

ความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง: การศึกษาย้อนหลังที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ศิริลักษณ์ เจนนุวัตร พ.บ.*,**, สีวโรจน์ ขนอม พ.บ.*,**, นพรัตน์ ประชาสิทธิศักดิ์ พ.บ.*,**, นิยาดา วิททยาศัย พ.บ.*,**

*งานโรกระบบทางเดินอาหารและตับ กลุ่มงานกุมารเวชศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

**ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Abstract: Prevalence of Vitamin D Deficiency in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study at Queen Sirikit National Institute of Child Health

Siriluck Jenuvat, M.D.*,**, Siwarode Khanom, M.D.*,**, Noparat Prachasitthisak, M.D.*,**, Niyada Vithayasai, M.D.*,**

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Pediatrics, Queen Sirikit National Institute of Child Health (QSNICH), Ratchawithi Rd., Ratchathewi, Bangkok, 10400, Thailand

**Department of Pediatrics, College of Medicine, Rangsit University, Khwaeng Thung Phayathai, Khet Ratchathewi, Krungthep Mahanakhon 10400, Thailand (E-mail: siriluck-jen@hotmail.com)

(Received: 6 January, 2023; Revised: 24 April, 2023; Accepted: 7 August, 2023)

Background: Vitamin D has a significant role in maintenance of GI barrier integrity, regulating gut mucosal immunity, impacting GI microbiota, and modulating anti-inflammatory immune responses. Therefore, vitamin D deficiency may be the cause of IBD or aggravated disease progression. **Objective:** The primary objective is to evaluate the prevalence of vitamin D deficiency in Pediatric Inflammatory Bowel Disease (PIBD) patients at QSNICH. The secondary objective is to find associated factors of vitamin D deficiency. **Method:** A retrospective descriptive study was conducted by using a case record form. Inclusion criteria were PIBD patients at QSNICH who had blood levels of a total of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) during October 1st, 2018 – September 30th, 2020. Data were collected from outpatient medical records, which included demographic, clinical and laboratory data, disease activity, and treatment. **Results:** From a total of 33 cases of PIBD patients, 19 (57.58%) were diagnosed with Crohn's disease (CD), and 14 cases (42.42%) were ulcerative colitis (UC). The median age and duration of disease were 133 months (range 13-205 months), 25 months (range 3-145 months), respectively. 30.3% of patients were male. 57.6% of the patients had Fitzpatrick skin type 4, 93.9% of the patients exercised less than 30 minutes/day, and 84.8% of the patients had sun exposure of less than 1 hour/day. The prevalence of Vitamin D deficiency in PIBD was 39.4%, which could be divided into subgroups of CD 47.4%, and UC 28.6% which was not statistically different (p -value = .497). Comparing the vitamin D deficiency group and the non-vitamin D deficiency group, including patients' factors, diseases factor, drugs, and other factors, the significant correlation between both groups were Fitzpatrick skin type (p -value = .02) and received anti-TNF therapy (p -value = .028). **Conclusion:** Vitamin D deficiency was commonly seen in IBD patients. The risk factors for vitamin D deficiency in this group of patients were skin type and anti-TNF therapy.

Keywords: Pediatric inflammatory bowel disease, Pediatric Crohn's disease, Pediatric Ulcerative colitis, Vitamin D deficiency.

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: วิตามินดี มีบทบาทสำคัญต่อระบบทางเดินอาหาร โดยส่งเสริมความแข็งแรงของแนวป้องกันของเยื่อทางเดินอาหาร (gut barrier) ระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดความสมดุลของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร และยับยั้งการอักเสบ ดังนั้นถ้ามีภาวะขาดวิตามินดี อาจเป็นสาเหตุให้เกิดโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง หรือทำให้โรคกำเริบได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (pediatric inflammatory bowel disease; PIBD) ที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี วัตถุประสงค์รองเพื่อหาปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีการ: ศึกษาข้อมูลย้อนหลังเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนนอกของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังและได้รับการเจาะระดับวิตามินดีในเลือด (25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D) ในช่วงระหว่าง 1 ตุลาคม 2561 - 30 กันยายน 2563 ที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โดยเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อาการทางคลินิก ผลเลือด ระดับความรุนแรงของโรค และข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา และนำผลมาวิเคราะห์ทางสถิติ

ผล: มีผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีทั้งหมด 33 ราย แบ่งเป็นโรคโครห์น 19 ราย (57.58%) โรคลำไส้ใหญ่อักเสบ 14 ราย (42.42%) ค่ามัธยฐานของอายุ และระยะเวลาที่เป็นโรค คือ 133 เดือน (13-205 เดือน) และ 25 เดือน (3-145 เดือน) ตามลำดับ เป็นเพศชาย ร้อยละ 30.3 ผู้ป่วย ร้อยละ 57.6 มีระดับซีฟิวตาม Fitzpatrick ชนิดที่ 4 ร้อยละ 93.9 ของผู้ป่วยออกกำลังกาย < 30 นาที/วัน และร้อยละ 84.8 โคนแสงแดด < 1 ชั่วโมง/วัน พบความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง ร้อยละ 39.4 โดยแบ่งเป็นโรคโครห์น ร้อยละ 47.4 และโรคลำไส้ใหญ่อักเสบ ร้อยละ 28.6 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = .497) เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลต่อภาวะขาดวิตามินดี เช่น ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ปัจจัยเรื่องตัวโรค ยา และปัจจัยอื่นๆ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินดี คือ ระดับซีฟิว (p -value = .02) และการได้รับยากกลุ่ม anti-TNF (p -value = .028)

สรุป: พบภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังได้บ่อย โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ระดับซีฟิว และการได้รับยากกลุ่ม anti-TNF

คำสำคัญ: โรคลำไส้อักเสบเรื้อรังในเด็ก, โรคโครห์น, โรคลำไส้ใหญ่อักเสบ, ภาวะขาดวิตามินดี

บทนำ

โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel diseases; IBD) แบ่งออกเป็น 2 โรคหลัก ได้แก่ โรคโครห์น (Crohn's disease; CD) และโรคลำไส้ใหญ่อักเสบ (ulcerative colitis; UC) โดยผู้ป่วยมักมีการอักเสบของทางเดินอาหารเรื้อรัง และในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการนอกกระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย เช่น ข้ออักเสบ ตับและทางเดินน้ำดีอักเสบ เป็นต้น โดยยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของโรคที่ชัดเจน แต่มีหลักฐานว่าอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม

สิ่งแวดล้อม รวมไปถึงระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ อุบัติการณ์ของโรค IBD เพิ่มขึ้นทั่วโลกและพบเพิ่มสูงขึ้นมากในประเทศแถบภูมิภาคตะวันออก ในขณะที่ประเทศแถบตะวันตกเริ่มคงที่ โดยอุบัติการณ์ของโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังในเด็ก (pediatric inflammatory bowel disease; PIBD) พบสูงถึง 23/100,000 คน/ปี ในทวีปยุโรป และพบ 15.2 และ 11.4 ในทวีปอเมริกาเหนือ และเอเชีย/ตะวันออกเฉียงกลางตามลำดับ¹ สำหรับอุบัติการณ์ของโรค IBD ในประเทศไทยพบได้น้อย คือ 0.63-0.67/100,000 คน/ปี²

ในปัจจุบันพบว่าวิตามินดีและ vitamin D receptor (VDR) มีบทบาทสำคัญต่อระบบทางเดินอาหาร โดยส่งเสริมความแข็งแรงของแนวป้องกันของเยื่อทางเดินอาหาร (gut barrier) ระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดความสมดุลของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร และยับยั้งการอักเสบ จากการทบทวนวรรณกรรมของ Ardesia M และคณะ³ พบระดับวิตามินดีที่ต่ำในโรคกลุ่มภูมิแพ้ตนเอง (immune-related diseases) หลายโรคซึ่งบ่งชี้ว่าวิตามินดีมีบทบาทเกี่ยวข้องในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย นอกจากนี้ ระดับ 1,25-dihydroxyvitamin D ยังมีความเกี่ยวข้องกับ NOD2-mediated expression ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรค IBD โดยเกี่ยวข้องกับ IBD1 gene นอกจากนี้ ยังพบว่า ผู้ป่วยมีความผิดปกติของ VDR จะมีโอกาสเป็นโรค IBD ได้สูงขึ้น จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้มีการศึกษามากมายในช่วงระยะหลังเพื่อดูความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วย IBD เช่น ความรุนแรงของโรค ความเสี่ยงต่อการผ่าตัด การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน เป็นต้น

สำหรับความชุกของการเกิดภาวะขาดวิตามินดีนั้น การศึกษาของ Pinto RD และคณะ⁴ พบว่า ผู้ป่วย IBD มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะขาดวิตามินดีมากกว่าประชากรทั่วไป 1.64 เท่า ส่วนการศึกษาในผู้ป่วย PIBD โดย Pappa HM⁵ และคณะ พบภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 5.8 โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดคือ ฤดูหนาว สีผิวเข้ม น้ำหนักตัวมาก ไม่ได้รับวิตามินดีเสริม และค่า ESR สูง สำหรับการศึกษาของ Levin AD และคณะ⁶ พบผู้ป่วย PIBD มีภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 19 โดยปัจจัยเสี่ยงคือ การได้รับยากกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่ยังไม่มีการวิจัยเกี่ยวกับภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วย IBD ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ในประเทศไทย จึงเป็นสาเหตุให้ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะทำการวิจัยนี้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนนอกของผู้ป่วย PIBD และได้รับการเจาะระดับวิตามินดีในเลือด (25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D) ในช่วงระหว่าง 1 ต.ค. 2561 - 30 ก.ย. 2563 ที่สถาบันสุขภาพเด็กฯ โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วย PIBD ที่สถาบันสุขภาพเด็กฯ และวัตถุประสงค์รองเพื่อหาปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยผู้ปกครองและผู้ป่วยต้องเซ็นติเบยินยอมก่อนเข้าร่วมการวิจัย เกณฑ์การคัดออก

คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการเสริมวิตามินดีก่อนการตรวจเลือด โดยเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อาการทางคลินิก ผลเลือด ระดับความรุนแรงของโรค และข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา และนำผลมาวิเคราะห์ทางสถิติ มีผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 45 รายที่ได้รับการวินิจฉัย PIBD แต่มีผู้ป่วยเพียง 33 รายที่ครบเกณฑ์การเข้าวิจัย เนื่องจากโรค PIBD เป็นโรคที่พบได้น้อยมากโดยอุบัติการณ์ของโรค IBD ในประเทศไทย คือ 0.63-0.67/100,000 คน/ปี² ดังนั้นในการศึกษานี้จึงเก็บข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด 33 รายที่ครบเกณฑ์การเข้าวิจัยมาวิเคราะห์ทางสถิติ

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค PIBD อ้างอิงตาม ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents ค.ศ. 2014⁷ ได้แก่ ประวัติและตรวจร่างกาย ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร และผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยา รวมถึงผลการตรวจทางรังสีวิทยาที่เข้าได้ ร่วมกับกาวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ ออกไป

การวัดระดับวิตามินดีในเลือดที่สถาบันสุขภาพเด็กฯ ใช้วิธี electrochemiluminescence binding assay และจัดระดับวิตามินดีตามเกณฑ์ของสมาคมต่อมไร้ท่อ ประเทศสหรัฐอเมริกา⁸ ดังนี้

ภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) คือ ระดับ 25(OH)D <20 ng/mL (< 50 nmol/L)

ภาวะพร่องวิตามินดี (vitamin D insufficiency) คือ ระดับ 25(OH)D 20–30 ng/mL (50-75 nmol/L)

สำหรับการประเมินสีผิวของผู้ป่วยแบ่งตาม Fitzpatrick classification ซึ่งเป็นที่ยอมรับในวงกว้างโดยแบ่งระดับของสีผิวตามจำนวนเมลานินในชั้นผิว และการตอบสนองต่อแสงแดด โดยแบ่งสีผิวเป็น 6 ชนิด ดังนี้ชนิดที่ 1 ผิวขาวถึงขาวมาก ชนิดที่ 2 ผิวขาว ชนิดที่ 3 ผิวขาวอมเหลือง ชนิดที่ 4 ผิวสีน้ำตาลหรือผิวสองสี ชนิดที่ 5 ผิวสีน้ำตาลเข้ม ชนิดที่ 6 ผิวสีดำหรือสีหมึก

การประเมินตำแหน่งรอยโรค และการดำเนินโรค (disease behavior) ใช้ตามเกณฑ์ของ Montreal classification และการประเมินความรุนแรงของโรค CD โดยใช้ Pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) ดังนี้ คะแนน 0-10 ระยะโรคสงบ 10-30 รุนแรงน้อย >30 รุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก และโรค UC โดยใช้ Pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) โดยแบ่งความรุนแรงของโรค ดังนี้ คะแนน 0-9 ระยะโรคสงบ 10-34 รุนแรงน้อย 35-64 รุนแรงปานกลาง 65-85 รุนแรงมาก

การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์สถาบันสุขภาพเด็กฯ ใบบรรจุจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เลขที่ REC.033/2564 การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS Statistics (version 16.00) เนื่องจากข้อมูลประชากรไม่กระจายเป็นโค้งปกติ การใช้สถิติเชิงพรรณนาจึงแสดงผลเป็นค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยควอไทล์ (IQR) แสดงค่าความชุกเป็นร้อยละ และใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ในการหาปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะการขาดวิตามินดี โดยใช้สถิติ chi-square และถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อ p -values < .05

ผล

มีผู้ป่วย PIBD ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 33 ราย แบ่งเป็นโรค CD 19 ราย (57.58%) UC 14 ราย (42.42%) ค่ามัธยฐานของอายุ และระยะเวลาที่เป็นโรค คือ 133 เดือน (พิสัย 13-205, IQR 99 เดือน) และ 25 เดือน (พิสัย 3-145, IQR 31 เดือน) ตามลำดับ เป็นเพศชาย ร้อยละ 30.3 ผู้ป่วยร้อยละ 57.6 มีระดับสีผิวตาม Fitzpatrick ชนิดที่ 4 ค่ามัธยฐานของ Z score น้ำหนักส่วนสูง น้ำหนัก/ส่วนสูง ตามอายุ เท่ากับ -0.59 (พิสัย -4.34-3.84, IQR 2.38), -1.10 (พิสัย -5.82-2.66, IQR 2.73), 0.42 (พิสัย -2.63-5.13, IQR 1.79) ตามลำดับ ร้อยละ 93.9 ของผู้ป่วยออกกำลังกาย < 30 นาที/วัน และร้อยละ 84.8 โดนแสงแดด < 1 ชั่วโมง/วัน ร้อยละ 66.7 ของผู้ป่วยกินยา prednisolone และร้อยละ 51.5 กินยาในกลุ่ม immunomodulator ขณะเจาะระดับวิตามินดี ค่ามัธยฐาน Hematocrit, albumin, ESR, CRP เท่ากับ 37 % (พิสัย 29.5-43, IQR 4.1), 4.31 g/dL (พิสัย 1-5.09, IQR 0.67), 32 mm/hr (พิสัย 1-130, IQR 48.0), 0.57 mg/L (0.14-16.0, IQR 2.07) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วย CD มีความรุนแรงของโรคตอนวินิจฉัยตามเกณฑ์ PDAI score ดังนี้ ร้อยละ 47.4 ระยะรุนแรงน้อย ร้อยละ 47.4 รุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก โดยมีค่ามัธยฐานของคะแนนที่ 17.5 (พิสัย 10-47.5, IQR 21.25) โดยร้อยละ 31.6 และ 42.1 พบตำแหน่งรอยโรคที่ลำไส้ใหญ่ และลำไส้เล็กส่วนปลายจนถึงลำไส้ใหญ่ตามลำดับ มีผู้ป่วยเพียงหนึ่งรายที่ได้รับการผ่าตัด right half colectomy สำหรับการดำเนินโรคในผู้ป่วย CD ตามเกณฑ์ของ Montreal classification พบว่าร้อยละ 73.7 ไม่มีการตีบหรือรอยรั่วของลำไส้ (non-stenotic, non-penetrating/fistular) ในขณะที่เจาะระดับวิตามินดี พบว่า ระดับความรุนแรงของโรค มีค่ามัธยฐานของคะแนน PDAI เท่ากับ 10 (พิสัย 0-42.5, IQR 11.25) ค่ามัธยฐาน Hematocrit, albumin, ESR, CRP เท่ากับ 36.7 % (พิสัย 29.5-40.2, IQR 5.50), 4.40 g/dL (พิสัย 3.50-5.09, IQR 0.67), 28 mm/hr (พิสัย 1-130, IQR 48.0), 0.38 mg/L (พิสัย 0.14-4.3, IQR 1.4) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

สำหรับผู้ป่วย UC มีความรุนแรงของโรคตอนวินิจฉัยตามเกณฑ์ PUCAI score ดังนี้ ร้อยละ 21.4 ระยะรุนแรงน้อย ร้อยละ 50 รุนแรงปานกลาง ร้อยละ 7.1 รุนแรงมาก โดยมีค่ามัธยฐานของคะแนนที่ 40 (พิสัย 15-70, IQR 40) โดยร้อยละ 92.9 พบตำแหน่งรอยโรคตลอดลำไส้ใหญ่ (pancolitis) ในขณะที่เจาะระดับวิตามินดี พบว่าระดับความรุนแรงโรค UC มีค่ามัธยฐานของคะแนน PUCAI เท่ากับ 5 (พิสัย 0-40, IQR 30) ค่ามัธยฐาน hematocrit, albumin, ESR, CRP เท่ากับ 38.55 % (พิสัย 30.7-43.0, IQR 5.53), 4.28 g/dL (พิสัย 1-4.91, IQR 0.79), 38 mm/hr (พิสัย 8-109, IQR 51.75), 0.90 mg/L (พิสัย 0.16-16.0, IQR 4.86) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

พบความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วย PIBD ร้อยละ 39.4 โดยแบ่งเป็นโรค CD ร้อยละ 47.4 และโรค UC ร้อยละ 28.6

ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = .497) และพบความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีในผู้ป่วย PIBD ร้อยละ 27.3, CD ร้อยละ 26.35 และ UC ร้อยละ 28.6 ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อภาวะขาดวิตามินดี เช่น ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ปัจจัยเรื่องตัวโรค ยา และปัจจัยอื่น ๆ ในกลุ่มผู้ป่วย PIBD ที่มีภาวะขาดวิตามินดีกับกลุ่มที่

ไม่ขาดวิตามินดี พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินดีอย่างมีนัยสำคัญ คือ ระดับสีผิว (p -value = .02) โดยผู้ป่วยที่มีระดับสีผิวอ่อนมีโอกาสเกิดภาวะขาดวิตามินดีมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับสีผิวเข้ม และผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ Anti-TNF มีภาวะขาดวิตามินดีมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว (p -value = .028) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง

	โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (N=33) Median (min-max), IQR	โรคโครห์น (N=19) Median (min-max), IQR	โรคลำไส้ใหญ่อักเสบ (N=14) Median (min-max), IQR
อายุ (เดือน)	133.0 (13-205), 99	147.0 (35-205), 114	103 (13-199), 88
เพศชาย	10 (30.3%)	6 (31.6%)	4 (28.6%)
Fitzpatrick skin:			
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2	2 (6.1%)	2 (10.5%)	0 (0%)
3	7 (21.2%)	4 (21.1%)	3 (21.4%)
4	19 (57.6%)	10 (52.6%)	9 (64.3%)
5	5 (15.2%)	3 (15.8%)	2 (14.3%)
Z score W/A	-0.59 (-4.34-3.84), 2.38	-0.86 (-4.34-3.84), 2.06	-0.40 (-2.10-1.87), 2.71
Z score H/A	-1.10 (-5.82-2.66), 2.73	-1.05 (-5.82-0.51), 2.45	-1.15 (-3.12-2.66), 3.65
Z score W/H	0.42 (-2.63-5.13), 1.79	0.73 (-2.63-5.13), 1.18	-0.04 (-1.32-2.74), 1.92
ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน)	25 (3-145), 31	20 (3-145), 28	35 (4-131), 56
ระดับความรุนแรงของโรค ตอนวินิจฉัย PDCAI/PUCAI		17.5 (10-47.5), 21.25 รุนแรงน้อย 9 (47.4%) ปานกลาง ถึงรุนแรงมาก 9 (47.4%)	40 (15-70), 40 รุนแรงน้อย 3 (21.4%) รุนแรงปานกลาง 7 (50%) รุนแรงมาก 1 (7.1%)
ตำแหน่งรอยโรค		L1 4 (21.1%) L2 6 (31.6%) L3 8 (42.1%) L4 1 (5.3%)	E1 0 (0%) E2 1 (7.1%) E3 13 (92.9%)
การดำเนินโรค (Disease behavior)		B1 14 (73.7%) B2 3 (15.8%) B3 2 (10.5%) B3p 0 (0%)	
ระดับความรุนแรงของโรค ตอนเจาะระดับวิตามินดี		10 (0-42.5), 11.25 ระยะโรคสงบ 6 (31.6%) รุนแรงน้อย 10 (52.6%) รุนแรงปานกลางถึงรุนแรง มาก 3 (15.8%)	5 (0-40), 30 ระยะโรคสงบ 4 (28.6%) รุนแรงน้อย 2 (14.3%) รุนแรงปานกลาง 2 (14.3%) รุนแรงมาก 0 (0%)
ระดับ 25 (OH) D (ng/mL)	21.60 (11.70-52.10), 14.57	20.10(11.70-38.10), 15.10	27.15 (16.90-52.10), 14.57
<20	13 (39.4%)	9 (47.4%)	4 (28.6%)
20-30	9 (27.3%)	5 (26.35)	4 (28.6%)
>30	11 (33.3%)	5 (26.3%)	6 (42.9%)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (ต่อ)

	โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (N=33) Median (min-max), IQR	โรคโครห์น (N=19) Median (min-max), IQR	โรคลำไส้ใหญ่อักเสบ (N=14) Median (min-max), IQR
ระดับการออกกำลังกาย: 1	31 (93.9%)	18 (94.7%)	13 (92.9%)
2	1 (3%)	0 (0%)	1 (7.1%)
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
4	1 (3%)	1 (5.3%)	0 (0%)
ชั่วโมงที่โดนแดด/วัน			
< 1 ชั่วโมง	28 (84.8%)	15 (78.9%)	13 (92.9%)
1-3 ชั่วโมง	4 (12.1%)	3 (15.8%)	1 (7.1%)
>3 ชั่วโมง	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
กินยาขณะเจาะระดับวิตามินดี			
Prednisolone	22 (66.7%)	16 (84.2%)	6 (42.9%)
Immunomodulator	17 (51.5%)	13 (68.4%)	4 (28.6%)
Anti-TNF	3 (9.1%)	3 (15.8%)	0 (0%)
5-ASA	19 (57.6%)	10 (52.6%)	9 (64.3%)
ผลเลือดขณะเจาะระดับวิตามินดี			
Hematocrit	37.0 (29.5-43.0), 4.10	36.7 (29.5-40.2), 5.50	38.55 (30.7-43.0), 5.53
Albumin (g/dl)	4.31 (1-5.09), 0.67	4.40 (3.50-5.09), 0.67	4.28 (1-4.91), 0.79
ESR	32 (1-130), 48.0	28.0 (1-130), 48	38 (8-109), 51.75
CRP (mg/L)	0.57 (0.14-16.0), 2.07	0.38 (0.14-4.3), 1.40	0.90 (0.16-16.0), 4.86

ตำแหน่งรอยโรคของโรคโครห์น: L1= terminal ileum, L2= colon, L3= terminal ileum-colon, L4= upper GI

การดำเนินโรคของโรคโครห์น: B1= non-stenotic, non-penetrating/fistular, B2=stenosis, B3=penetrating/fistular/abscess, B3p = perianal penetrating

ตำแหน่งรอยโรคของโรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง: E1 =proctitis/rectum, E2 =left colitis, E3 =pancolitis

ระดับการออกกำลังกาย: 1 = < 30 นาที/วัน, 2 = 30-60 นาที/วัน, 3 = > 60 นาที/วัน อย่างน้อย 5 วัน/สัปดาห์, 4 = พดกิจกรรมน้อย

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะขาดและพร่องวิตามินดีในผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง

	วิตามินดี < 20ng/mL N=13(%)	วิตามินดี ≥20ng/mL N=20 (%)	R	p-value
ชาย	3 (30%)	7 (70%)	0.530	.466
หญิง	10 (43.5%)	13 (56.5%)		
Fitzpatrick type: 1	0 (0%)	0 (0%)	9.822	.020*
2	2 (100%)	0 (0%)		
3	5 (71.4%)	2 (28.6%)		
4	6 (31.6%)	13 (68.4%)		
5	0 (0%)	5 (100%)		
ระดับการออกกำลังกาย: 1	13 (41.9%)	18 (58.1%)	1.384	.501
2	0 (0%)	1 (100%)		
3	0 (0%)	0 (0%)		
4	0 (0%)	1 (100%)		

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะขาดและพร่องวิตามินดีในผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (ต่อ)

	วิตามินดี < 20ng/mL N=13(%)	วิตามินดี ≥20ng/mL N=20 (%)	R	p-value
ชั่วโมงที่โดนแดด/วัน: < 1	13 (46.4%)	15 (53.6%)	3.128	.077
1-3	0 (0%)	4 (100%)		
>3	0 (0%)	0 (0%)		
กินยาขณะเจาะระดับวิตามินดี				
Prednisolone: กิน	9 (40.9%)	13 (59.1%)	0.002	.961
ไม่กิน	4 (40%)	6 (60%)		
Immunomodulator: กิน	7 (41.2%)	10 (58.8%)	0.005	.946
ไม่กิน	6 (40%)	9 (60%)		
Anti-TNF: ใช้	3 (100%)	0 (0%)	4.838	.028*
ไม่ใช้	10 (34.5%)	19 (65.5%)		
5-ASA: กิน	6 (31.6%)	13 (68.4%)	1.146	.284
ไม่กิน	7 (50%)	7 (50%)		
Fecal calprotectin: >50	0 (0%)	1 (2100%)	2.000	.368
50-199	3 (50%)	3 (50%)		
>199	1 (100%)	0 (0%)		
Ileal involvement: ใช่	7 (48.3%)	9 (56.3%)	0.247	.619
ไม่ใช่	6 (35.3%)	11 (64.7%)		
ระดับความรุนแรงของโรค ตอนเจาะระดับวิตามินดี				
ระยะสงบ	4 (25%)	12 (75%)	2.695	.101
ระยะโรคกำเริบ	9 (52.9%)	8 (47.1%)		

* R = Pearson correlation coefficient

วิจารณ์

ความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วย PIBD ที่สถาบันสุขภาพเด็กฯ พบสูงถึงร้อยละ 39.4 โดยแบ่งเป็นโรค CD ร้อยละ 47.4 และโรค UC ร้อยละ 28.6 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = .497) และพบภาวะพร่องวิตามินดีสูงถึงร้อยละ 27.3 สำหรับการศึกษารื่องความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ในประเทศอื่น ๆ พบว่ามีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก เช่น การศึกษาของ Kim S และคณะ⁹ ที่ประเทศเกาหลีใต้ และ Levin AD⁶ ที่ประเทศออสเตรเลีย ซึ่งอยู่ในทวีปเอเชีย เช่นเดียวกันพบภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 80.2 และ 19 ตามลำดับ สำหรับการศึกษารื่องของ Pappa MD⁶ ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา พบความชุกของภาวะขาดวิตามินดีเพียงร้อยละ 5.8 เช่นเดียวกับการทบทวนวรรณกรรมโดย Mouli VP¹⁰ พบความแตกต่างของความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ใหญ่โรค IBD ตั้งแต่ร้อยละ 16-95 แต่ในงานวิจัยเหล่านี้ไม่ได้มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม มีการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อถักโดย Pinto RD⁴ พบว่าผู้ป่วยโรค IBD มีความเสี่ยง

ในการเกิดภาวะขาดวิตามินดีสูงกว่ากลุ่มควบคุมถึงร้อยละ 64 และการศึกษาของ Li XX¹¹ พบว่าผู้ป่วย IBD มีระดับวิตามินดีต่ำกว่าคนปกติโดยโรค CD และ UC มีผลต่างค่าเฉลี่ยระดับวิตามินดี -3.17 ng/mL (95%CI $-4.42, -1.93$) และ -2.52 ng/mL (95%CI $-4.02, -1.02$) ตามลำดับ แต่สำหรับการศึกษารื่องของ Veit LE และคณะ¹² ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่เป็น PIBD 58 ราย เปรียบเทียบกับเด็กและวัยรุ่นที่สุขภาพแข็งแรงดี 116 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้ว่าการศึกษานี้ไม่มีการเปรียบเทียบภาวะการขาดวิตามินดีกับกลุ่มควบคุมที่มีอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วย แต่จากการสำรวจสุขภาพประชากรไทยปีพ.ศ. 2551¹³ พบว่าคนไทยมีระดับวิตามินดีเฉลี่ยอยู่ที่ 31.8 ± 8.5 ng/mL และพบภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 5.7 และจากการศึกษาของ Senaprom S และคณะ¹⁴ พบความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในเด็กไทยอายุ 3-13 ปี ร้อยละ 10.7 ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วย PIBD มีความชุกของภาวะขาดวิตามินดีสูงกว่าประชากรทั่วไปของประเทศไทยมาก โดยอาจเกิดจากปัจจัยจากตัวโรค PIBD เช่น ลำไส้ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการอักเสบเรื้อรังส่งผล

ทำให้การดูดซึมของวิตามินดีลดลง ปัจจัยภายนอก เช่น การจำกัดกิจกรรมกลางแจ้ง หรือระยะเวลาที่โดนแสงแดดเนื่องจากเด็กป่วย รวมถึงยาที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น

เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อภาวะขาดวิตามินดี เช่น ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเอง ในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย PIBD มีค่ามัธยฐาน Z score W/A, H/A, W/H เท่ากับ -0.59 (พิสัย -4.34-3.84, IQR 2.38), -1.10 (พิสัย -5.82-2.66, IQR 2.73), 0.42 (พิสัย -2.63-5.13, IQR 1.79) ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่มีภาวะทุโภชนาการจึงอนุมานว่า ผู้ป่วยน่าจะมีการดูดซึมสารอาหารอยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงไม่น่าจะส่งผลกระทบต่อระดับวิตามินดี แต่ในการศึกษานี้ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณการบริโภควิตามินดีในอาหารจากการศึกษาของ Pappa MD⁵ พบว่าผู้ป่วย PIBD ที่มีค่าดัชนีมวลกายสูงจะมีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเนื่องจากวิตามินดีไปสะสมอยู่ที่ไขมัน ทำให้ระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่าจากการศึกษานี้พบว่า ปัจจัยเสี่ยงจากตัวผู้ป่วยที่ทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินดี คือ ระดับสีผิว (p -value = .02) โดยผู้ป่วยที่มีระดับสีผิวอ่อนมีโอกาสดังกล่าวมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับสีผิวเข้ม โดยเม็ดสีที่ผิวหนึ่งทำหน้าที่เป็นตัวกันแสง เพื่อป้องกันไม่ให้ผิวหนึ่งเกิดการไหม้แดด ดังนั้นคนที่มีผิวสีเข้มจึงมีโอกาสดังกล่าวมากกว่าคนผิวขาว จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยโรค PIBD ที่มีสีผิวเข้มเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดภาวะขาดวิตามินดี แต่การศึกษานี้ให้ผลตรงกันข้าม โดยอาจมีเหตุผลเนื่องจากในผู้ป่วยที่มีระดับสีผิวอ่อนได้รับปริมาณวิตามินดีในอาหารที่น้อยกว่า หรือผู้ป่วยโดนจำกัดกิจกรรมกลางแจ้งทำให้ไม่ได้รับแสงแดดที่เพียงพอ

สำหรับปัจจัยเรื่องตัวโรคที่อาจส่งผลต่อภาวะขาดวิตามินดี นั้น มีหลายการศึกษาที่พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วย PIBD สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลังดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการตรวจระดับวิตามินดีในระยะโรคสงบหรือรุนแรงน้อย โดยมีค่ามัธยฐาน PDAI และ PUCAI score เท่ากับ 10 และ 5 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Ham NS¹⁵ ที่พบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระยะโรครุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากจะมีภาวะขาดวิตามินดีที่รุนแรงกว่าในระยะที่โรคสงบหรือรุนแรงน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จากการศึกษาของ Haifer C และคณะ¹⁶ พบว่า ค่า 25(OH)D หรือ 1,25(OH)₂D ในระยะโรคสงบกับโรคกำเริบไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าค่า 24,25(OH)₂ ซึ่งเป็น metabolite ของ 25(OH)D มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับความรุนแรงของโรค ซึ่งในการศึกษานี้ไม่สามารถดูระดับสาร metabolite ของวิตามินดีได้ จึงอาจทำให้ไม่เห็นถึงความสัมพันธ์แบบผกผันของวิตามินดีกับความรุนแรงของโรค มีการศึกษาพบว่า ค่า ESR⁵, CRP¹⁵, fecal calprotectin¹⁶ ที่สูงขึ้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะขาดวิตามินดี และเมื่อได้รับการเสริมด้วยวิตามินดี พบว่า ความรุนแรงของโรค

ค่า ESR, CRP, fecal calprotectin ลดลง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาครั้งนี้ด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะโรคสงบหรือรุนแรงน้อย ดังนั้นค่า hematocrit, albumin, ESR, CRP ส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Ham NS¹⁵ พบภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วย CD ที่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนปลายต่อกับลำไส้ใหญ่ (ileocolonic disease) และในผู้ป่วย UC ที่มีรอยโรคเป็นบริเวณกว้าง แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวอาจเนื่องจากผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อยมาก จึงไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ทางสถิติได้

จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ยากกลุ่ม prednisolone กับระดับวิตามินดีในเลือด ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ Ham NS¹⁵ แต่แตกต่างจากการศึกษาของ Levin AD⁶, Branco JC¹⁷ และ Frigstad SO¹⁸ ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม corticosteroid มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดวิตามินดี สำหรับการศึกษานี้พบว่า การได้รับยากกลุ่ม anti-TNF มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะขาดวิตามินดี อาจเนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากโรค IBD เช่น fistular เป็นต้น สำหรับการศึกษานี้พบว่า การได้ยากกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดวิตามินดีเฉพาะในผู้ป่วย UC แต่แตกต่างจากการศึกษาของ Branco JC¹⁸ ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว สำหรับปัจจัยอื่น ๆ เช่น การออกกำลังกาย การโดนแสงแดด ในการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์กับระดับวิตามินดี อาจเนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยน้อย และผู้ป่วยส่วนใหญ่ออกกำลังกายน้อยกว่า 30 นาที/วัน และโดนแดดน้อยกว่า <1 ชั่วโมง/วัน เกือบทั้งหมด จึงไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังที่สถาบันสุขภาพเด็กฯ เพียงแห่งเดียว ถึงแม้ว่าในระยะเวลาที่ผ่านมาจะพบจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ แต่จำนวนผู้ป่วยยังมีน้อย ควรทำการวิจัยแบบพหุสถาบัน เพื่อจะได้สะท้อนสภาพความเป็นจริงในประเทศ และในการศึกษานี้ยังขาดกลุ่มควบคุมที่มีอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วย (age-matched control) จึงควรทำการศึกษาแบบ prospective study และหากกลุ่มควบคุมที่เป็นเด็กปกติที่อายุใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วย นอกจากนี้ในการศึกษานี้ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับอาหารที่ผู้ป่วยรับประทานจึงไม่ทราบถึงปริมาณวิตามินดีที่ผู้ป่วยได้รับจากอาหารซึ่งอาจส่งผลต่อระดับวิตามินดีได้

สรุป

พบภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเด็กโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังได้บ่อย โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ระดับสีผิว และการได้รับยากกลุ่ม anti-TNF ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรติดตามระดับวิตามินดีและให้วิตามินเสริมแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้

References

1. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24(25):2741-63.
2. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013;145(1):158-65.e2.
3. Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int* 2015;2015:470805.
4. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(11):2708-17.
5. Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, Gordon CM. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(4):361-4.
6. Levin AD, Wadhwa V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011;56(3):830-6.
7. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):795-806.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
10. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(2):125-36.
11. Li XX, Liu Y, Luo J, Huang ZD, Zhang C, Fu Y. Vitamin D deficiency associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis of 55 observational studies. *J Transl Med* 2019;17(1):323.
12. Veit LE, Maranda L, Fong J, Nwosu BU. The vitamin D status in inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2014;9(7):e101583.
13. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand. *BMC Public Health* 2011;11:853.
14. Senaprom S, Yamborisut U, Rojroongwasinkul N, Wimonpeerapattana W, Purttiponthanee S, Khouw I, et al. FACTORS ASSOCIATED WITH VITAMIN D STATUS AMONG THAI CHILDREN AGED 3-13 YEARS. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2016;47(2):277-86.
15. Ham NS, Hwang SW, Oh EH, Kim J, Lee HS, Park SH, et al. Influence of severe vitamin D deficiency on the clinical course of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2021;66(2):587-96.
16. Haifer C, Lawrance IC, Center JR, Clarke MW, Hart PH, Eisman JA, et al. Vitamin D metabolites are lower with active Crohn's disease and spontaneously recover with development of remission. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12:1756284819865144.
17. Branco JC, Cardoso MF, Anapaz V, Lourenço LC, Oliveira AM, Rodrigues CG, et al. Vitamin D deficiency in a portuguese cohort of patients with inflammatory bowel disease: prevalence and relation to disease activity. *GE Port J Gastroenterol* 2019;26(3):155-62.
18. Frigstad SO, Høivik M, Jahnsen J, Dahl SR, Cvancarova M, Grimstad T, et al. Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(1):100-6.