

# İnflamatuar Barsak Hastalıkları ve D Vitamini

## Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D: Review

Sabriye BOLLUK,<sup>a</sup>  
Hilal YILDIRAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.06.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 19.09.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Sabriye BOLLUK  
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sabriyebolluk@hotmail.com

**ÖZET** İnflamatuar barsak hastalıkları (İBH), genetik olarak yatkın bireylerde bozulmuş mukozal yanıtla ilişkili, Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK)'i kapsayan hastalıklardır. Yapılan çalışmalar, İBH olan hastalarda düşük 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) seviyelerinin yaygın olduğunu ve bu düşüklüğün hem hastalık oluşumuna yatkınlıkla hem de İBH gelişiminin alevlenmesiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmaların bir kısmı D vitamininin immünite üzerindeki etkilerini [D vitamini direkt ve indirekt olarak patojenik T helper 1 (Th1) ve T helper 17 (Th17) hücre yanıtını baskılayarak değişmeyen (invaryant) doğal öldürücü hücreleri (iNKT), T regülatör (Treg) hücreleri ve CD8αα hücrelerini düzenler ve gastrointestinal sistemde inflamasyonu baskılar] göstererek dolaylı yoldan ilişki kurmakta, bir kısmı ise deneysel ya da epidemiyolojik çalışmalarla doğrudan ilişki ile ilgili bilgi vermektedir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin İBH'de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak bu konuda daha kesin cevaplar için İBH tanısı almış kişilerle randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekir. Bu çalışmalarda D vitamininin hangi formunun kullanılacağı, hangi dozda ilave edileceği, hem CH hem de ÜK'te etkili olup olmadığı araştırılmalıdır. Şu anki veriler ışığında tüm popülasyonun D vitamini açısından taranması, eksiklik durumunda ise toksik doz göz önünde bulundurularak ilave yapılması önerilebilir. İBH hastalarında D vitamini araştırılması rutin tetkikler içine alınabilir.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini eksikliği; inflamatuar barsak hastalıkları; Crohn hastalığı; kolit, ülseratif

**ABSTRACT** Inflammatory bowel disease (IBD) is including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) diseases, in genetically predisposed individuals associated with impaired mucosal answer. Studies in patients with IBD show low 25(OH)D levels are common and these low levels may be related susceptibility to the disease, as well as the formation of exacerbations development of IBD. Some of these studies, the effects of vitamin D on the immune response (direct and indirect vitamin D suppresses the pathogenic T helper-1 (Th1) and Th17 cell responses, CD8αα, T regulatory (Treg) cells and regulates inflammation in the gastrointestinal tract and prints) to relate indirectly by showing a portion of the experimental or epidemiological studies provide information on the direct relationship. The studies showed positive effects of vitamin D IBD. However, for a more definitive answer on this issue, randomized controlled trials need to be done for people diagnosed with IBD. Whether it is effective in both the CH and the UC, which form of vitamin D used, which dose supplementation, should be investigated In these studies. According to the current data, all the population should screened for vitamin D, in the case of lack of considering the toxic dose to supplementation may be recommended. Vitamin D can be taken into the routine tests in patients with IBD research.

**Key Words:** Vitamin D deficiency; inflammatory bowel diseases; Crohn disease; colitis, ulcerative

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2013;20(1):7-12

**İ**nflamatuar barsak hastalıkları (İBH), Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK)'i kapsayan, genetik olarak hassas bireylerde intestinal mikroorganizmalara karşı bozulmuş mukozal yanıt ile ilişkili hastalıklardır.

Bu hastalıklar gelişmiş ülkelerde popülasyonun %0,5'ini etkilemektedir.<sup>1</sup> Lokal intestinal komplikasyonlar dışında, İBH tanısı alan bireyler sistemik bağışıklıkla ilgili sorunlar, beslenme yetersizlikleri ve özellikle osteoporoz olmak üzere kemik hastalıkları açısından artmış bir risk altındadırlar.

D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kas-iskelet sistemi ile ilişkili rolü bilinmektedir. Son yıllarda D vitamininin bu rolleri dışında pek çok sistem ve patolojik durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birçok in vitro çalışma ve klinik çalışmalar, D vitaminin immün yanıt, kardiyovasküler ve renal fizyolojide ve bazı kanser türlerinin patofizyolojisinde önemli rolleri olduğunu ileri sürmektedir.<sup>1,2</sup> Bu derleme, D vitamini ve İBH arasındaki olası ilişkiyi açıklamaya çalışmaktadır.

## İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARININ OLUŞUMUNDA D VİTAMİNİ HİPOTEZİ

İBH, otoimmün bir hastalık olup, gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ülkelere göre daha sıktır ve bu konuda farklı hipotezler ortaya atılmıştır. Ekvator boyunca İBH neredeyse görülmemektedir.<sup>1</sup> Gelişmiş ülkelerdeki yüksek İBH insidansını açıklamaya çalışan hipotezlerden biri de D vitamini hipotezidir. Bu hipotez, D vitamini düzeyinin İBH gelişiminde etkili olan çevresel bir faktör olabileceğidir.<sup>3</sup> İBH tanısı olan pediatrik ve yetişkin hastalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği prevalansının yüksek olduğunu gösteren birtakım çalışmalar mevcuttur.<sup>2,4</sup>

D vitamini iki fizyolojik yapıda bulunan bir sekosteroiddir. Vitamin D2 (ergokalsiferol) yapısı bitkilerde bulunurken, vitamin D3 (kolekalsiferol) insan derisinde sentez edilir ve diyetle tüketilen yağlı balıklar, zenginleştirilmiş yiyecekler ya da diyet ürünleri ile alınabilir.<sup>5</sup> D vitaminin bir kısmı diyetle alınabilse de temel kaynak deri tarafından endojen olarak sentezlenen D vitamindir.<sup>6</sup> Endojen sentez deride 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole B ışığına maruz kalması ile gerçekleşir. 1,25(OH)2D3 D vitaminin aktif formu olmasına rağmen serum seviyeleri D vitamini durumunu yansıtmaz.<sup>5</sup> Bunun yerine hem diyetle alım, hem de endojen üretim ile korelasyon gösteren serum 25(OH)D vitamini düzeyi D vitamini durumunu

tespit etmek için kullanılır.<sup>7</sup> Deri pigmentasyonu, yaşlanma, günün saati, mevsim ve enlem D vitamininin sentezini önemli ölçüde etkiler.<sup>8</sup> Hava kirliliği, yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanımı ve açık havada yapılan aktivitelerin azalması gibi birtakım faktörlerin D vitamini sentezini azalttığı bilinmektedir.<sup>3,8</sup>

D vitamini düzeyi mevsimsel dalgalanmaları fazla olan bölgelerde (özellikle kış aylarında) düşük olduğu, aynı özelliklere sahip örneğin ABD ve Kanada'nın kuzey bölgelerinde ise İBH daha sık olarak görülmektedir.<sup>9</sup> İBH açısından yüksek risk altında olan bölgelerde D vitamini sentezinde bir azalmaya neden olan birtakım çevresel faktörlerin varlığı söz konusudur.

İBH olan bireylerde obezite, hastalığın şiddetinin artması ile, obezite de 25(OH)D seviyelerinde görülen düşüşler ile ilişkilendirilmiştir.<sup>10</sup> İBH'li hastalarda aynı zamanda osteoporoz, osteopeni ve düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) prevalansı da yüksektir.<sup>11</sup> Benzer olarak İBH hastalarında kemik kırıkları yüksek orandadır.<sup>12</sup> Yapılan bir çalışmada, İBH'li hastaların KMY'nin azaldığı ve serum D vitamini düzeylerinin muhtemelen malabsorbsiyon kaynaklı olarak düşük olduğu bulunmuştur.<sup>13</sup> Birçok yeni tanı İBH hastası azalmış KMY'ye sahiptir ve bu prevalans CH'li hastalarda ÜK'li hastalara göre az da olsa daha yüksektir.<sup>9</sup> Özetle, bu gözlemler düşük 25(OH)D seviyelerinin İBH'li hastalarda yaygın olduğunu ve hastalık patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

## İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA İMMÜN YANITTA D VİTAMİNİNİN ROLÜ

İntestinal lümen, bazıları yararlı bazıları patojenik olan birçok bakteri barındırmaktadır. İmmün sistem, yararlı bakterilere bir reaksiyon göstermemelidir ama patojen organizmaları yok etmelidir. Ayrıca bir patojen yok edildiğinde immün yanıt sonlandırılmalıdır. Doğal immün sistem işgalci bir patojene karşı ilk savunma hattıdır. Makrofajlar ve dendritik hücreler (DH) gibi doğal immün hücreler patojenleri kalıp tanıma reseptörlerinin (PPR'ler: toll-benzeri ya da NOD-benzeri reseptörleri) aracılığıyla tanınır. Aktive olmuş bu hücreler daha

sonra antijen sunucu hücrelere (ASH) dönüşür, patojenlerin peptid bileşenlerini işlerler ve bu antijen peptidleri lokal çevredeki T hücrelerine sunarlar. CD4+ T hücrelerinin yanıtının türü enfeksiyonun sonucunu belirler.<sup>9</sup>

D vitamininin görevlerinden biri de T hücre yanıtını düzenlemesidir. Vitamin D resetöptörü (VDR) özellikle periferik kan monositleri, lökositler, antijen oluşturan hücreler gibi immün sistemde eksprese edilmektedir. Tüm immün hücrelerde VDR eksprese edildiği bilinmektedir.<sup>14</sup> VDR ekspresyon düzeyi T hücrelerinin de içinde olduğu birtakım immün hücre türlerinde aktivasyondan sonra artmaktadır. D vitamini yetersizliği olan ya da VDR “knockout (KO)” farelerin İBH'nin farklı deneysel modellerine yakınlığının arttığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> D vitamini yetersiz olduğunda 1,25(OH)2D3 sınırlayıcı miktardadır ve bu yüzden VDR fonksiyon gösteremez. Düşük D vitamini İBH ve gastrointestinal sistemde aşırı inflamasyonla sonuçlanan düzenleyici T hücrelerinde bir eksikliğe ve efektör T helper-1 (Th1) ve Th17 reseptörlerinde aşırı bir aktiviteye yol açabilir.

D vitamininin aktif formu (1,25(OH)2D3) ile tedavinin, DH'lerin aktivasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ettiği in vitro koşullarda gösterilmiştir. 1,25(OH)2D3 ile tedavi edilmiş DH'ler antijen sunma ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) üretiminde azalma ve interlökin-10 (IL)-10 üretiminde artış ile karakterize daha immatür bir durumda kalır. Makrofaj proliferasyonu ve farklılaşması da 1,25(OH)2D3 tarafından inhibe edilir ve aktivasyondan sonra makrofaj tedavisi IL-12 ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üretimini inhibe eder. Makrofajlar ve DH'ler üzerindeki bu etkiler Th1 hücre aktivasyonunda azalma ile sonuçlanır.<sup>15</sup>

Th17 hücreleri de 1,25(OH)2D3'ün hedeflerindedir. DH'lerin 1,25(OH)2D3 ile tedavisi (IL-6 ve IL-23 sitokinlerini içeren) Th17 sitokinlerini azaltır.<sup>16</sup> İBH hastalarından alınan periferik kan monosit hücreleri IL-17'yi fazla miktarda üretmektedir; bu hücreleri D vitamini analogları ile tedavi etmek Th17 hücrelerinin üretimini azaltmaktadır.<sup>17</sup> Th2 yanıtları üzerindeki 1,25(OH)2D3'ün etkileri daha az açıktır. Bazı çalışmalar 1,25(OH)2D3 tedavisinin IL-4 ve IL-5 üretimini ve Th2'ye özel

transkripsiyon faktörü GATA-3'ün ekspresyonunu artırdığını göstermiştir.<sup>9</sup> Ancak bazı başka çalışmalar 1,25(OH)2D3 tedavisinin Th2 genlerinin ekspresyonu üzerinde etkisi olmadığını ve IL-4'ün üretimini inhibe ettiğini göstermektedir.<sup>18</sup>

D vitamininin değişmeyen (invariant) doğal öldürücü hücreleri (iNKT)'ni Treg hücreleri ve CD8 $\alpha$  T hücrelerini içeren düzenleyici T hücrelerini kontrol ettiği gösterilmiştir. İNKT hücrelerinin fonksiyonu ve normal gelişimi için VDR'nin ekspresyonu gereklidir.<sup>19</sup> 1,25(OH)2D3 iNKT hücre sitokinlerinin üretimini artırır, fakat iNKT hücrelerinin sayısı üzerine bir etkisi yoktur.<sup>9</sup> İntestinal intraepitel lenfositlerde CD8 $\alpha$  T hücreleri normal gelişme için D vitaminine ihtiyaç duymaktadır. D vitamini yetersizliği olan ve VDR KO fareler normalin yarısı kadar CD8 $\alpha$  T hücrelerine sahiptir. Ayrıca VDR KO farelerden alınan CD8 $\alpha$  T hücrelerinin fonksiyonları bozulmuştur, normal farelerden daha az IL-10 üretmektedirler.<sup>20</sup> 1,25(OH)2D3 iNKT, Treg ve CD8 $\alpha$  T hücrelerinin fonksiyonlarını ve gelişimini iletir. 1,25(OH)2D3 ya da VDR yokluğunda iNKT hücreleri ve CD8 $\alpha$  T hücreleri kusurlu olup, bu farelerin barsakta inflamasyona yakınlığın artması ile sonuçlanmıştır.<sup>9</sup>

Kısaca, D vitamini direkt ve indirekt olarak patojenik Th1 ve Th17 hücre yanıtlarını baskılayarak iNKT, Treg hücreleri ve CD8 $\alpha$  regüle eder ve gastrointestinal sistemde inflamasyonu baskılar.

## İBH'NİN DENEYSEL MODELLERİ

İBH'lerde yer alan mekanizmalar hakkındaki bilinenlerin çoğu intestinal inflamasyonun deneysel hayvan modellerinden gelmektedir. Bu modeller İBH'nin patogeneze ilişkin bir bilgi sağlarken, ne CH ne de ÜK'ü tamamen taklit eden bir fare modeli yoktur. İBH'nin birtakım farklı hayvan modelleri vardır. Bazılarında İBH düzenleyici hücrelerin ya da sitokinlerin KO'yu takiben kendiliğinden gelişmekte iken, diğerlerinde kimyasal bir zarar ya da immünizasyon sonucunda oluşmaktadır. Modellerin tümünde barsağın bariyer fonksiyonunun kaybı, barsaktaki bakteriler ve barsakta inflamasyonun yetersiz kontrolü arasında bir ilişki vardır. İBH'nin birtakım farklı deneysel modellerinin çalışılması insan hastalığının birtakım önemli özel

likleri üzerinde D vitamininin etkileri hakkında daha kapsamlı bilgi verebilir.

Interlökin-10 knockout (IL1-KO) farelerde IL-10 eksikliğine bağlı olarak spontan olarak ağır panenterokolit gelişmektedir.<sup>21</sup> D vitamini yetersizliği IL10-KO farelerde erken mortalite ile enterokoliti hızlandırırken, D vitamini düzeyi normal farelerde enterokolit gelişmemektedir. D vitamini yetersiz IL10-KO farelere diyetle D vitamini ya da 1,25(OH)2D3 verildiğinde enterokolit gelişmemektedir. Ayrıca 1,25(OH)2D3 verildiğinde IL10-KO farelerde İBH semptomlarının progresyonu engellenmekte ve hafiflemektedir.<sup>22</sup> Bu güçlü kanıtlar D vitamininin İBH'de antiinflamatuvar bir modülatör olduğunu göstermektedir.

VDR-KO fareler kimyasallarla uyarılan kolite aşırı hassastırlar ve hem birtakım proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, IFN- $\gamma$ ) ekspresyonunun artması, hem de lipopolisakkaritlerin enjeksiyonu hiperaktif inflamatuvar yanıtı yol açar. 1,25(OH)2D3'ün diyetle ilavesinin vahşi tip farelerde dekstran-sülfat sodyum ile indüklenen koliti azalttığı, fakat D vitamininin etkinliğini gösterebilmesi için fonksiyonel VDR'ye ihtiyaç duymasından dolayı VDR-KO farelerde kolitte bir azalma sağlamadığı tespit edilmiştir.<sup>22,23</sup>

Son olarak 2,4,6-trinitrobenzensulfonik asitle oluşturulan kolitte kortikosteroidlerin ve kolit oluşturulmadan önce ve sonra verilen in vivo 1,25(OH)2D3'ün etkinliğinin karşılaştırıldığı önemli bir çalışmada, sadece 1,25(OH)2D3'ün klinik şiddeti anlamlı olarak azalttığı, fakat kombine terapinin (deksametazon ile 1,25(OH)2D3 birlikte) İBH şiddetinin azalmasında en fazla etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu etkinin hem şiddetli kolitin önlenmesinde, hem de oluşan kolitin semptomlarının hafifletilmesinde olduğu gösterilmiştir. Hem Th1 azalır (IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IF-1 $\beta$  ve T-bet ekspresyonu azalır), hem de Th2 yanıtları uyarılır (GATA3 ve IL-4 artar). Bununla birlikte Th 1 hücrelerinin farklılaşmasında proinflamatuvar olarak görev alan DH'lerin ve Th17 yanıtları da azalır.<sup>16</sup> Bu sonuçlar 1,25(OH)2D3 derivelerinin İBH'de kullanılmasının steroid dozunu azaltmaya yardımcı olabilmesi açısından önemlidir.

D vitaminine ek olarak diyet kalsiyumunun da hayvan modellerinde İBH şiddeti üzerinde bağımsız bir etkiye sahip olduğuna dikkat edilmelidir. 1,25(OH)2D3 ile beraber diyet kalsiyumunun mürinlerde oluşturulan İBH'de en fazla supresyonu gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuç başka otoimmün hastalıklarda da bulunmuştur.<sup>24</sup>

## İN SANLARDA İMMÜN MODÜLASYON İÇİN D VİTAMİNİ UYGULAMASI DENEYLERİ

İBH'lerde D vitamininin immünomodülatör etkisi üzerine yapılan birtakım hayvan deneyleri olmasına rağmen bugüne dek insanlarda yapılmış klinik deneyler çok sınırlıdır.

Serum D vitamini üzerine etkileri ve CH'nin remisyonunun sürdürülmesinde plaseboya karşı adjuvan olarak D3 vitamininin kullanımının araştırıldığı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, bir gruba 1200 IU D vitamini+1200 mg kalsiyum ve diğer gruba ise plasebo (1200 mg Ca) verilmiştir. D vitamini+1200 mg kalsiyum, serum D vitamini seviyelerini artırmıştır, ancak hastalığın alevlenme hızını anlamlı olarak azaltmamıştır.<sup>25</sup>

Yüz sekiz İBH'li hasta ile yapılan bir çalışmada ergokalsiferol ve kolekalsiferol verilerek serum 25OHD düzeyleri takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, kolekalsiferol replasmanının ergokalsiferolden daha geniş çaplı iyileşmeler sağladığı bulunmuş ve İBH'li hastaların masraflarını ve sağlık bakım harcamalarını azaltabileceği ileri sürülmüştür.<sup>26</sup> 1,25(OH)2D3 ya da 1,25(OH)2D3 analoglarının deneysel İBH'nin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. 1,25(OH)2D3'ün hafif ve orta İBH'yi baskılayabilmesi ve glukokortikoid dozunu azaltan bir ilaç gibi davranması olasıdır. İBH'de D vitamininin, KMY'de iyileşme ve sekonder hiperparotirodizmin düzeltilmesi ile birlikte inflamasyonda ve hastalığın şiddetinde azalmayı da içeren birçok yararı olabilir.<sup>27</sup> Ancak 25OHD düzeylerinin değerlendirilmesi İBH'li hastalarda standart bir uygulama değildir. D vitamini yetersizliği saptandığında bile İBH'li yetişkin ya da pediatrik hastalarda tedavi için yayımlanmış bir rehber bulunmamaktadır.<sup>4</sup>

Yeterli 25OHD düzeyini sağlamak için günlük alınması gereken D vitamini dozu net değildir. Günlük Önerilen Alım Düzeyleri [Daily Recommended Intake (DRI)] önerilerine göre tolere edilebilen ve toksik etki oluşturmayan en yüksek doz yetişkin bireylerde 4000 IU, günlük gereksinim ise 600 IU şeklinde önerilmektedir.<sup>28</sup>

## SONUÇ

D vitamini ve İBH arasındaki olası ilişkiyi gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı D vitamininin immünite üzerindeki etkilerini göstererek dolaylı yoldan ilişki kurmakta, bir kısmı ise deneysel ya da epidemiyolojik çalışmalarla doğrudan ilişki ile ilgili bilgi vermektedir. D vitamini-

nin İBH'de yararlı olabileceği gösterilse de daha kesin yanıtlar için İBH'li kişilerle yapılan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda da kullanılması gereken D vitamininin uygun formu ve dozu, hastalığın tedavisinde kullanılan diğer tedavilerle kullanımının sakıncası olup olmadığı, hem ÜK'de hem de CH'de etkili olup olmadığı gibi konular ele alınmalıdır. Türkiye'de özellikle bebeklerde %30'a, adölesanlarda %45'lere, gebelerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda %80'e varan D vitamini eksikliği göz önünde bulundurulduğunda, sadece İBH'li hastalar için değil, tüm popülasyonunun D vitamini açısından taranması, eksiklik varlığında ise toksik doz göz önünde bulundurularak ilave yapılması önerilebilir.<sup>29</sup>

## KAYNAKLAR

- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94.
- Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease--established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(4):324-44.
- Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008;29(6):369-75.
- Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(12):1162-74.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52(24):1949-56.
- Stivelman E, Retnakaran R. Role of vitamin D in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(1):42-7.
- Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol* 2008;624:1-15.
- Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.107-10.
- Steed H, Walsh S, Reynolds N. A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obes Facts* 2009;2(6):370-2.
- Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(46):6156-65.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol* 2002;156(1):1-10.
- Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, et al. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2009;20(6):935-42.
- Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007;8(3):285-93.
- Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4(1):49-62.
- Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324(1):23-33.
- Laverny G, Penna G, Vetrano S, Correale C, Nebuloni M, Danese S, et al. Efficacy of a potent and safe vitamin D receptor agonist for the treatment of inflammatory bowel disease. *Immunol Lett* 2010;131(1):49-58.
- Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha,25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52(1):12-8.
- Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(3):315-25.
- Yu S, Bruce D, Froicu M, Weaver V, Cantorna MT. Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8alphaalpha intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(52):20834-9.
- Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75(2):263-74.
- Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130(11):2648-52.
- Froicu M, Cantorna MT. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol* 2007;8:5.

24. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005;35(1):217-24.
25. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):377-83.
26. Youssef D, Bailey B, Atia A, El-Abbassi A, Manning T, Peiris AN. Differences in outcomes between cholecalciferol and ergocalciferol supplementation in veterans with inflammatory bowel disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(3):475-80.
27. Miheller P, Muzes G, Hritz I, Lakatos G, Peregün I, Lakatos PL, et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(11):1656-62.
28. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, Institute of Medicine. *Vitamin D: Dietary Reference Intakes for Adequacy*. In: *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. p.363.
29. Yeşiltepe Mutlu GY, Hatun Ş. [Perinatal vitamin D deficiency]. *Turkish Pediatric Journal* 2011;54(2):87-98.