

Vitamina D e (ab)uso di prazoli

Giulia Rizzo, Rachele Ciccocioppo

Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Dipartimento di Medicina e Scienze dell’Invecchiamento, Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata & Università Gabriele d’Annunzio di Chieti – Pescara

VITAMIN D
UpDates

2025;8(3-4):50-54

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-6>

INTRODUZIONE

Gli inibitori della pompa protonica presente sulle cellule parietali gastriche (*proton pump inhibitor*, PPI) rappresentano una delle classi di farmaci più prescritte al mondo e costituiscono un pilastro nella gestione delle patologie acido-correlate. La loro maggiore efficacia rispetto agli anti-H₂ (quali cimetidina, ranitina, famotidina, ecc.) nell’indurre una totale e prolungata soppressione della secrezione acida gastrica ne ha favorito un uso sempre più esteso. Quest’ultimo è stato alimentato dall’impatto epidemiologico che l’infezione da *Helicobacter pylori*, principale causa di malattia peptica, aveva in passato nei Paesi occidentali e continua ad avere nei Paesi in via di sviluppo. Inoltre, la possibilità di un acquisto diretto da parte dell’utente senza una prescrizione medica ha determinato un impiego spesso improprio, che va oltre le indicazioni cliniche formalmente riconosciute. In Italia i PPI rappresentano il 5-10% delle prescrizioni farmaceutiche, in linea con quanto osservato in altri Paesi¹, con una quota crescente di utilizzo in assenza di reali fattori di rischio o di valide indicazioni. Ciò ha fatto sì che negli ultimi anni emergesse un crescente interesse nei confronti degli effetti collaterali conseguenti all’impiego prolungato di questi farmaci. Una cospicua letteratura ha, infatti, documentato come la soppressione cronica della secrezione acida gastrica induca profonde modificazioni dell’ecosistema intestinale, del metabolismo dei micronutrienti e dell’omeostasi minerale e ormonale. Tra le complicanze più frequentemente riportate figurano un aumentato rischio infettivo, la contaminazione batterica del tenue, la riduzione dell’assorbimento di ferro, vitamina B₁₂ e magnesio, e alterazioni significative del metabolismo della vitamina D e del calcio. Ricerche più recenti hanno, inoltre, messo in evidenza la possibilità che i PPI esercitino anche degli effetti negativi diretti sul tessuto osseo, interferendo con i meccanismi regolatori la proliferazione osteoblastica e l’attività osteoclastica. In particolare,

l’associazione tra ipomagnesemia, ridotta attivazione della vitamina D, ipocalcemia lieve e incremento del turnover osseo configura un quadro fisiopatologico complesso, che va ben oltre la tradizionale spiegazione basata sulla ipocloridria. Queste osservazioni suggeriscono che l’uso cronico dei PPI rappresenti un fattore di rischio multidimensionale, capace di agire attraverso vie metaboliche, endocrine e microbiologiche convergenti verso una compromissione dell’equilibrio osseo. In tale prospettiva, la valutazione critica dell’appropriatezza prescrittiva e la comprensione dei meccanismi alla base delle complicanze associate all’uso cronico di PPI assumono un ruolo fondamentale per una prescrizione e per un uso consapevole e personalizzato di questi farmaci.

IL MECCANISMO D’AZIONE DEGLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA E IL LORO IMPIEGO CLINICO

Introdotti in commercio nel 1989, i PPI attualmente utilizzabili sono sei – omeprazolo, lansoprazolo, dexlansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo – e ogni molecola ha diversi nomi commerciali in base all’azienda produttrice. Tutti esercitano la loro azione farmacologica inibendo in modo irreversibile la pompa protonica H⁺/K⁺-ATPas presenti sulla membrana apicale delle cellule parietali gastriche, bloccando così la secrezione di acido gastrico^{2,3}. Inoltre, i PPI sono basi deboli, per cui possono essere protonati e resi attivi solo in un ambiente fortemente acido come quello gastrico⁴. Una volta attivati tramite protonazione, si legano a uno o più residui di cisteina della pompa H⁺/K⁺-ATPas, rendendola inattiva⁴. Nonostante un’emivita media relativamente breve (compresa tra 0,6 e 1,9 ore), l’irreversibilità del legame fa sì che l’effetto farmacologico duri quanto l’emivita delle cellule parietali, pari a 48 ore in media. L’attività ottimale dei PPI si ottiene quando vengono somministrati a stomaco vuoto, preferibilmente 30-60 minuti prima dei pasti.

Corrispondenza

Rachele Ciccocioppo

rachele.ciccocioppo@unich.it

Conflitto di interessi

L’Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Rizzo G, Ciccocioppo R. Vitamina D e (ab)uso di prazoli. Vitamin D – Updates 2025;8(3-4):50-54. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-6>

© Copyright by Pacini Editore srl



Open Access

L’articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L’articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> deed.it

L'assunzione a digiuno non solo ne migliora l'assorbimento, ma garantisce anche che il picco plasmatico del farmaco coincida con la stimolazione massimale della pompa protonica espressa sulle cellule parietali gastriche conseguente all'ingestione di cibo⁵⁶. Per quanto attiene le indicazioni terapeutiche, queste sono molteplici e comprendono: le emorragie digestive alte, la malattia da reflusso gastroesofageo, l'esofagite, le varici esofagee e/o la gastropatia congestizia conseguenti all'ipertensione portale, la malattia peptica, la prevenzione delle ulcere indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei nei pazienti a rischio, la gastrite uremica, la sindrome di Zollinger-Ellison, nonché nei cicli di terapia eradicante l'infezione da *Helicobacter pylori*⁷. In passato, prima che si scoprisse l'*Helicobacter pylori* quale agente eziologico della malattia peptica, l'evidenza che la riduzione dell'acidità gastrica riducesse il rischio di sviluppare ulcera gastrica e/o duodenale e che la curasse in una larga maggioranza di casi aveva alimentato l'idea – poi rivelatasi inesatta – che i PPI e qualunque altra molecola in grado di ridurre/bloccare la secrezione acida gastrica fossero "gastroprotettori"⁷. L'erroneo concetto di "gastroprotezione" contribuisce ancora oggi a molte prescrizioni inappropriate da parte della classe medica e dei farmacisti e alla autoprescrizione. Un importante studio inglese del 2022 ha mostrato come il 50% delle prescrizioni dei PPI da parte del medico di medicina generale avvenisse senza un'indicazione clinica adeguata⁸. I principali predittori di un uso improprio erano: la terapia antibiotica, quella steroidea o la politerapia anche in assenza di uno specifico fattore di rischio, ovvero il ricovero in ambiente non intensivo e l'assenza di rischio di ulcere da stress⁸. Altrettanto comune è la prescrizione a chi assume farmaci antinfiammatori non steroidei senza avere fattori di rischio per malattia peptica, che ricordiamo essere: età >65 anni, storia di ulcera gastro/duodenale, infezione da *Helicobacter pylori*, oppure in coloro che assumono antiaggreganti come prevenzione di incidenti vascolari. In quest'ultimo caso, si ricorda che l'acido acetilsalicilico a una dose inferiore a 250 mg ha solo un effetto antiaggregante e non impatta sulla istoprotezione della barriera gastrica, in quanto inibisce la ciclo-ossigenali e non la lipo-ossigenasi⁹. Inoltre, circa un terzo delle terapie con

PPI avviate per malattia da reflusso gastroesofageo e circa un decimo di quelle intraprese a scopo profilattico vengono proseguite per un tempo indeterminato, anche dopo la cessazione dell'indicazione originaria, evidenziando una tendenza al mantenimento ingiustificato del trattamento, nonostante tutte le linee guida, comprese quelle italiane più recenti¹⁰, raccomandino una durata di 4-8 settimane, seguita da un tentativo di sospensione o di riduzione (step-down) secondo la minima dose efficace per il controllo dei sintomi del paziente.

L'UTILIZZO A LUNGO TERMINE DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Una crescente messe di evidenze ha messo in luce le conseguenze cliniche associate a un uso cronico di PPI e derivanti proprio dalla riduzione dell'acidità gastrica¹¹. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato un aumento significativo del rischio infettivo: in particolare, l'associazione con la colite da *Clostridium difficile* risulta tra le più solide, con un rischio fino a 2,9 volte maggiore nei pazienti in terapia con PPI rispetto ai non utilizzatori. Similmente, è stata dimostrata una correlazione con un aumentato numero di casi di polmonite acquisita in comunità e di infezione da *Streptococcus pneumoniae*, soprattutto durante le prime settimane dall'inizio della terapia con PPI, suggerendo come la soppressione della secrezione acida gastrica possa facilitare la colonizzazione e l'aspirazione di batteri patogeni dalle prime vie digestive¹². Parallelamente, la modifica del pH gastrico determina importanti alterazioni della barriera antimicrobica intrinseca rappresentata proprio dalla secrezione acida, favorendo la sopravvivenza e la proliferazione delle specie microbiche provenienti dal cavo orale e presenti negli alimenti non sottoposti a cottura. In particolare, un ambiente gastrico meno acido permette il transito e la colonizzazione di microrganismi nel tenue, predisponendo allo sviluppo della contaminazione batterica del tenue (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*, SIBO) e della sindrome che ne consegue (malassorbimento di micro-macronutrienti, diarrea, dolori addominali, meteorismo, flatulenza, calo ponderale, anemia, osteoporosi, ecc.). La più recente analisi ha infatti evidenziato una prevalenza di SIBO pari al 36,8% nei pazienti trattati con PPI, significativamente superiore al 19,9% dei controlli, con un incremento del rischio

del 4,265% per ogni mese aggiuntivo di terapia¹³. Ciò in quanto la mancanza di acido nell'ambiente gastrico compromette l'assorbimento di micronutrienti essenziali, quali il ferro nella forma non-eme, presente nelle fonti di origine vegetale e in molte preparazioni alimentari, che richiede un ambiente fortemente acido per essere convertito nella forma ferrosa assorbibile, e la vitamina B₁₂, la cui dissociazione dai complessi proteici alimentari e il legame con gli *R-bindings* dipendono dall'acidità gastrica¹⁴. Infine, l'uso prolungato dei PPI favorisce anche la disbiosi intestinale, ossia la presenza di specie patobionte rispetto a quelle eubionte che, a lungo andare, sono la causa di un'alterata permeabilità intestinale e della perdita della tolleranza immunologica periferica alla base di tante patologie infiammatorie croniche che affliggono la nostra società¹⁵.

Questi elementi di fisiopatologia anticipano e giustificano le conseguenze endocrine, minerali e scheletriche di un uso improprio e prolungato di PPI, che verranno approfondite nei paragrafi seguenti.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO MINERALE E VITAMINICO

L'uso a lungo termine dei PPI è oggi riconosciuto come un fattore di rischio per lo sviluppo di profonde alterazioni del metabolismo minerale, contribuendo all'insorgenza di osteoporosi¹⁶. Le più recenti evidenze provengono da studi multidisciplinari, che hanno chiarito sia i meccanismi endocrini sia gli effetti diretti dei PPI sul metabolismo osseo. Uno dei contributi più completi è rappresentato dal lavoro di Mu e collaboratori che, attraverso approcci integrati di *network toxicology*, *molecular docking* e *dynamic*, ha dimostrato come i PPI interagiscano con molecole regolatorie centrali nel rimodellamento osseo, quali *Epidermal Growth Factor Receptor*, *Estrogen Receptor-1* e *Src-family kinase*, noti regolatori rispettivamente della proliferazione osteoblastica, della sensibilità estrogenica e dell'attività osteoclastica¹⁷. I complessi che si formano a seguito dell'interazione tra queste molecole con i loro ligandi hanno una stabilità conformazionale sufficiente a suggerire un potenziale effetto *off-target* sul metabolismo scheletrico, mediato dall'alterazione di vie rilevanti quali la segnalazione *Human Epidermal Growth Factor Receptor* e le vie di resistenza

endocrina, entrambe essenziali per il mantenimento dell'equilibrio tra formazione e riassorbimento osseo¹⁷. Sebbene tali evidenze molecolari rappresentino un contributo significativo alla comprensione dei meccanismi attraverso cui i PPI possano indurre l'osteoporosi, esse devono essere integrate con le ben note perturbazioni del metabolismo minerale e vitaminico associate al loro uso prolungato¹⁶. L'ipomagnesemia cronica rappresenta una delle complicanze meglio documentate del trattamento protracted con PPI ed è attribuibile sia a una ridotta biodisponibilità intestinale sia a una disregolazione dell'assorbimento transcellulare mediato dai canali TRPM6/TRPM7¹⁸. Tale deficit minerale, spesso silente nelle fasi iniziali, può manifestarsi clinicamente con dei disturbi neuromuscolari e cardiaci e risulta frequentemente refrattario alla supplementazione orale, ma tende a normalizzarsi rapidamente dopo la sospensione del trattamento.

Poiché il magnesio rappresenta un cofattore essenziale per le reazioni di 25-idrossilazione epatica e 1-idrossilazione renale, la sua carenza determina una condizione di "resistenza funzionale" alla vitamina D, con una ridotta produzione di 1,25(OH)₂D e la conseguente compromissione dell'assorbimento intestinale del calcio¹⁸. Tale quadro può addirittura palesarsi con ipocalcemia lieve ma persistente e iperparatiroidismo secondario, che a sua volta determina un'accelerazione del turnover osseo. Contestualmente, la soppressione dell'acidità gastrica indotta dai PPI riduce la solubilizzazione dei sali di calcio, in particolare del carbonato, aggravando ulteriormente il deficit di assorbimento e contribuendo al quadro di iperparatiroidismo secondario. La copresenza di ridotta disponibilità di vitamina D attiva e di scarso assorbimento

di calcio amplifica la vulnerabilità del tessuto osseo e può spiegare perché l'integrazione esclusiva di calcio non si traduca in un recupero significativo della densità minerale ossea nei pazienti in terapia cronica con PPI. La concomitanza dei meccanismi di interferenza diretta con punti chiave del *signaling* osteoblastico e osteoclastico, di disfunzioni endocrine calcio-vitamina D-dipendenti e di ipomagnesemia iatrogena configura un fenotipo osteoporotico complesso e multifattoriale, che supera la semplice ipotesi dell'ipocalcioridria come unico meccanismo patogenetico associato ai PPI. È pertanto plausibile che la maggiore incidenza di fratture osservata nei pazienti in trattamento cronico con PPI derivi da una combinazione di effetti diretti, mediati da interazioni *ligand-target*, e indiretti, dovuti alla perturbazione dell'omeostasi minerale (Fig. 1).

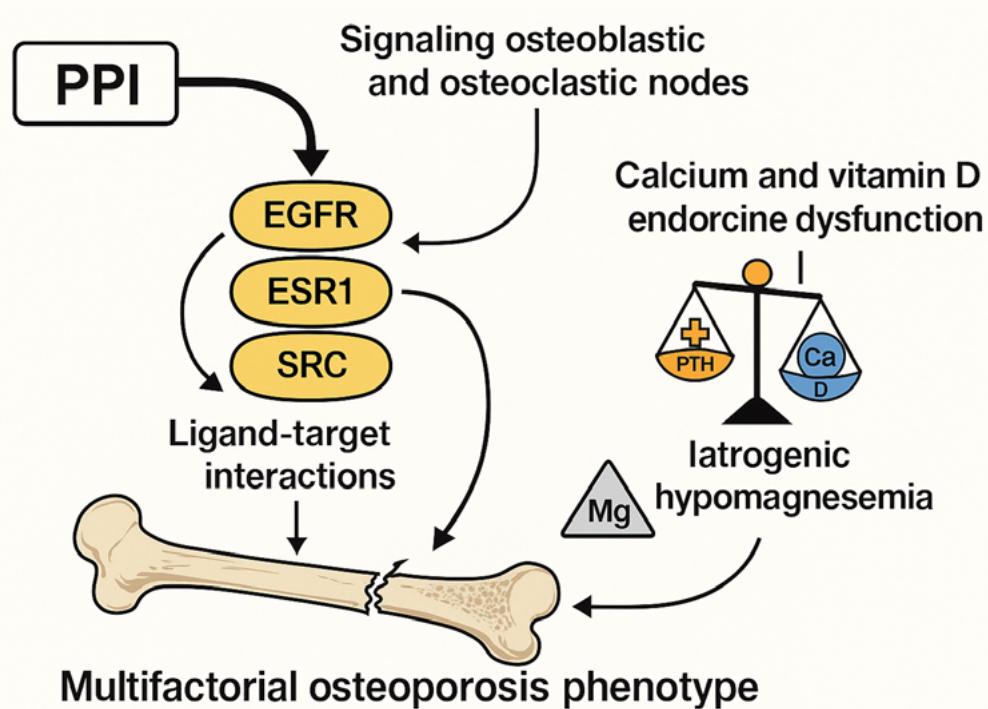


FIGURA 1.

Effetti degli inibitori di pompa protonica (PPI) sul metabolismo minerale e osseo. La ridotta disponibilità di magnesio compromette i canali di assorbimento TRPM6/TRPM7 (*Transient Receptor Potential Melastatin 6/7*) e ostacola la 25-idrossilazione epatica e la 1-idrossilazione renale, generando una "resistenza funzionale" alla vitamina D e il conseguente ridotto assorbimento del calcio. La soppressione dell'acidità gastrica riduce inoltre la solubilizzazione dei sali di calcio. È anche ipotizzata un'interferenza off-target di tali farmaci su EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), ESR1 (*Estrogen Receptor 1*) e SRC (*Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src*), interferendo con i processi di rimodellamento osseo e contribuendo a un fenotipo osteoporotico multifattoriale.

IL RUOLO DELLA SIBO – INDOTTA DA PPI – SUL MALASSORBIMENTO DELLA VITAMINA D

L'ipocloridria indotta dai PPI non altera soltanto la fisiologia digestiva, ma modifica profondamente anche l'ecosistema microbico gastrointestinale. La perdita della normale barriera acida, infatti, consente la sopravvivenza, la proliferazione e la migrazione di batteri verso il tenue, predisponendo allo sviluppo di SIBO¹³. Già nelle prime descrizioni della SIBO, veniva evidenziato come i pazienti sviluppassero deficit di micronutrienti liposolubili, inclusa la vitamina D, con delle manifestazioni cliniche quali osteomalacia e tetania. Il meccanismo fisiopatologico principale attraverso cui la SIBO interferisce con l'assorbimento dei lipidi è rappresentato dalla deconiugazione precoce dei sali biliari, operata dai batteri. Tale processo, fisiologicamente confinato al colon, viene patologicamente anticipato al digiuno e all'ileo, compromettendo la capacità dei sali biliari di formare micelle stabili e determinando una riduzione della emulsificazione dei lipidi. La vitamina D assunta attraverso la dieta necessita di essere incorporata nelle micelle di lecitina e sali biliari, per poter essere assorbita dagli enterociti dove viene trasportata attraverso la membrana apicale tramite trasportatori lipidici [NPC1L1, SR-B1, CD36], incorporata nei chilomicroni e, quindi, rilasciata nel sistema linfatico. La deconiugazione anticipata dei sali biliari ostacola queste fasi, riducendo in modo significativo l'assorbimento della vitamina D¹⁹. Oltre al meccanismo biliare-dipendente, contribuiscono al deficit di vitamina D ulteriori alterazioni indotte dalla SIBO, come l'effetto diretto dei metaboliti batterici sulla mucosa intestinale e l'inattivazione degli enzimi espressi sulla membrana enterocitaria. Quest'ultimo meccanismo comporta una perdita o una riduzione del patrimonio enzimatico, compresa la lattasi, e il conseguente sviluppo di sintomi da intolleranza al lattosio, il cui assorbimento intestinale dipende dalla idrolisi operata dall'enzima beta-galattosidasi presente sull'orletto a spazzola degli enterociti e la cui mancata digestione determina delle importanti ripercussioni nutrizionali, metaboliche e immunologiche, dovute alla conseguente carenza di vitamina D²⁰. Nel complesso, i dati disponibili supportano l'esistenza di un nesso fisiopatologico tra l'ipocloridria indotta dai PPI e la SIBO, e tra quest'ultima

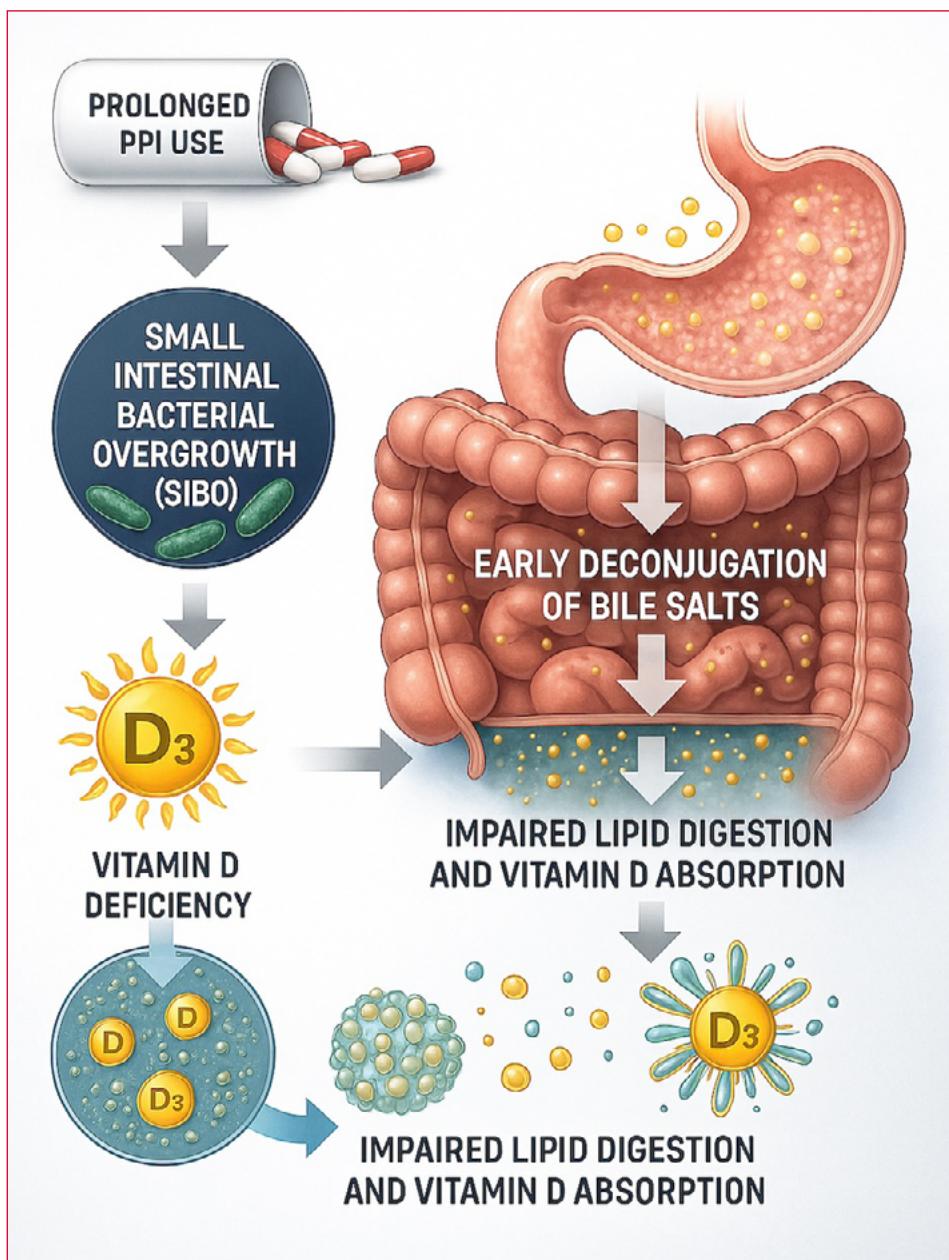


FIGURA 2.

Meccanismo attraverso cui l'ipocloridria indotta dagli inibitori di pompa protonica (PPI) favorisce la SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth) e compromette l'assorbimento della vitamina D. La proliferazione batterica determina deconiugazione precoce dei sali biliari, ostacolando la formazione delle micelle lipidiche e l'assorbimento enterocitario tramite i trasportatori NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), SR-B1 (Scavenger Receptor Class B Type 1) e CD36 (Cluster of Differentiation 36). Le alterazioni dell'orletto a spazzola e la riduzione degli enzimi enterocitari, tra cui la lattasi, contribuiscono ulteriormente alla carenza di vitamina D, delineando una rilevante interferenza indiretta dei PPI sull'omeostasi minerale.

e il metabolismo scheletrico, attraverso dei meccanismi diretti (molecolari) e indiretti (digestivi e metabolici) sull'assorbimento lipidico, compresa la vitamina D, il calcio e il magnesio (Fig. 2).

CONCLUSIONI

L'analisi integrata delle evidenze sino a oggi disponibili conferma che l'impiego cronico dei PPI rappresenta un fattore di rischio importante nell'indurre

un'alterazione dell'omeostasi intestinale, minerale ed endocrina. Emerge infatti un modello fisiopatologico complesso, in cui l'interferenza diretta dei PPI con nodi critici del *signaling* osteoblastico e osteoclastico si combina con profonde disfunzioni endocrine – in particolare del metabolismo di vitamina D e calcio – e con alterazioni sistemiche dell'omeostasi minerale – soprattutto di ferro, calcio e magnesio. Inoltre, la prevalenza di SIBO nei pazienti in trattamento cronico con PPI, con conseguente malassorbimento lipidico, la documentata ipomagnesemia spesso refrattaria alla supplementazione e la ridotta attivazione della vitamina D delineano un quadro in cui la perdita di massa ossea rappresenta la convergenza di molteplici vie patogenetiche, la cui coesistenza crea un circolo vizioso che favorisce la demineralizzazione ossea, lo sviluppo di osteoporosi e l'aumentato rischio di fratture. Alla luce di tali evidenze, l'appropriatezza prescrittiva dei PPI diventa un elemento centrale, a cui deve seguire anche un controllo periodico sulla necessità di proseguire il trattamento e, ove possibile, stabilire strategie di *step-down* o di sospensione. Inoltre, l'identificazione dei pazienti a rischio – anziani, soggetti con carenze minerali, osteoporosi nota, politerapia – assume un ruolo prioritario nella prevenzione delle conseguenze di una terapia inappropriata con PPI. In conclusione, una maggiore consapevolezza delle implicazioni a lungo termine di tale terapia può contribuire a migliorare la loro appropriatezza prescrittiva e a ridurre le conseguenze sullo stato di salute.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Tosetti C, Nanni I. Use of proton pump inhibitors in general practice. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2017;8:220-226. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.180>.
- 2 Sachs G, Shin JM, Briving C, et al. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺/K⁺ ATPase. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1995;35:277-305.
- 3 Hixson IJ, Kelley CL, Jones WN, et al. Current trends in the pharmacotherapy for peptic ulcer disease. Arch Intern Med 1992;152:705-712.
- 4 Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. Paediatr Drugs 2003;5:25-40. <https://doi.org/10.2165/00128072-200305010-00003>.
- 5 Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, et al. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1267-1272. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00829.x>.
- 6 Katz PO, Scheiman JM, Barkun AN. Review article: acid-related disease – what are the unmet clinical needs? Aliment Pharmacol Ther 2006;23 Suppl 2:9-22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02944.x>.
- 7 Ahmed A, Clarke JO. Proton pump inhibitors (PPI). StatPearls 2023.
- 8 Koggel LM, Lantinga MA. Proton pump inhibitor prescribing in primary care. Br J Gen Pract 2022;72:e900-e908.
- 9 Niv Y, Banic M. Gastric barrier function and toxic damage. Dig Dis 2014;32:235-242. <https://doi.org/10.1159/000357855>.
- 10 Savarino EV, Barberio B, Scarpignato C, et al. Italian guidelines for the diagnosis and management of gastro-esophageal reflux disease: Joint consensus from Italian Gastroenterology societies. Digest Liver Dis 2025;57:1550-1577. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.04.020>.
- 11 Lehault WB, Hughes DM. Review of the long-term effects of proton pump inhibitors. Fed Pract 2017;34:19-23.
- 12 Andrawes M, Andrawes W, Das A, et al. Proton pump inhibitors – An evidence-based review of indications, efficacy, harms, and deprescribing. Medicina 2025;61:1569. <https://doi.org/10.3390/medicina61091569>.
- 13 Khurmatullina AR, Andreev DN, Kucheryavyy YA, et al. The duration of proton pump inhibitor therapy and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis. J Clin Med 2025;14:4702. <https://doi.org/10.3390/jcm14134702>.
- 14 Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. Curr Gastroenterol Rep 2010;12:448-457. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0141-0>.
- 15 Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2017;152:313-321.e2 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>.
- 16 Losurdo G, Caccavo NLB, Indelicati G, et al. Effect of long-term proton pump inhibitor use on blood vitamins and minerals: A primary care setting study. J Clin Med 2023;12:2910. <https://doi.org/10.3390/jcm12082910>.
- 17 Mu Y, Zhou Y, Zhang X, et al. Exploring the mechanisms and targets of proton pump inhibitors-induced osteoporosis through network toxicology, molecular docking, and molecular dynamics simulations. Front Pharmacol 2025;16:1592048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1592048>.
- 18 Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin d activation and function. J Am Osteopath Assoc 2018;118:181-189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>.
- 19 Bushyhead D, Quigley EMM. Small intestinal bacterial overgrowth – Pathophysiology and its implications for definition and management. Gastroenterology 2022;163:593-607. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.002>.
- 20 Dell'Anna G, Fanizzi F, Zilli A, et al. The role of vitamin d in inflammatory bowel diseases: from deficiency to targeted therapeutics and precise nutrition strategies. Nutrients 2025;17:2167. <https://doi.org/10.3390/nu17132167>.