, et al. Validating biomarkers of treatable mechanisms in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:1677–85.

9.Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocr Rev. 2019;40:1109–51.

10.Liu X, Baylin A, Levy PD. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications. Br J Nutr. 2018;119:928–36.

11.Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2020;8:e134–42.

12.Nwosu BU, Maranda L, Candela N. Vitamin D status in pediatric irritable bowel syndrome. PLoS ONE. 2017;12:e0172183.

13.Barbalho SM, Goulart RA, 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.

14.Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. CNS Drugs.2019;33:619–37.

15,Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, Kolahdooz F, Mirzaei H, Zaroudi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019;94:109651.

16.Filgueiras MS, Rocha NP, Novaes JF, Bressan J. Vitamin D status, oxidative stress, and inflammation in children and adolescents: A systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60:660–9

17.Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:133–46.

18.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.

19.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.

20.Drossman D, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamant N, Whitehead WE, et al. Characterization of health related

quality of life (HRQOL) for patients with functional bowel disorder (FBD) and its response to treatment. Am J Gastroenterol. 2007;102:1442–53.

21.Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.

22.Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64:383–94.

23.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.

24.Khalighi Sikaroudi M, Mokhtare M, Janani L, Faghihi Kashani AH, 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.

25.El Amrousy D, Hassan S, El Ashry H, Yousef M, Hodeib H. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. Saudi J Gastroenterol. 2018;24:109–14.

26,Jalili M, Hekmatdoost A, Vahedi H, Poustchi H, Khademi B, Saadi M, et al. Co-Administration of soy isoflavones and Vitamin D in management of irritable bowel disease. PLoS ONE. 2016;11:e0158545.

28.Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. Lancet. 2020;396:1675–88.

29.Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2020;69:74–82.

30.Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2020;69:1441–51.

31.Tennis P, Andrews E, Hickman P, Miller D, Hollis K, Cook S. The relationship between dosing of alosetron and discontinuation patterns reported by patients participating in a follow-up programme. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:317–22.

32.Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). Dig Dis Sci. 1984;29:239–47.

33.Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2014;109 Suppl 1.

34.Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JWM, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. BMJ. 2009;339:b3154.

35.Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EMM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;337:a2313.

36.Engsbro AL, Simren M, Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:350–9.

37.Drossman DA, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamant N, Leserman J, et al. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator. Gastroenterology. 2005;128:580–9.

38. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. J Clin Med. 2017;6:99.

39.Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut. 1999;45 Suppl 2:II43-II47.

40.Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130:1480–91.

41.Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2017;73:67–76.

42.Krul-Poel YHM, Westra S, ten Boekel E, ter Wee MM, van Schoor NM, van Wijland H, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled Trial. Diabetes Care. 2015;38:1420–1426.

46. Liebregts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2007;132:913–20.

47. Mearin F, Perelló A, Balboa A, Perona M, Sans M, Salas A, et al. Pathogenic mechanisms of postinfectious functional gastrointestinal disorders: results 3 years after gastroenteritis. Scand J Gastroenterol. 2009;44:1173–85.

48. Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. Gut. 2003;52:523–6.

49. Ohman L, Lindmark AC, Isaksson S, Posserud I, Strid H, Sjövall H, et al. B-cell activation in patients with irritable bowel syndrome (IBS). Neurogastroenterol Motil. 2009;21:644 – 50,e27.

50. 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.

51. Zhen Y, Chu C, Zhou S, Qi M, Shu R. Imbalance of tumor necrosis factor-α, interleukin-8 and interleukin-10 production evokes barrier dysfunction, severe abdominal symptoms and psychological disorders in patients with irritable bowel syndrome-associated diarrhea. Mol Med Rep. 2015;12:5239–45.

52. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. Am J Gastroenterol. 2011;106:2165–73.

53. He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, et al. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. Endocrinology. 2018;159:967–79.

54. Du J, Chen Y, Shi Y, Liu T, Cao Y, Tang Y, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D Protects Intestinal Epithelial Barrier by Regulating the Myosin Light Chain Kinase Signaling Pathway. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:2495–506.

55. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, Yang L. Vitamin D. and 1,25(OH)2D regulation of T cells. Nutrients. 2015;7:3011–21.

56. Zhang H, Wu H, Liu L, Li H, Shih DQ, Zhang X. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the development of chronic colitis by modulating both T helper (Th)1 and Th17 activation. APMIS. 2015;123:490–501.

57. Konya V, Czarnewski P, Forkel M, Rao A, Kokkinou E, Villablanca EJ, et al. Vitamin D downregulates the IL-23 receptor pathway in human mucosal group 3 innate lymphoid cells. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:279–92.

58. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? Gastroenterology. 2002;122:1140–56.

59. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016;S0016-5085:00218–3.

60. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate

in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44:592–600.

61. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. Gut. 2012;61:1284–90.

62. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2013;202:100–7.

63.Berridge MJ. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. Pharmacol Rev. 2017;69:80–92.