

Vitamin D in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Rachaneeporn Chueansuwan

Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Burapha University

Vitamin D is increasingly accepted as an important physiological regulator of several organ systems apart from its classical role in skeletal homeostasis. In recent years, new scientific discovery on vitamin D expands our knowledge of its actions in many aspects such as immune modulation, cell differentiation and proliferation, and inflammatory regulations. Vitamin D deficiency is one of the most common micronutrient deficiencies worldwide. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and vitamin D deficiency often coexist. In addition, epidemiologic evidence has shown that both conditions share several cardio-metabolic risk factors. While pre-clinical experimental data is promising, most clinical trials based on the effect of vitamin D in NASH are under-powered and inconclusive. Further studies are required to elucidate the beneficial effect of vitamin D or its analogues in NASH. In this article, we provide an overview of the epidemiology and pathophysiology linking NAFLD and vitamin D deficiency, as well as the available evidence on the clinical utility of vitamin D supplementation in NAFLD.

© 2018 Thai Association for the Study of the Liver

Keywords: Vitamin D, Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Vitamin D Receptor, hepatic stellate cell (HSC), 25-hydroxyvitamin D

Learning points

- ภาวะไขมันพอกตับ (NAFLD) เป็นสาเหตุหลักของตับอักเสบเรื้อรังทั่วโลก โดยมีความชุกของผู้ป่วยสูงกว่าร้อยละ 30 และมากถึงร้อยละ 70 ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานประเภท 2 (DM type 2)
- วิตามินดีมีบทบาทสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและกระดูก นอกจากนี้วิตามินดียังมีบทบาทในการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบของร่างกาย (inflammatory response) การแบ่งตัวของเซลล์ (cell differentiation) และมีบทบาทต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย
- ภาวะขาดวิตามินดีสามารถพบได้บ่อยในคนไข้ NAFLD เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ โดยพบว่าร้อยละ 25 ของคนไข้โรคตับคั่งไขมันมีภาวะขาดวิตามินดี
- การแนะนำการเสริมหรือทดแทนวิตามินดีสำหรับการรักษาโรคตับคั่งไขมันคงยังไม่ชัดเจน แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีควรได้รับการทดแทนเพราะมีผลดีต่อระบบกระดูกและกล้ามเนื้ออย่างชัดเจน

Corresponding author

Rachaneeporn Chueansuwan, M.D.
Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Burapha University
169 Longhard Bangsean Road, Sansook, Muang,
Chonburi, Thailand 20131
Tel: +66 3838 6554
Fax: +66 3838 6557
Email: Rachaneeporne1@gmail.com

Thai J Hepatol 2018;1(3):14-19

DOI: http://doi.org/10.30856/th.jhep2018vol1iss3_03

โรคตับคั่งไขมัน (NAFLD) เป็นสาเหตุหลักของตับอักเสบเรื้อรังทั่วโลก โดยมีความชุกของผู้ป่วยสูงกว่าร้อยละ 30 และมากถึงร้อยละ 70 ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานประเภท 2 (DM type 2) ร่วมด้วย โดยภาวะอ้วนและโรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักในการเกิดโรค (1, 2) NAFLD เป็นภาวะที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาพบไขมันไตรกลีเซอไรด์สะสมอยู่ในเซลล์ตับจำนวนมาก ในคนไข้บางกลุ่มพบว่า มีการอักเสบของเซลล์ตับ (steatohepatitis) และเกิดพังคืดร่วมด้วย ซึ่งจะพัฒนาต่อไปเป็นตับแข็งในอนาคต และส่งผลต่อการเกิดทุพพลภาพและอัตราการรอดชีวิตในอนาคตของผู้ป่วย ในปัจจุบันยังไม่มี การรักษาที่จำเพาะของ NAFLD เพราะการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการควบคุมน้ำหนักในผู้ป่วยนั้นทำได้ยาก เนื่องจากโรคจะไม่แสดงอาการใด ๆ ทำให้ผู้ป่วยยังขาดความตระหนักในตัวโรค ในปัจจุบันจึงพยายามศึกษาถึงกลไกการเกิดโรคอย่างกว้างขวาง และพบว่าวิตามินดีเป็นตัวสำคัญในการเกิดโรคและมีความพยายามที่จะมองหาความสัมพันธ์ของภาวะขาดวิตามินดีต่อการเกิด NAFLD ซึ่งจะนำมาสู่การทดแทนวิตามินดีที่ใช้ในการรักษา NAFLD ในทางคลินิกต่อไป

วิตามินดีในร่างกายมีบทบาทสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและกระดูก ในปัจจุบันมีข้อมูลเพิ่มมากขึ้นว่าวิตามินดียังมีบทบาทในการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบของร่างกาย (inflammatory response) การแบ่งตัวและการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ (cell differentiation) การซ่อมแซมเซลล์ที่สึกหรอ และมีบทบาทต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย (3, 4) และได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในแง่ความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีที่ลดลงหรือภาวะขาดวิตามินดีกับกลไกการเกิดโรคต่าง ๆ นอกเหนือจากโรคทางด้านกระดูกและข้อ ยกตัวอย่างเช่น โรคกระดูกพรุน โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นต้น (5) เช่นเดียวกันในโรคตับเองก็มีความสัมพันธ์กับภาวะขาดวิตามินดี โดยพบภาวะขาดวิตามินดีได้บ่อยในคนไข้โรคตับเรื้อรัง (6) แต่อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีในปัจจุบันทั้งจากการทดลองในห้องทดลอง การทดลองในสัตว์และมนุษย์ก็ยังไม่สามารถ

สรุปได้อย่างชัดเจนถึงความสัมพันธ์ของวิตามินดีกับโรคตับเรื้อรัง ประโยชน์จากการทดแทนวิตามินดีในกลุ่มคนใช้โรคตับในการทบทวน บทความฉบับนี้ เพื่อหาหน้าที่สำคัญของวิตามินดีและประโยชน์ของการทดแทนวิตามินดีกับโรคตับโดยเฉพาะ NAFLD

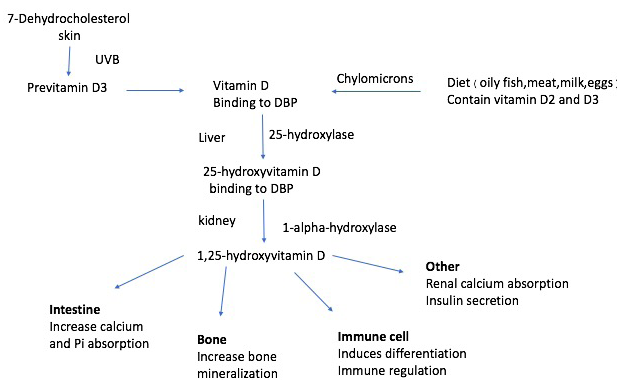
1. วิตามินดีและ Vitamin D Receptor

1.1 วิตามินดีและการดูดซึมวิตามินดี

วิตามินดีเป็นฮอร์โมนที่ละลายในไขมันซึ่งได้มาจากการสังเคราะห์ที่ผิวหนัง อาหาร และจากอาหารเสริมสุขภาพ โดยแหล่งของวิตามินดีหลักในร่างกายของมนุษย์ร้อยละ 80 - 90 มาจากการสังเคราะห์ได้เองที่ผิวหนัง เมื่อผิวหนังสัมผัสรังสีอัลตราไวโอเลตบี (UVB) โดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงของ 7-dehydrocholesterol ที่อยู่ใน keratinocyte ที่ชั้นผิวหนัง epidermis และ dermis (7) จนได้เป็น pre-cholecalciferol (pre-vitamin D3) ส่วนอีกร้อยละ 10 - 20 ได้มาจากการและการรับประทานทดแทน

เมื่อร่างกายได้รับวิตามินดีในรูปของ cholecalciferol หรือ vitamin D3 แล้ว ส่วนวิตามิน D2 สังเคราะห์มาจากพืช รา และยีสต์ วิตามิน D3 ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นจากผิวหนังจะจับอยู่กับโปรตีน vitamin D-binding protein (DBP) ซึ่งจะนำวิตามินดีไปยังตับ จากนั้นอาศัยเอนไซม์ 25-hydroxylase ซึ่งสร้างจากเซลล์ตับปรับเปลี่ยนให้เป็น 25-hydroxyvitamin D [25(OH)VD] หรือ calcidiol เข้าสู่ระบบไหลเวียนและไปที่ไต โดยในบริเวณท่อไตจะมีเอนไซม์ 1-alpha-hydroxylase และ 24-alpha-hydroxylase ทำหน้าที่เปลี่ยน calcidiol เป็น 1, 25-dihydroxyvitamin D [1, 25(OH)2VD] หรือ calcitriol ซึ่งเป็น active form ของวิตามินดีหรือ 24, 25-dihydroxyvitamin D ซึ่งเป็น inactive metabolite หลังการสังเคราะห์ 1, 25(OH)2VD จะเข้าสู่ระบบไหลเวียนและเข้าสู่เนื้อเยื่อเป้าหมายโดยการจับกับ vitamin D-binding protein (DBP) เพื่อการทำงานที่สมบูรณ์ต่อไป นอกจากนี้ไตแล้วการสร้าง calcitriol ยังเกิดได้ใน macrophages และ thymic-derived lymphocytes (8-10) โดยปกติแล้ว DBP จะเป็นตัวนำ active form ของ vitamin D หรือ 1, 25(OH)2VD ไปยังเนื้อเยื่อหรือเซลล์เป้าหมายต่าง ๆ โดยจะทำปฏิกิริยากับ vitamin D receptors (VDRs) จากนั้นจึงส่งผลก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่าง ๆ ผ่าน signaling molecules ภายในเซลล์ และส่งผลกระทบต่ออื่นที่เกี่ยวข้องต่อไป เช่น มีผลในการลดการเกิด transcription ของยีนบางประเภท เป็นต้น (11) ดังแสดงในรูปที่ 1 (Figure 1)

Figure 1 แสดงวิตามินดีเมตาบอลิซึม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Hossein-Nezhad and Holick (12))



ภาวะขาดวิตามินดีจะเสี่ยงต่อการเป็นโรคกระดูกและกระดูกพรุนเพิ่มขึ้น (13) แต่อย่างไรก็ตามภาวะขาดวิตามินดีก็มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอื่น ๆ ที่นอกจากกระดูกและข้อเช่นกัน หากถามว่าระดับวิตามินดีที่เหมาะสมและจำเป็นสำหรับสุขภาพโดยทั่วไปควรอยู่ระดับใด การวัดระดับวิตามินดีในปัจจุบันใช้การตรวจวัดระดับ 25(OH)VD โดยระดับที่ต่ำกว่า 20 ng/mL (50 nmol/L) ถือว่ามีภาวะขาดวิตามินดี ค่าระหว่าง 20 ถึง 30 ng/mL ถือว่ามีภาวะพร่องวิตามินดี และระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ng/mL (75 nmol/L) ถือเป็นระดับวิตามินดีที่เพียงพอ แต่เนื่องจากระดับวิตามินดีในประชากรนั้นจะแปรผันไปกับเส้นละติจูดที่อยู่อาศัยและปริมาณการรับแสงแดด จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อระดับวิตามินดีของกลุ่มประชากรต่าง ๆ (14) นอกจากนี้ความหลากหลายของตัวรับวิตามินดี (Vitamin D receptor : VDR) polymorphisms ยังส่งผลกระทบต่อตอบสนองต่อวิตามินดีที่แตกต่างกันในกลุ่มประชากรเช่นกัน

1.2 ตัวรับวิตามินดี (Vitamin D receptor: VDR) ในตับ

VDR ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1974 (15) ทำหน้าที่เป็นตัวรับวิตามินดีและส่งสัญญาณภายในเซลล์เพื่อควบคุมยีนที่เกี่ยวข้องชนิดต่าง ๆ โดยปกติ VDR จะพบในเนื้อเยื่อเกือบทุกส่วนในร่างกาย เช่น เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (T เซลล์ B เซลล์ macrophages และ monocytes) ระบบสืบพันธุ์ ระบบต่อมไร้ท่อ กล้ามเนื้อ สมอง ผิวหนัง และตับ แต่ระดับการแสดงจะแตกต่างกันในแต่ละระบบ ดังนั้นบทบาทของวิตามินดีที่นอกเหนือจากเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและกระดูกจึงเป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่ง (16) และจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันพบว่า VDR ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของยีนกว่า 200 ยีนที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน การตอบสนองด้านการอักเสบของร่างกาย (inflammatory response) การแบ่งตัวและการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ (cell differentiation) และการตายของเซลล์ (cell apoptosis) (17 - 20) สำหรับในตับพบว่าในภาวะปกติ เซลล์ตับ (hepatocytes) จะพบ VDR อยู่หรือไม่หรือไม่มีเลย (21, 22) แต่ในเซลล์ hepatic stellate (HSCs), sinusoidal endothelial cells และ Kupffer cells (KCs) จะพบการแสดง (expression) ของ VDR มาก (23) พบว่าระดับของ VDR ใน hepatocytes, HSCs และ KCs จะเพิ่มมากขึ้นเมื่อเกิดมีภาวะการอักเสบ

2. วิตามินดีและ NAFLD

NAFLD มีการจำแนกขอบเขตของโรคตั้งแต่ simple steatosis และ non-alcoholic steatohepatitis (NASH) พังผืดในตับและตับแข็งตามลำดับ (24, 25) ในปัจจุบันความชุกของ NAFLD เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั่วโลก และเชื่อว่าแท้จริงแล้ว NAFLD เป็นตัวแทนของการแสดงออกทางด้านต้นของกลุ่มโรค metabolic syndrome นั่นเอง โดยมีภาวะดื้ออินซูลินเป็นกลไกการเกิดหลัก การรักษาหลักของ NAFLD ในปัจจุบันคือ การควบคุมน้ำหนักและการออกกำลังกายในระดับปานกลางขึ้นไป โดยสามารถรักษา NAFLD ได้ด้วยการลดภาวะดื้ออินซูลิน ลดการตายของเซลล์ และลดปริมาณไขมันในตับ

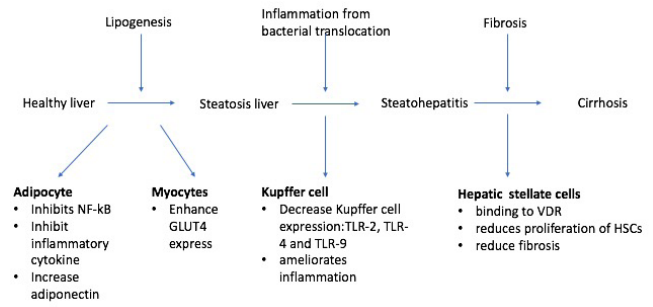
2.1 กลไกการเกิดของ NAFLD และวิตามินดี

กลไกการเกิดโรคของ NAFLD เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของไขมันในตับที่เกิดจากการสังเคราะห์เพิ่มมากขึ้น และการย้อนกลับของกรดไขมันสู่ตับส่งผลทำให้เกิดไขมันสะสมในเซลล์ตับ (hepatic steatosis) โดยการที่เซลล์ไขมัน (adipocyte) แทรกเข้ามาในตับจะเป็นตัวกระตุ้นสัญญาณการอักเสบและทำให้เกิด hepatocyte lipotoxicity เพิ่มขึ้น (26) นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มขึ้นของ oxidative stress ซึ่งเป็นผลมาจากอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นระหว่างการเกิด beta-oxidation ของกรดไขมัน การปลดปล่อยสัญญาณอักเสบจาก HSCs

และ KCs และการเพิ่มความเครียดต่อ Endoplasmic Reticulum (ER) ปฏิกิริยาเหล่านี้จะก่อให้เกิดการดำเนินโรคของ NAFLD ที่รุนแรงมากขึ้น (26) และยังสามารถกระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์ (cell apoptosis) และ cell necrosis ซึ่งจะนำไปสู่การกระตุ้น HSCs ก่อให้เกิดการสะสมของคอลลาเจนและเกิดเป็นพังผืดในตับต่อไป

ภาวะขาดวิตามินดีสามารถพบได้บ่อยในคนไข้ NAFLD เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ (27) และจากการศึกษา meta-analysis พบว่าร้อยละ 25 ของคนไข้ NAFLD มีภาวะขาดวิตามินดี (28) ในปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลสนับสนุนมากขึ้นว่า VDR และ 25(OH)VD เป็นตัวควบคุมหลักของเซลล์ไขมัน (adipocyte) และอาจมีส่วนต่อกลไกการเกิด NAFLD โดยพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของการ expression ของ VDR และ 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) mRNA ในเซลล์ไขมัน (29, 30) เช่นเดียวกับการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับวิตามินดีอีกหลายชนิด (31) นอกจากนี้วิตามินดีที่เพียงพอยังมีอิทธิพลต่อการผลิต adipokine จากเซลล์ไขมัน (adipocytes) และการตอบสนองต่อการอักเสบของเซลล์ไขมัน (32) จากสองการศึกษาขนาดใหญ่พบว่า ระดับวิตามินดี 25(OH)VD กับระดับของ adiponectin มีความสัมพันธ์กันโดยไม่ขึ้นกับระดับดัชนีมวลกาย (BMI) ของผู้ป่วย (33) โดยสาร adiponectin ที่ผลิตจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) มีหน้าที่ต่อต้านการอักเสบ โดยจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การมีระดับ adiponectin สูงจะลดการเกิด necro-inflammation และ steatosis มีผลต่อการลดความรุนแรงของ NAFLD (34, 35) นอกจากนี้การศึกษาในหนูที่มี NASH ร่วมด้วยนำมาให้การรักษาโดย phototherapy ซึ่งเป็นการรักษาที่สามารถเพิ่มระดับวิตามินดี 25(OH)VD และ 1, 25(OH)2VD พบว่า สามารถลดการอักเสบของเซลล์ตับและการตายของเซลล์ตับได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อธิบายได้จากการทำ phototherapy สามารถลดภาวะดื้ออินซูลิน โดยเพิ่ม adiponectin ในซีรัม ลดการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น TNF-alpha และ TGF-beta ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของวิตามินดี ผลการวิจัยเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการขาดวิตามินดีทำให้ NAFLD แย่ลง เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของการอักเสบ (hepatic inflammatory) และเพิ่มการแสดงออกของยีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับภาวะ oxidative stress ดังนั้นโดยสรุปแล้ววิตามินดีเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิด NAFLD ดังนี้ ในระยะแรกของการเกิด lipogenesis วิตามินดี [1, 25 (OH)VD] จะทำหน้าที่โดยอาศัยเซลล์ไขมันในการยับยั้ง NF-kappa beta transcription ช่วยให้การแสดงออกของสารอักเสบได้แก่ IL-6, TNF-alpha และ IL-1 beta และนอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มการหลั่ง adiponectin จากเซลล์ไขมัน และช่วยเพิ่มการแสดงออกของ glucose transporter protein คือ glucose transporter type 4 (GLUT-4) บนผิวเซลล์กล้ามเนื้อ (myocytes) ซึ่งกลไกทั้งสองอย่างนี้จะช่วยลดภาวะดื้ออินซูลินได้ นอกจากนี้ 1, 25(OH)2VD จะทำหน้าที่ผ่าน VDR ส่งผลให้ลดการแบ่งตัวของ HSCs ทำให้ลดการเกิดพังผืดในตับต่อไป จึงมีความเป็นไปได้ที่การทดแทนวิตามิน D อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการรักษา NAFLD ต่อไปในอนาคตได้ ดังแสดงในรูปที่ 2 (Figure 2)

Figure 2 แสดงผลของวิตามินดีต่อเมตาบอลิซึม การต้านการอักเสบ และการป้องกันการเกิดพังผืดของเซลล์ตับใน NAFLD (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Eliades M and Spyrou (36))



2.2 วิตามินดีและการดำเนินโรคของ NAFLD

Roth และคณะได้ทำการทดลองในหนูที่มี NAFLD พบว่าการขาดวิตามินดีทำให้มีการอักเสบของตับเพิ่มขึ้น นอกจากนี้คณะวิจัยยังพบว่า การให้อาหารที่ขาดวิตามินดีจะส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของการดำเนินโรคของ NAFLD และเป็นปัจจัยที่กำหนดการดำเนินโรคต่อไปอีกด้วย (38) ดังนั้น VDR จึงน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด NAFLD พบว่า ผลการศึกษาไปในแนวทางเดียวกันกับโรคตับอื่น ๆ และจากการศึกษาในทางคลินิกมีแนวโน้มที่จะพบความสัมพันธ์ที่ผกผันระหว่างวิตามินดีกับความรุนแรงทางพยาธิวิทยาของ NAFLD ดังในการศึกษาของ Liangpunsakul และ Chalasani ในประชากรจำนวน 6,800 คน ที่มีค่าเอนไซม์ตับ alanine transaminase (ALT) สูง พบว่าระดับวิตามินดีจะต่ำในผู้ที่มี ALT สูง โดยปรับปัจจัยอื่น ๆ ออกไปแล้ว (39) ส่วนการศึกษาของ Tagher และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 60 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยการเจาะตับ พบว่าผู้ป่วย NAFLD ที่มีระดับวิตามินดีต่ำร่วมด้วยจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดไขมันสะสมในเซลล์ตับ (hepatic steatosis) และผังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญ (40) ซึ่งผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาอื่น (41) จากผลการศึกษาดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการศึกษาของ Lee และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 82 ราย โดยให้คำแนะนำด้านโภชนาการเพื่อช่วยในการควบคุมน้ำหนัก พบว่าน้ำหนักที่ลดลงทำให้ระดับวิตามินดีในเลือดสูงขึ้นและทำให้ NAFLD ดีขึ้นด้วย (42) และที่น่าสนใจเป็นอย่างมากคือ พบว่าการลดน้ำหนักสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีได้มากกว่าการรับประทานวิตามินดีทดแทนในผู้ป่วย NAFLD

แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Brill และคณะที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 239 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตามระดับ 25(OH)VD โดยถือระดับปกติ คือ มากกว่า 30 ng/mL พร่องวิตามินดี 20 - 30 ng/mL และ ขาดวิตามินดี <20 ng/mL พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของความไวของอินซูลิน ปริมาณไขมันในตับ หรือความรุนแรงของการอักเสบของตับ หรือการเป็นพังผืดในตับ (43) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Barchetta และคณะที่ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และ NAFLD จำนวน 65 คน พบว่าการเสริมวิตามินดีในปริมาณ 2,000 IU ต่อวัน เป็นเวลา 24 สัปดาห์ไม่ลดไขมันสะสมในเซลล์ตับ (hepatic steatosis) และ fatty liver index (44) ส่วนการศึกษาของ Sharifi และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 27 คน โดยให้วิตามินดี 50,000 IU ทุกสองสัปดาห์ เป็นเวลา 4 เดือน

เทียบกับกลุ่มควบคุม 26 คน พบว่ามีการลดลงของการอักเสบรวมถึงค่าCRPในผู้ป่วยNAFLDเมื่อเทียบกับในกลุ่มยาหลอก(45) จึงเห็นได้ว่าจากการศึกษาจนถึงปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่า ภาวะขาดวิตามินดีมีผลต่อ NAFLD หรือไม่ ฉะนั้นแม้จะมีข้อมูลบ่งชี้ว่าวิตามินดีมีผลต่อ immune และ inflammatory processes ในผู้ป่วย NAFLD แต่จะสามารถนำวิตามินดีมาใช้รักษา NAFLD คงต้องรอข้อมูลที่มากกว่านี้

3. วิตามินดีและพังผืดในตับ

การเกิดพังผืดในตับใน NAFLD บ่งชี้ว่า โรคเข้าสู่ความรุนแรงและเป็นตัวทำนายที่สำคัญต่ออัตราการตายของโรค (46) ซึ่งภาวะพังผืดในตับเกิดจากการสะสมของเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix: ECM) ทำให้เกิดการทำให้ลายโครงสร้างปกติของตับ เกิดความผิดปกติในการทำงานของเซลล์ตับ โดย hepatic stellate cells (HSCs) มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการเป็นพังผืดของตับ พอจะจัดแบ่งได้ออกเป็น 2 ขั้นตอนหลักที่นำไปสู่การเกิดพังผืดในตับ คือ ขั้นตอนแรก HSCs จะถูกกระตุ้นให้แบ่งตัวเพิ่มขึ้นและมีการแปลงทางชีวภาพกลายเป็นเซลล์ที่มีลักษณะคล้าย myofibroblast หรือเรียกว่า activated HSCs และขั้นตอนที่สอง จะมีการเพิ่มจำนวนเซลล์ HSCs มีการสังเคราะห์และการสะสมของโปรตีนของ ECM ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นคอลลาเจนชนิดที่ 1 โดย chemokine ที่สำคัญที่กระตุ้น HSCs คือ TGF-beta1 จนในที่สุดมีการสังสมของพังผืดมากขึ้นเรื่อย ๆ จนเข้าสู่ระยะตับแข็ง (47)

แม้ว่าจะเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าวิตามินดีมีฤทธิ์ต้านการแบ่งตัวของเซลล์ การเกิดพังผืดและมีบทบาทสำคัญในการควบคุม ECM แต่ก็ยังมีการศึกษาถึงผลของวิตามินดีต่อไปอีก โดยพบว่า VDR พบมากใน HSCs ซึ่งการกระตุ้น VDR นี้ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของยีนที่ควบคุมการเกิดพังผืด และควบคุมการแบ่งตัวของ HSCs (23, 34, 48) และจากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า ถ้าหนูปราศจาก VDR (VDR knockout) จะเกิดการอักเสบของตับและเกิดพังผืดในตับได้เองโดยไม่ต้องมีตัวกระตุ้น และเมื่อให้การรักษาโดย VDR ligand พบว่าสามารถช่วยลดการเป็นพังผืดของตับได้ (48) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในหลอดทดลองของเซลล์ HSCs ของมนุษย์ เมื่อการรักษาด้วย 1, 25(OH)2D₃ จะทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างพังผืดด้วยการยับยั้งการสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 1 (49) กลไกที่ VDR สามารถป้องกันการเกิดพังผืดคือยับยั้งการส่งสัญญาณของ VDR จะไปยับยั้งการทำงานของ SMAD transcription factor ซึ่งมีความสำคัญในด้านการก่อให้เกิดพังผืดมากขึ้น (profibrotic) โดยเชื่อมโยงกับ TGF-beta1 (48)

โดย VDR-SMAD-HSC signaling loop ได้ถูกกล่าวถึงในการศึกษาของ Ding และคณะครั้งแรกและมีงานวิจัยอีกหลายฉบับที่ยืนยันและจากการศึกษาล่าสุดพบว่า การมีอยู่ของ VDR ligand จะระงับการกระตุ้น HSCs ดังนั้นจึงสามารถยับยั้งการเกิดพังผืดและมะเร็งตับ (HCC) อีกด้วย (50) นอกจากนี้ Belifuss และคณะพบว่า วิตามินดีสามารถยับยั้งการสร้างเอนไซม์ TGF-beta จากเซลล์ตับของมนุษย์ ซึ่งแสดงให้เห็นว่านอกจาก VDR ligand แล้ว วิตามินดีก็มีผลป้องกันการเกิดพังผืดด้วยเช่นกัน (51) แต่อย่างไรก็ตามยังคงต้องรองานวิจัยในมนุษย์ต่อไปว่าจะสามารถนำความรู้ดังกล่าวมาปรับใช้ในทางคลินิกต่อไปอย่างไร

4. วิตามินดีกับมะเร็งตับ

มะเร็งตับ (HCC) เป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก ซึ่งบทบาทของ VDR ใน HCC ได้รับความสนใจอย่างมาก สาเหตุประการแรก polymorphisms ของ VDR บางประเภทมีความสัมพันธ์กับ HCC ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง (52) ประการที่สองวิตามินดีที่ต่ำเป็นพารามิเตอร์การพยากรณ์โรคของ HCC ในทางที่ไม่ดี สุดท้ายการรักษาด้วยวิตามินดีสามารถต้านการเจริญตัวของเซลล์มะเร็ง (53) เช่นเดียวกัน vitamin D analogues ได้แก่ EB1089, CB1093 และ MART-10 เป็นตัวยารักษาโรค HCC ที่มีศักยภาพ (54) ในการศึกษาทางคลินิกใน phase II ของวิตามินดี analogue EB1089 (seocalcitol) พบว่า

เมื่อนำมารักษาในผู้ป่วย HCC ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ 33 ราย พบว่าผู้ป่วย 2 ราย มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์และ 12 คน โรคคงที่ ในขณะที่อีก 19 คน โรคไม่ตอบสนอง (55) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ผู้วิจัยไม่ได้ประเมินระดับวิตามินในผู้ป่วยก่อนเริ่มการศึกษาและขนาดของกลุ่มที่ทำการศึกษามีขนาดเล็ก รวมถึงขาดกลุ่มควบคุม ทำให้ยากที่จะสรุปผลได้ ดังนั้นการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมรวมถึงการมีกลุ่มควบคุมที่ดีเป็นสิ่งจำเป็นในอนาคต นอกจากนี้แผนการวิจัยในแง่ของกรนำวิตามินดีมาเป็นการรักษาเสริม หรือการให้ VDR ligand ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือการผ่าตัดทางศัลยกรรม อาจจะเป็นกลยุทธ์ที่สำคัญในการรักษา HCC

5. การทดแทนวิตามินดีใน NAFLD

จากการศึกษาทั้ง 6 งานวิจัยที่ศึกษาการทดแทนวิตามินดีต่อ NAFLD ใน 4 งานวิจัยพบว่า การทดแทนวิตามินดีไม่ได้มีผลลดความรุนแรงของ NAFLD แต่อีก 2 การศึกษาพบว่า หลังการทดแทนวิตามินดีระดับของไขมันพอกตับและเอนไซม์ตับลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (56, 57) การศึกษาของ Lorvand-Amiri และคณะให้วิตามินดีทดแทนในประชากร NAFLD จำนวน 120 คน โดยกลุ่มแรกได้รับวิตามิน D3 1000 IU ต่อวัน (37 คน) กลุ่มที่สองได้รับแคลเซียมคาร์บอเนต 500 มิลลิกรัม ร่วมกับวิตามิน D3 1000 IU ต่อวัน (37 คน) กลุ่มสุดท้ายได้รับยาหลอก (36 คน) เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ร่วมกับการเข้าโปรแกรมลดน้ำหนัก เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า การได้รับวิตามินดีทดแทนสามารถช่วยลดไขมันพอกตับและการอักเสบ โดยการประเมินจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง (abdominal ultrasound) เปรียบเทียบปริมาณไขมันและการตรวจเอนไซม์ตับก่อนและหลังการศึกษา ผลการศึกษาจึงพบว่า กลุ่มศึกษามีการลดลงของ HOMA-IR และระดับน้ำตาล (fasting serum glucose) ร่วมด้วย โดย HOMA-IR จะลดลงอย่างเห็นได้ชัดในกลุ่มที่ได้รับแคลเซียมร่วมด้วย (56) จึงพอจะอนุมานได้ว่าวิตามินดีจะสามารถช่วยเพิ่มการทำงานและการหลั่งของอินซูลินให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อทำงานร่วมกับแคลเซียมในกลุ่มคนไข้ NAFLD ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นที่ให้ผลเป็นลบพบว่า ข้อแตกต่างที่สำคัญคือประชากรในการศึกษาของ Lorvand-Amiri และคณะมีประชากรที่มีภาวะขาดวิตามินดี (ระดับวิตามินดี <15 ng/mL) มากกว่า นอกจากนี้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยยังได้รับการควบคุมน้ำหนักตลอดช่วงที่ทำการวิจัยบ้างจึงเหล่านี้พร้อมกับการทดแทนวิตามินดีอาจส่งผลต่อการลดลงของระดับไขมันในตับ (56) จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการทดแทนวิตามินดีจะให้ผลดีกับผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีมากกว่า ผู้ที่มีระดับวิตามินดีปกติ ส่วนการศึกษาของ Papapostoli และคณะใช้ transient elastography ในการประเมินผู้ป่วยจำนวน 40 ราย ที่มี NAFLD (ค่า CAP มากกว่า 280 dB/m) โดยผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับวิตามินดี 20,000 IU ต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6 เดือน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าการลดลงของค่า CAP อย่างมีนัยสำคัญ (57) อย่างไรก็ตามการขาดกลุ่มควบคุมและเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดเล็กเป็นข้อจำกัดหลักในการศึกษานี้ ในทางตรงกันข้ามจากการศึกษาของ Barchetta และคณะ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี NAFLD แม้ว่าพวกเขาจะใช้ปริมาณวิตามินดีที่สูงขึ้นคือ วิตามินดี 32,000 IU ต่อวันนาน 6 เดือน ผลการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของภาวะต่ออินซูลินหรือความไวของอินซูลิน และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของไขมันพอกตับ (44) การเกิด NAFLD นั้น ภาวะการอักเสบ และ oxidative stress เองก็มีบทบาทสำคัญในการดำเนินโรคไปสู่ความรุนแรงของโรคที่มากขึ้นจากการศึกษาของ Sharifi และคณะ โดยการให้วิตามินดี 50,000 IU 2 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ทำให้ระดับ ตัววัดของภาวะการอักเสบ Hs-CRP ในเลือดมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และมีการลดลงของระดับ MDA ในซีรัม (biomarker ของ lipid peroxidation) อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย NAFLD (45) ส่วนอีก 2 งานวิจัยโดย Barchetta และของ Foroughi M และคณะ ให้ผลการศึกษาออกมาเป็นลบในแง่ผลของการทดแทนวิตามินดีต่อการเกิดพังผืดในตับ (44, 58)

และมี 2 การศึกษาจาก Barchetta และ Sharifi ที่ได้ประเมินผลของการให้วิตามินดีทดแทนต่อ fibrosis biomarkers เช่น TGF- β 1 และ procollagen III propeptide พบว่า การทดแทนวิตามินดีไม่มีผลต่อ fibrosis biomarkers ดังกล่าว โดยสรุปแล้วจะเห็นได้ว่าผลของงานวิจัยต่าง ๆ ยังให้ผลที่ขัดแย้งกัน ถึงแม้กระนั้นก็ตามการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ผลของวิตามินดีต่อการลดการเกิดพังผืดในตับยังมี ความน่าสนใจ และเพื่อหาแนวทางพัฒนาต่อไปในอนาคต

Summary

ภาวะขาดวิตามินดีมีความเกี่ยวข้องกับ NAFLD และมีความเกี่ยวข้องกับการดำเนินโรค ความรุนแรงของโรค การที่วิตามินดีมีคุณสมบัติในการต่อต้านการอักเสบหรือต่อต้านการเกิดพังผืดทำให้เชื่อได้ว่าวิตามินดีมีผลต่อการดำเนินโรคของ NAFLD ในทุก ๆ ระยะ ทั้งในแง่ผลต่อการดำเนินโรคและผลต่อความรุนแรงของโรค ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าการทดแทนวิตามินดีอาจมีประสิทธิภาพในการรักษา NAFLD ต่อไปในอนาคต แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษิต่าง ๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน จึงควรมีการวิจัยขนาดใหญ่ที่เป็น randomized, placebo controlled trials เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการทดแทนวิตามินดีและมองหาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการรักษาด้วยวิตามินดีของ NAFLD ส่วนการแนะนำการเสริมวิตามินดีสำหรับการรักษา NAFLD คงจะเร็วไปที่จะสรุปได้ แม้ว่าข้อมูลที่มีอยู่จะดูน่าสนใจมากก็ตาม สำหรับในคนไข้ที่มีภาวะขาดวิตามินดีอยู่แล้วก็ควรได้รับการทดแทนเพราะมีผลดีต่อระบบกระดูกและกล้ามเนื้ออย่างชัดเจน

References

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
2. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007;30(3):734-43.
3. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):363-9.
4. M. S. Seasonal, ethnic and gender variations in serum vitamin D3 levels in the local population of Peterborough. *Bioscience Horizons* 2010;3:124-31.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
6. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2624-8.
7. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, McCorquodale T, Straub IR, Scott R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):521-8.
8. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*. 1999;96(4):507-15.
9. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Colterone G, Ankers E, et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1609-16.
10. Rochel N, Wurtz JM, Mitschler A, Klaholz B, Moras D. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol Cell*. 2000;5(1):173-9.
11. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57(4):897-909.
12. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.
13. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60.
14. Roseland JPK, Patterson KY, Pehrsson PR, Taylor CL. Vitamin D in Foods: An Evolution of Knowledge. In *Vitamin D*, 4th ed ed. Cambridge, MA, USA: Elsevier; 2017.
15. Brumbaugh PF, Haussler MR. 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol receptors in intestine. I. Association of 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol with intestinal mucosa chromatin. *J Biol Chem*. 1974;249(4):1251-7.

16. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;102(1-5):156-62.
17. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014;5:151.
18. Jiang YJ, Teichert AE, Fong F, Oda Y, Bikle DD. 1 α ,25(OH) $_2$ -dihydroxyvitamin D $_3$ /VDR protects the skin from UVB-induced tumor formation by interacting with the beta-catenin pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:229-32.
19. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;84(2-3):223-30.
20. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J*. 2003;17(3):509-11.
21. Bookout AL, Jeong Y, Downes M, Yu RT, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell*. 2006;126(4):789-99.
22. Han S, Li T, Ellis E, Strom S, Chiang JY. A novel bile acid-activated vitamin D receptor signaling in human hepatocytes. *Mol Endocrinol*. 2010;24(6):1151-64.
23. Gascon-Barre M, Demers C, Mirshahi A, Neron S, Zalzal S, Nanci A. The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells. *Hepatology*. 2003;37(5):1034-42.
24. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):330-44.
25. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2014;349:g4596.
26. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*. 2009;50(3):957-69.
27. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011;9:85.
28. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):246-54.
29. Li J, Byrne ME, Chang E, Jiang Y, Donkin SS, Buhman KK, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;112(1-3):122-6.
30. Trayhurn P OHA, Bing C. . Interrogation of microarray datasets indicates that macrophage-secreted factors stimulate the expression of genes associated with vitamin D metabolism (VDR and CYP27B1) in human adipocytes. *Adipobiology*. 2011;3:31-6.
31. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr*. 2012;108(11):1915-23.
32. Karkeni E, Bonnet L, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Ye J, et al. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: A new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D. *Epigenetics*. 2018;13(2):156-62.
33. Vaidya A, Williams JS, Forman JP. The independent association between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin and its relation with BMI in two large cohorts: the NHS and the HPFS. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(1):186-91.
34. Liu Y, Palanivel R, Rai E, Park M, Gabor TV, Scheid MP, et al. Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. *Diabetes*. 2015;64(1):36-48.
35. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*. 2003;112(1):91-100.
36. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1718-27.
37. Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, Melhorn SJ, Morton GJ, Hoofnagle A, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology*. 2012;55(4):1103-11.
38. Bozic M, Guzman C, Benet M, Sanchez-Campos S, Garcia-Monzon C, Garí E, et al. Hepatocyte vitamin D receptor regulates lipid metabolism and mediates experimental diet-induced steatosis. *J Hepatol*. 2016;65(4):748-57.
39. Liangpunsakul S, Chalasani N. Serum vitamin D concentrations and unexplained elevation in ALT among US adults. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):2124-9.
40. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(7):517-24.

41. Chung GE, Kim D, Kwak MS, Yang JI, Yim JY, Lim SH, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):146-51.
42. Lee SM, Jun DW, Cho YK, Jang KS. Vitamin D deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: The chicken or the egg? *Clin Nutr*. 2017;36(1):191-7.
43. Bril FMM, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, et al. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2015;62:405-11.
44. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med*. 2016;14:92.
45. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*. 2014;47(1):70-80.
46. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
47. Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut*. 2007;56(2):284-92.
48. Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH, Wilson C, Rao R, et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell*. 2013;153(3):601-13.
49. Potter JJ, Liu X, Koteish A, Mezey E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor repress human alpha1 (I) collagen expression and type I collagen formation. *Liver Int*. 2013;33(5):677-86.
50. Duran A, Hernandez ED, Reina-Campos M, Castilla EA, Subramaniam S, Raghunandan S, et al. p62/SQSTM1 by Binding to Vitamin D Receptor Inhibits Hepatic Stellate Cell Activity, Fibrosis, and Liver Cancer. *Cancer Cell*. 2016;30(4):595-609.
51. Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF-beta signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut*. 2015;64(5):791-9.
52. Falletti E, Bitetto D, Fabris C, Cussigh A, Fontanini E, Fornasiere E, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):3016-24.
53. Li Q, Gao Y, Jia Z, Mishra L, Guo K, Li Z, et al. Dysregulated Kruppel-like factor 4 and vitamin D receptor signaling contribute to progression of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;143(3):799-810 e2.
54. Pourgholami MH, Akhter J, Lu Y, Morris DL. In vitro and in vivo inhibition of liver cancer cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Lett*. 2000;151(1):97-102.
55. Dalhoff K, Dancy J, Astrup L, Skovsgaard T, Hamberg KJ, Lofts FJ, et al. A phase II study of the vitamin D analogue Seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2003;89(2):252-7.
56. Lorvand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1490-7.
57. Papapostoli I, Lammert F, Stokes CS. Effect of Short-Term Vitamin D Correction on Hepatic Steatosis as Quantified by Controlled Attenuation Parameter (CAP). *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):175-81.
58. Foroughi M, Maghsoudi Z, Askari G. The effect of vitamin D supplementation on blood sugar and different indices of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016;21(1):100-4.