

การเปรียบเทียบระดับซีรั่มวิตามินดีในกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่ไม่มีการกำเริบของโรค
กลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคโดยไม่มีภาวะไตอักเสบ และกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มี
การกำเริบของโรคพร้อมกับภาวะไตอักเสบ

นางกิตติวรรณ สุขเมธกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

Comparison of Mean Serum Vitamin D Level among Inactive SLE, Active SLE
without Lupus Nephritis and Active SLE with Lupus Nephritis.

Ms. Kittiwat Sumethkul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

Thesis Title Comparison of Mean Serum Vitamin D Level among Inactive
SLE, Active SLE without Lupus Nephritis and Active SLE with
Lupus Nephritis.
By Ms.Kittiwan Sumethkul
Field of Study Health Development
Thesis Advisor Assistant Professor Smonporn Boonyaratavej, M.D. Ph.D.

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of
the Requirements of the Master's Degree

..... Dean of the Faculty of Medicine
(Associate Professor Sophon Napathorn, M.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Professor Somrat Charuluxananan, M.D.)

..... Examiner
(Assistant Professor Chulalux Komoltri, DrPHX)

..... External Examiner
(Atiporn Ingsathit, M.D. PhD.)

กิตติวรรณ สุขเมณฑกุล: การเปรียบเทียบระดับซีรั่มวิตามินดีในกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่ไม่มีการกำเริบของโรค กลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคโดยไม่มีภาวะไตอักเสบ และกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคร่วมกับภาวะไตอักเสบ (Comparison of Mean Serum Vitamin D Level among Inactive SLE, Active SLE without Lupus Nephritis and Active SLE with Lupus Nephritis.) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. พญ. สมนพร บุญยะรัตเวช, 47 หน้า

วัตถุประสงค์: วัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับซีรั่ม 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] ในผู้ป่วยเอสแอลอีที่ไม่มีการกำเริบของโรค ผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคแต่ไม่มีภาวะไตอักเสบ และผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคร่วมกับมีภาวะไตอักเสบ

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาไปข้างหน้าแบบตัดขวางในผู้ป่วยเอสแอลอี จำนวน 108 ราย โดยผู้ป่วยจะถูกแจกแจงเป็นสามกลุ่มเปรียบเทียบ ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีค่าการกำเริบของโรค [SLE disease activity index2K (SLEDAI)] น้อยกว่า 3 กลุ่มที่ 2 ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี SLEDAI ≥ 3 และไม่มีภาวะโรคไตอักเสบ และกลุ่มที่ 3 ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี SLEDAI ≥ 3 ร่วมกับมีภาวะโรคไตอักเสบ การตรวจวัดหา 25(OH)D ในซีรั่ม ตรวจด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography technique

ผลการศึกษา: อายุเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเท่ากับ 35.2(11.1) ปี ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดโรคเท่ากับ 7.9(8.3) ปี ผู้ป่วย 47 ราย (43.5%) มีภาวะพ่วงวิตามินดี (25OHD < 30ng/ml) และ 32 ราย (29.6%) ที่มีภาวะขาดวิตามินดี (25OHD < 20ng/ml) ค่าเฉลี่ยของ 25(OH)D ในแต่ละกลุ่มมีค่าเท่ากับ 28.3(7.1), 26.7(9.5) และ 19.9(7.6) ng/ml ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตอักเสบ มีระดับ 25(OH)D ต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่มอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) ระดับซีรั่ม 25(OH)D มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับซีรั่มอัลบูมิน ($r=0.32, p=0.001$) และ มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ SLEDAI ($r=-0.30, p=0.002$) และ UPCI ($r=-0.39, p=0.001$) แต่เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบกับปัจจัยอื่นๆพบว่ามีความสัมพันธ์เพียงค่า UPCI เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงแบบผกผันกับซีรั่ม 25(OH)D โดยมีค่า unstandardized coefficient $-1.05(0.38)$ ($p=0.007$)

สรุป: ผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีภาวะไตอักเสบมีระดับวิตามินดีที่ต่ำกว่าผู้ป่วยเอสแอลอีที่ไม่มีการกำเริบของโรค และผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคแต่ไม่มีภาวะไตอักเสบ UPCI มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงแบบผกผันกับระดับ 25OHD

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ ลายมือชื่อนิสิต.....
ปีการศึกษา 2555 ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

537 49020 30: MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD: 25 hydroxyvitamin D/vitamin D deficiency/serum 25 (OH) D/systemic lupus erythematosus/lupus nephritis/proteinuria

KITTIWAN SUMETHKUL: COMPARISON OF MEAN SERUM VITAMIN D LEVEL AMONG INACTIVE SLE, ACTIVE SLE WITHOUT LUPUS NEPHRITIS AND ACTIVE SLE WITH LUPUS NEPHRITIS. THESIS ADVISOR: ASST.PROF SMONPORN BOONYARATAVEJ, M.D.PhD 47 pp.

Objectives: The primary objective of this study is to compare mean serum 25OHD in SLE patients with inactive disease, SLE patients with active disease but no LN and SLE patients with active disease and LN. The secondary objective is to determine clinical predictors of vitamin D deficiency in SLE patients.

Methods: This prospective study included 108 SLE patients. Patients were classified as Group(Gr) 1,2 and 3 if the patients had SLE disease activity index²(SLEDAI) <3, ≥3 but no LN and ≥ 3 with LN. Serum 25OHD was measured by HPLC method.

Results: Mean(SD) age and disease duration of patients was 35.2(11.1) and 7.9(8.3) years respectively. Mean SLEDAI in Gr1, Gr2, Gr3 was 0.7(0.9), 5.6(2.3) and 9.2(5.2) respectively. 47/108(43.5%) had vitamin D insufficiency(25OHD<30ng/ml) and 32/108(29.6%) had vitamin D deficiency(25OHD<20ng/ml). Mean 25OHD in each groups were 28.3(7.1), 26.7(9.5) and 19.9(7.6) ng/ml respectively. Patients with LN had significantly lower 25OHD than other groups (p=0.001). Serum 25OHD was significantly correlated with serum albumin(r=0.32, p=0.001), inversely correlated with SLEDAI(r=-0.30, p=0.002) and inversely correlated with UPCI(r=-0.39, p=0.001). Only UPCI was significantly inversely correlated with serum 25OHD with unstandardized coefficient -1.05(0.38) (p=0.007).

Conclusion: SLE patients with LN have significantly lower vitamin D level than inactive SLE and active SLE without LN. Only UPCI is inversely correlated with 25OHD level.

Field of Study: Health Development Student's Signature.....

Academic Year 2011 Advisor's Signature.....

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by The Research Fund of Rajavithi Hospital.

I would like to express my gratefulness to all staff members of the Thai CERTC Consortium for their supervision and instruction during this course.

Special thanks to all patients who participated in this study.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
CHAPTER I RATIONALE AND BACKGROUND.....	1
CHAPTER II REVIEW OF LITERATURES.....	3
CHAPTER III RESEARCH METHODOLOGY.....	5
3.1 Research questions.....	5
3.1.1 Primary research question.....	5
3.1.2 Secondary research question.....	5
3.2 Research objectives.....	5
3.3 Research hypothesis.....	5
3.4 Conceptual framework.....	7
3.5 Operational definition.....	8
3.6 Research design.....	9
3.7 Population and sample.....	10
3.8 Intervention.....	12
3.9 Outcome measurement.....	13
3.10 Data collection.....	13
3.11 Data analysis.....	13
3.12 Ethical consideration.....	14
3.13 Limitation.....	14
3.14 Expected benefit.....	15
CHAPTER IV RESULTS.....	16

	Page
CHAPTER V DISCUSSION.....	23
CHAPTER VI CONCLUSION.....	27
REFERENCES.....	28
APPENDIX.....	33
VITAE.....	47

LIST OF TABLES

	Page
Table 4.1	Clinical characteristics of the patients in each group..... 17
Table 4.2	Vitamin D status in SLE patients classified by SLE Disease Activity Index (SLEDAI2K) and the presence of Lupus nephritis..... 19
Table 4.3	Simple Linear Regression of studied variables.....22
Table 4.4	Proportion of SLE patients with lupus nephritis classified by severity of proteinuria and vitamin status..... 25

LIST OF FIGURES

	Page
Figure 3.1	Conceptual framework demonstrates factors influencing vitamin D status.....7
Figure 3.2	Diagram show research design algorithm.....9
Figure 4.1	Box plot of serum 25 (OH) D levels in patients with inactive SLE (Gr1), active SLE without LN (Gr2), active SLE with LN (Gr3). Mean difference among each group was compared by ANOVA with posthoc test..... 18
Figure 4.2	Plot of simple linear regression.....20
	A. Serum 25(OH) D level was significantly correlated with serum albumin ($r = 0.32$, $p = 0.001$)
	B. Serum 25(OH) D level was significantly inversely correlated with SLEDAI2K ($r = -0.30$, $p = 0.002$)
	C. Serum 25(OH) D level was significantly inversely correlated with UPCI ($r = -0.39$, $p = 0.001$)

CHAPTER I

RATIONLE AND BACKGROUND

The current concept of vitamin D has been changed from only a steroid hormone that has effect on calcium and bone homeostasis to more vary effects on many system such as cardiovascular system, kidney function and immunologic system. The major source of vitamin D is sunlight exposure via the conversion of 7-dehydrocholesterol to previtamin D₃ and is converted to vitamin D₃ in the skin. Most of natural food contains very small amount of vitamin D. Vitamin D₃ from skin and food is hydroxylation to 25-OH-vitamin D (25OHD) in the liver which is the major circulating form of vitamin D and is used to determine vitamin D status due to its long halflife and its level is not depending on level of parathyroid hormone. Subsequently 25OHD is bound to vitamin D binding protein (VDBP) and then transport to kidney and is metabolized to 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25-OHD) which is the active form of vitamin D. The efficacy of renal calcium absorption and intestinal calcium and phosphorus absorption is increased via the action of 1,25-OHD. Many factors have affected to vitamin D deficiency such as aging, obesity, sun protection, some medications (anticonvulsant, steroid etc), liver disease, chronic kidney disease, nephrotic syndrome and latitude (1).

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an important autoimmune disease. Natural history of SLE is interchange between remission and relapse. Many precipitating factors are mention such as infection, pregnancy, poor drug compliance and including ultraviolet light exposure (2). Even though the mortality has been greatly reduced in the last 10 years due to early diagnosis and new treatment strategies. But the morbidity is still an importance issue due to consequence of chronic inflammation and treatments, for example coronary artery disease, malignancy and osteoporosis (3). The burden of osteoporosis from the previous study is 4-23% (4-5). An increased risk of osteoporosis in SLE patients may be due to low body mass index (BMI), postmenopausal status and vitamin D deficiency (4). Multiple previous studies have demonstrated low vitamin D

level in patients with SLE than age-match control (6-7). In previous meta-analysis, vitamin D plus calcium was superior to no therapy or calcium alone in the management of glucocorticoids -induced osteoporosis (8). Vitamin D at the generally recommended amount of 400 to 800 IU can aid in absorption of dietary calcium and may assist in maintaining BMD and reduce risk of fractures and therefore should be taken with calcium supplementation (9). Moreover, recently European League Against Rheumatism (EULAR) had launched the recommendations for monitoring patients with SLE in clinical practice and observational studies. Osteoporosis screening and assessment for adequate calcium and vitamin D intake is recommended in postmenopausal SLE patients and SLE patients who have currently used steroid or other medications that may reduce BMD (10). In addition increasing knowledge about the effect of vitamin D beyond bone health in SLE patients such as immunological effect and cardiovascular effect are remarkable and have to be further investigated (11).

CHAPTER II

REVIEW OF LITERATURES

The high prevalence of vitamin D sufficiency in SLE patients came from temperate area. From the previous study of Toloza S et al and Wu PW et al had shown prevalence of vitamin D insufficiency in SLE patients as high as 66.7-62.2% respectively (6, 12). Even though Thailand is situated near equator area with adequate sunlight almost all year long but the prevalence of vitamin D deficiency from a previous study in selected population is as high as 32%-44.3% (13-14). This finding indicated that vitamin D deficiency is the worldwide problem. But until now there is no study about the prevalence of vitamin D deficiency in Thai SLE patients. The causes of vitamin D deficiency in SLE patients are not clearly known, some risk factors of vitamin D deficiency in SLE patients cannot be modified such as sun avoidance but not sunscreen use (15-16). Other factors that may associate with low vitamin D level in SLE patients including high body mass index (17), ethnic with dark skin color and high SLE disease activity (18). The association between active SLE and low vitamin D level has been demonstrated by the study of Borba VZC et al which was a cross-sectional study of 36 SLE patients comparing mean vitamin D level between three different groups according to SLE disease activity index (SLEDAI2K) namely SLEDAI2K<3, SLEDAI2K>12, and normal control and aimed to Investigate effect of disease activity on bone metabolism in patients with SLE . Results showed 25OHD levels was lower in active disease group ($P<0.05$) and 25OHD levels was negatively related to the SLEDAI2K ($r= -0.65$, $P<0.001$) (18). But another study of Toloza SMA et al which was a cross-sectional study including 124 SLE patients aimed to determine vitamin D status and its relationship with disease and therapy features and with BMD in women with SLE showed no correlation between vitamin D level and disease activity (6). The inconsistency data from these two studied may be due to confounding bias that was hiding in SLEDAI and was not included in the analysis that is renal involvement. The association between renal disease and vitamin D

deficiency was demonstrated by the previous studies of de Boer IH et al which was a cross-sectional study from 15,068 adults participating in the Third National Health and Nutrition Examination Survey aimed to determine the association between 25-OHD levels and albuminuria. Results showed a stepwise increase in the prevalence of albuminuria with decreasing quartiles of vitamin D concentration: 8.9%, 11.5%, 13.7%, and 15.8% ($P < 0.001$). In multivariate analysis result showed increase relative risk for albuminuria by decreasing quartile of vitamin D concentration were 1.14 (95% 0.95 to 1.37), 1.22 (95% 1.03 to 1.45), and 1.37 (95% 1.10 to 1.71; $P = 0.006$) (19). Another study of LaClair RE et al which was a cross-sectional analysis from 12 geographically diverse locations across the US with 201 subjects aimed to find the prevalence of calcidiol deficiency in chronic kidney disease patients. Results showed low mean calcidiol level that was 19.4 ± 13.6 ng/mL range (0 to 65 ng/mL) and as high as 71% to 83% of subjects with moderate and severe CKD had calcidiol insufficiency (20).

Due to the inconsistent data about the association between SLE disease activity and vitamin D deficiency. Additionally the previous studies had demonstrated the association between renal diseases other than lupus nephritis (LN) and vitamin D deficiency. Moreover until now there is no existing data about the association between vitamin D level and LN. The importance of vitamin D in SLE patients has been documented by European League Against Rheumatism recommendations for monitoring calcium and vitamin D level in patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies (10). In addition the main source of vitamin D is exposure to sunlight, such exposure is limited in SLE patients due to ultraviolet light is the direct cause of disease flare (2). So the main source of vitamin D for SLE patients is from dietary supplement. Even though the price of vitamin D3 supplementation is cheap but Thailand Food and Drug Administration (FDA) has not included vitamin D in the essential drugs (ED) lists. If we can identify that SLE patients with high disease activity and presence of LN are at high risk of vitamin D deficiency. In our practice we may have to more consider on screening and supplementation vitamin D to these specific group of patient.

CHAPTER III

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 Research questions

Primary research question:

- Is there any difference in serum 25OHD level among inactive SLE, active SLE without LN and active SLE with LN?

Secondary research question:

- What is the correlation between serum 25OHD level and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in SLE patients with LN?
- What is the correlation between serum 25OHD level and urine protein creatinine index (UPCI) in SLE patients with LN?

3.2 Research Objectives

1. To determine the mean difference of serum 25OHD level among inactive SLE, active SLE without LN and active SLE with LN.
2. To evaluate the correlation between serum 25OHD level and eGFR in SLE patients with LN
3. To evaluate the correlation between serum 25OHD level and UPCI in SLE patients with LN

3.3 Research Hypothesis

Patients with active SLE concomitant with LN have lower serum 25OHD level than patients with inactive SLE and active SLE without LN.

Null hypothesis:

There is no difference of mean serum 25OHD level among patients with active SLE with LN, patients with inactive SLE and patients with active SLE without LN.

Alternative hypothesis:

There are significant difference of mean serum 25OHD among patients with active SLE with LN, patients with inactive SLE and patients with active SLE without LN.

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_a : \mu_1 \neq \mu_2 \text{ or } \mu_1 \neq \mu_3 \text{ or } \mu_2 \neq \mu_3$$

μ_1 = mean serum 25OHD level in SLE patients with SLEDAI2K < 3 without LN

μ_2 = mean serum 25OHD level in SLE patients with SLEDAI2K \geq 3 without LN

μ_3 = mean serum 25OHD level in SLE patients with SLEDAI2K \geq 3 with LN

Domain

Patients with systemic lupus erythematosus

3.4 Conceptual Framework

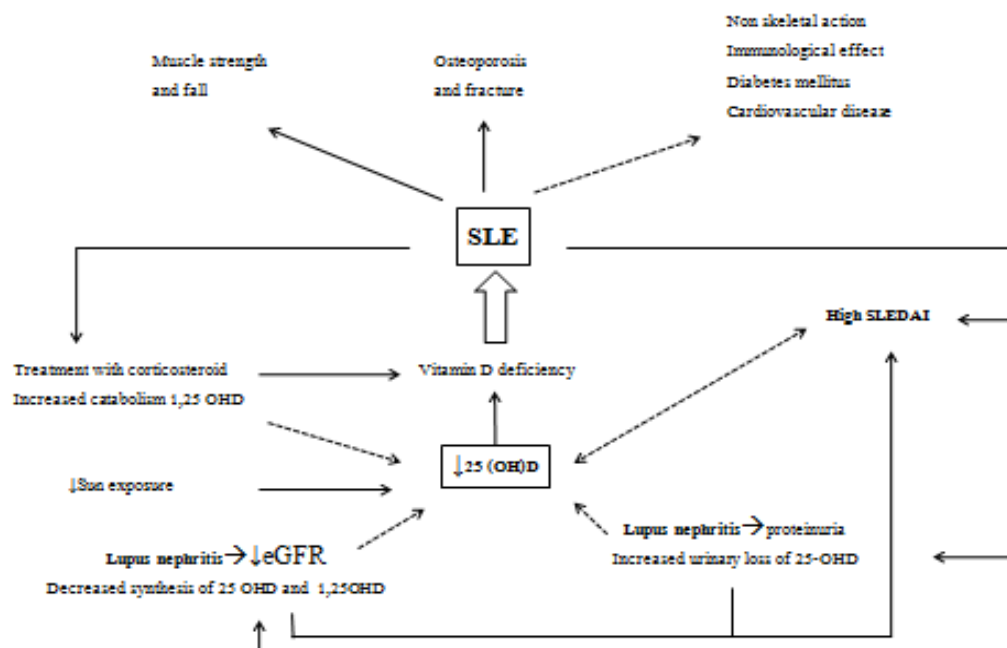


Figure 3.1 Conceptual framework demonstrates factors influencing vitamin D status

Abbreviation: SLE; systemic lupus erythematosus, SLEDAI2K; SLE disease activity index, eGFR; estimated glomerular filtration rate

3.5 Operational Definition

25-hydroxyvitamin D (25OHD): 25-hydroxyvitamin D is the most circulating form of vitamin D which reflect total intake of vitamin D from dietary and cutaneous sources. Circulating 25-hydroxyvitamin D is suitable for reflex vitamin D body storage because of its long half-life (3 weeks) and is not disturbed by parathyroid hormone level (21).

SLEDAI2K: (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000): SLEDAI2K was developed and validated as a clinical index for the measurement of disease activity in SLE and has been used as a global measure of disease activity in SLE since its introduction in 1985 (22). SLEDAI2K is comparable to the original SLEDAI as a predictor of mortality. SLEDAI2K describes disease activity at various activity levels in a comparable manner to the original SLEDAI. SLEDAI2K is equivalent to SLEDAI in describing changes in disease activity from one visit to the next. It is suitable for use in clinical trials and studies of prognosis in SLE (23). Items and detail of SLEDAI2K is shown in Appendix1.

Lupus nephritis: Glomerulonephritis associated with systemic lupus erythematosus which has a criteria for diagnosis including proteinuria > 0.5g/24 hours or urine protein dipstick 3+ and/or any cellular casts (24).

Estimated GFR: by calculated creatinine clearance (ml/min/1.73m²) via modification of diet in renal disease study equation (MDRD) (25).

$CrCl \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times SCr \text{ (exp[-1.154])} \times \text{Age (exp[-0.203])} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.21 \text{ if black})$

BMI: (Body mass index) will be calculated by
$$\frac{\text{Weight(Kg)}}{\text{Height}^2\text{(m)}}$$

UPCI (urine protein creatinine index) These ratios on a random urine specimen correlate fairly closely with daily protein excretion in g/1.73 m² of body surface area (26) and was calculated with the following formula

$$\frac{\text{Spot urine protein (mg/dl)}}{\text{Spot urine creatinine (mg/dl)}}$$

3.6 Research Design

Analytic, cross-sectional study

The reason for doing an analytic, cross-sectional study because there was no previous study about the association between low 25OHD level and LN in SLE patients. We want to find out that this association is really existed before continuing further study.

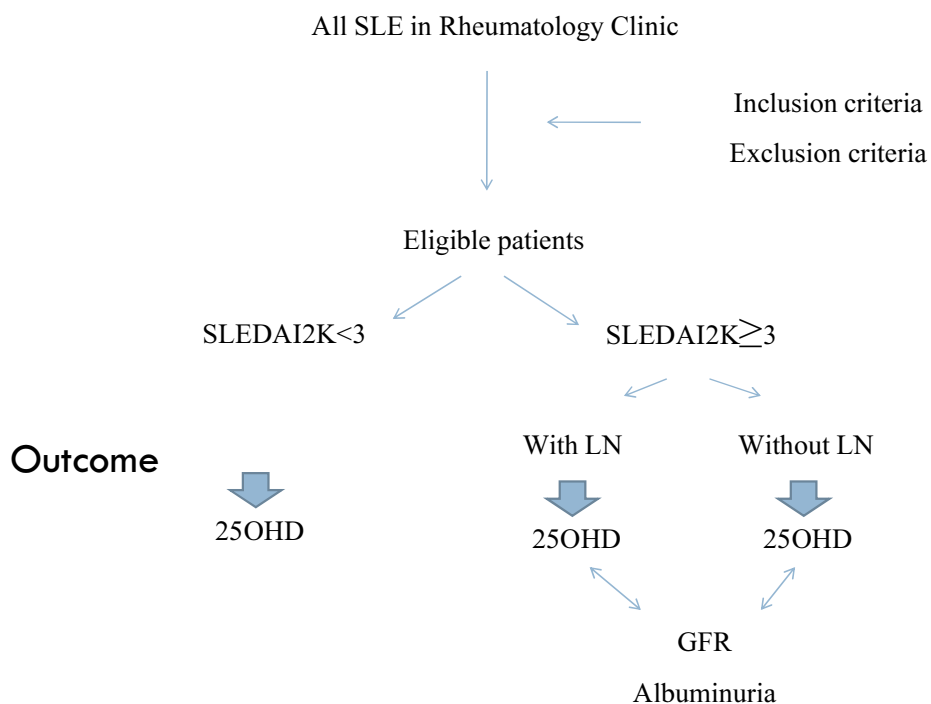


Figure 3.2 Diagram show research design algorithm

3.7 Population and Sample

3.7.1 Population

Target population:

Thai SLE patients with age > 18 year-old who are currently followed up at outpatient department(OPD), Rheumatology Unit, Rajavithi Hospital.

Sample population:

SLE patients with fulfill 1997 revised ACR criteria for diagnosis SLE (24) with age > 18 year-old who are currently followed up at outpatient department(OPD), Rheumatology Unit Rajavithi Hospital and fulfill the following criteria.

3.7.2 Sample selection

Eligible criteria:

Inclusion criteria:

- Thai SLE patients who are currently followed up at OPD, Rheumatology Unit
- Eligible for blood testing
- Willingness to participate in the study, and be able to read and provide informed consent.

Exclusion criteria:

- Taking repletion doses of vitamin D
- Evidence of chronic liver disease
- History or evidence of metabolic bone diseases
- Evidence of granulomatous disease
- Evidence of malabsorption syndrome

- History or currently use of drugs which may affect vitamin D level except prednisolone
- Immobilization during the last 6 months

Patients who come to attend will be selected according to the inclusion and exclusion criteria. Patients who are willing to join the study have to sign informed consent form and will be classified into 3 groups according to disease activity namely low disease activity SLEDAI2K <3 without LN, moderate to high disease activity SLEDAI2K \geq 3 without LN and moderate to high disease activity SLEDAI2K \geq 3 with LN. Blood test for 25OHD level will be done on the same day of OPD visiting. The technician who run test for 25OHD will be kept blind from the patients' history and clinical data.

3.7.3 Sample size determination

According to the study of Borba VZC et al mean vitamin D level of patients with inactive SLE (SLEDAI2K <3) and active SLE (SLEDAI2K \geq 3) were 44.4(14.5) ng/ml and 17.4(12.8) ng/ml respectively (18). The mean difference was -27.2 ng/ml. Our hypothesis LN has an effect on the lower vitamin D level in patients with active SLE than patients with inactive SLE. Due to there was no previous data of mean difference of vitamin D level between SLE with LN and SLE without LN. From the previous study about the adequacy of vitamin D, the minimum difference that had clinical meaningful in classification of vitamin D adequacy, insufficiency and deficiency is 10 ng/ml (27). So expected mean vitamin D level among each group (SLEDAI2K <3, SLEDAI2K \geq 3 without LN and SLEDAI2K \geq 3 with LN) that I expect to be are 35, 30 and 20 respectively.

The Sample size is calculated by using PASS2008 software. Given that α error = 0.01 (two-tailed), $Z_{\alpha} = 1.96$ β error = 0.25 (power 85%), $Z_{\beta} = 0.84$ $\sigma = 16.0$

Numeric Results

	Average		Total			Std Dev of Means	Standard Deviation
Power	n	k	N	Alpha	Beta	(Sm)	(S)
0.85833	36.00	3	108	0.01000	0.14167	6.24	16.00

References

- Desu, M. M. and Raghavarao, D. 1990. *Sample Size Methodology*. Academic Press. New York.
- Fleiss, Joseph L. 1986. *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. John Wiley & Sons. New York.
- Kirk, Roger E. 1982. *Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences*. Brooks/Cole. Pacific Grove, California.

Sample selection

Patients who fulfill the inclusion and exclusion criteria will be invited to participate the study. Patients who give the consent will be included in the study.

3.8 Intervention

- 20 CC of venous blood will be collected from all participants for analysis of serum 25OHD, serum albumin, calcium, creatinine, liver function test, coagulogram and stored serum.
- Serum 25OHD level will be analyzed by Serum 25OHD level was measured by High Performance Liquid Chromatography technique (HPLC) which used by majority of International vitamin D external quality assessment scheme (DEQAS) participants (28-29) available from National Healthcare System Co., Ltd. Serum samples, calibrator and control materials were precipitated and extracted follow by the instruction manual of ClinRep® HPLC complete kit for serum 25OHD (RECIPE, Germany). 25OHD in extracted samples were analyzed by using high performance liquid chromatography (HPLC) equipped with UV detector (HPLC 1260, Agilent Technologies, USA). Both target compounds and internal standard were separated examined on the specific analytical column. For the quality control of testing, serum control materials in two different concentrations were used to control the accuracy of the analytical measurements. The

technician who run test for 25OHD was kept blind from the patients' history and clinical data.

3.9 Outcome Measurements

Primary outcome measure

- serum 25OHD level

Secondary outcome measure

- Correlation between 25OHD level and eGFR
- Correlation between 25OHD level and UPCI

3.10 Data Collection

- Demographic data: age, sex, BMI, cumulative dose and current dose of prednisolone, sun exposure score
- SLEDAI2K
- Blood testing and urinary examination:
 - Serum 25OHD
 - Liver function test (SGOT, SGPT, Alb, bilirubin, ALP), coagulogram
 - Creatinine
 - Calcium, phosphorus
 - Urinalysis
 - Spot urine protein, spot urine creatinine

3.11 Data Analysis

Mean difference of vitamin D level among three groups was determined by using ANOVA with posthoc test or Kruskal Wallis test as appropriated for comparing all pair of mean. Continuous variable were expressed by mean and standard deviation (SD). Proportion of SLE patients in each group classified by vitamin D

status was shown in percent. The correlation between 25OHD level and predicted variable was examined by Pearson's correlation coefficient (r) and regression analysis or Spearman Correlation as appropriated. Potential confounder was adjusted by multiple linear regression. Univariable logistic regression was used to determine potential predictors of vitamin D deficiency. Those variables that were significant at p value ≤ 0.20 on univariable were included in the multivariate logistic regression analysis to identify final predictor of Vitamin D deficiency.

3.12 Ethical Consideration

The protocol must be reviewed and approved by the ethical committee of Rajavithi Hospital review board. All eligible subjects will be received detail of the study by the informed consent and from research assistants. (If patients are incapable in reading) The informed consent will explain the protocol thoroughly about the following items:

- Detail protocol, objectives and methods of study.
- Patients have the right to refuse to participate or withdraw from this study at any time without affecting their proper medical care.
- A signed informed consent will be obtained from the subjects without enforcement.
- Unlikely harmful to participant due to blood test for 25OHD is done in the same setting as routine blood test.
- There is no reimbursement or compensation for the patients in the study.
- There is no conflict of interest

3.13 Limitation

This study is conducted in analytic cross-sectional design. Weakness of this study are the outcome will be prevalence. In additional we cannot prove the temporality between renal involvement and low 25OHD level. Besides specificity of causes of low 25OHD level has also been effected by more than one causal

relationship. But we try to control the confounding factors that may have affect to low vitamin D level other than renal involvement by using exclusion criteria and multivariate analysis.

3.14 Expected benefit from this study

Even though Thailand is situated at equator zone but some of previous studies have already proven that the prevalence of vitamin D deficiency in selected Thai population is higher than expectation. SLE is a population group that prone to be vitamin D deficiency due to sun avoidance. But prevalence of vitamin D deficiency in Thai SLE patients has not been established and causes of low vitamin D level in SLE patients have not been thoroughly identified. The finding about the association between 25OHD level and LN has never been study before. In our routine practice vitamin D supplementation for prevention of osteoporosis in SLE patients who currently use corticosteroid is not approved for payment from Thai FDA even though it is recommended by international standard guideline. If we have found that SLE patients with high disease activity and presence of LN are at high risk of vitamin D deficiency, we have to more consider in supplement vitamin D in these specific group.

CHAPTER IV

RESULTS OF THE STUDY

One-hundred and eight patients were included in the analysis, 5 males and 103 females. Mean age \pm SD and disease duration was 35.2 \pm 11.09 and 7.74 \pm 8.07 years respectively. Demographic data of patients in each group were shown in Table 4.1. Mean serum 25OHD level in Gr1, Gr2 and Gr3 were 28.25 \pm 8.00, 26.74 \pm 9.54 and 19.96 \pm 7.6 respectively (Figure 4.1). Mean serum 25OHD in each group was compared by using ANOVA with posthoc test. The result showed that the mean difference of 25 OHD levels between Gr 1 and Gr 3 was 8.29 \pm 2.00; 95%CI (3.53, 13.05): $p < 0.001$. The mean difference of 25OHD between Gr 2 and Gr 3 was 6.79 \pm 1.99; 95%CI (2.06, 11.51): $p = 0.003$.

Table 4.1 Clinical characteristics of the patients in each group

Demographic data	Mean±SD				P value*
	Total (n=108)	SLEDAI2K<3 (n=36)	SLEDAI2K≥3 without active LN (n=36)	SLEDAI2K≥3 With active LN (n=36)	
Sex (MF)	5/103	1/35	0/36	4/32	
Age (years old)	35.2±11.1	38.2±12.6	35.7±9.9	31.69±9.8	0.04
BMI	22.8±4.9	22.2±3.9	22.2±4.1	23.8±6.1	0.38
Disease duration(years)	7.7±8.1	9.0±9.7	7.4±7.9	6.9±7.2	0.61
Prednisolone dose					
Current dose(mg/day)	11.7±511.6	4.8±5.2	12.7±10.5	18.0±14.1	<0.0001
Cumulative dose(g)	14.0±14.6	11.1±12.0	13.0±12.4	19.0±18.6	0.21
SLEDAI2K	5.5±4.9	0.7±0.9	5.6±2.3	9.2±5.2	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.7±0.3	0.7±0.2	0.7±0.1	0.81±0.39	0.037
Albumin (mg/dl)	4.0±0.6	4.2±0.9	4.1±0.4	3.5±0.6	<0.001
Calcium (mg/dl)	8.8±1.4	8.2±2.9	9.1±0.6	8.9±0.6	0.36
Phosphorus (mg/dl)	3.7±0.9	3.3±1.3	3.7±0.6	3.9±0.7	0.097
Cholesterol (mg/dl)	207.4±57.8	182.3±46.6	190.6±44.2	205.2±61.3	<0.001
eGFR (ml/min)	102.3±29.4	96.3±25.7	109.6±25.9	101.0±34.6	0.17
UPCI	1.2±2.3	0.1±0.1	0.2±0.2	2.9±3.1	<0.001
Sun Exposure Score					
(min= 0, max= 16)	5.7±3.7	5.7±4.0	6.00±3.39	5.7±3.7	0.82

* P value using ANOVA

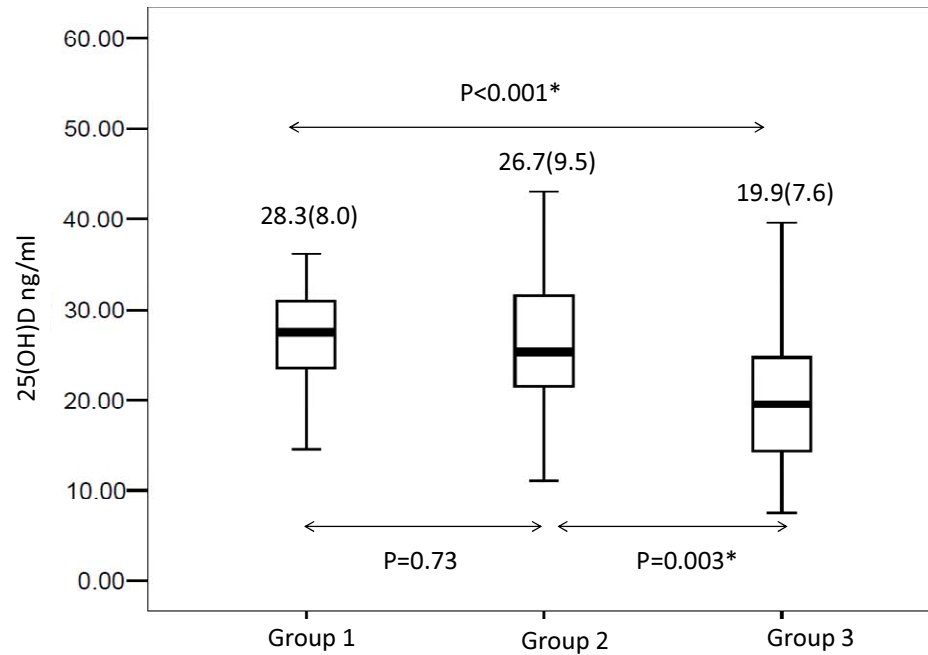


Figure 4.1 Box plot and mean (SD) of serum 25 (OH) D levels in patients with inactive SLE (Group1), active SLE without LN (Group2), active SLE with LN (Group3). Mean difference among each group was compared by ANOVA with Tukey for posthoc test.

Only 29 of 108 patients (26.85%) had vitamin D adequacy. Twenty of 36 (69.44%) SLE patients with lupus nephritis had vitamin D deficiency. Table 4.2 showed significant difference of vitamin D status among three study groups ($p < 0.001$).

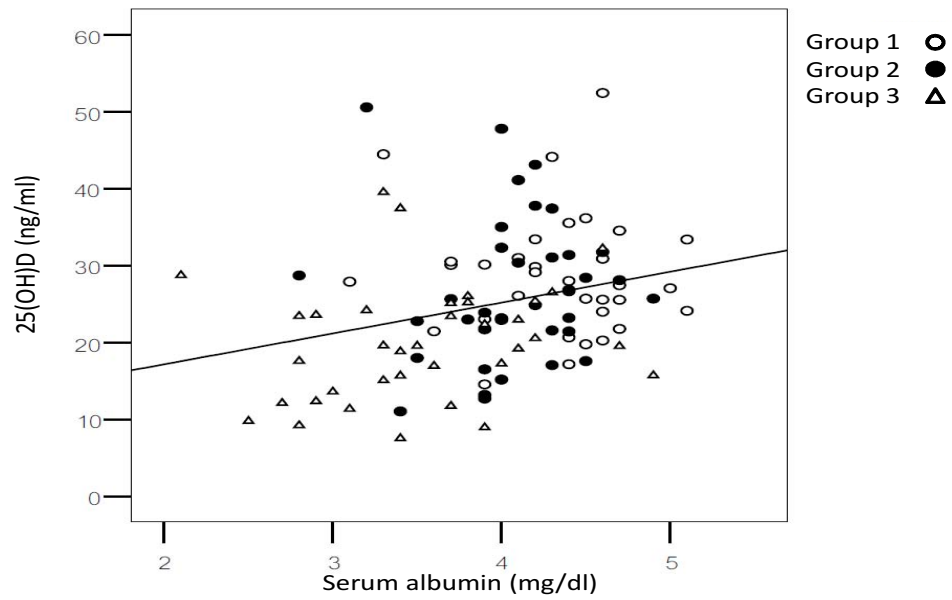
Table 4.2 Vitamin D status in SLE patients classified by SLE Disease Activity Index (SLEDAI2K) and the presence of Lupus nephritis

	Number (%)			P Value
	SLEDAI2K<3	SLEDAI2K \geq 3	SLEDAI2K \geq 3	
	(n=36)	without LN (n=36)	with LN (n=36)	
25OHD (ng/ml)				
> 30	14(38.9%)	12(33.3%)	3(8.3%)	0.008*
20-30	18(50.0%)	16(44.4%)	13(36.1%)	0.49
< 20	4(11.1%)	8(22.2%)	20(55.6%)	<0.001*

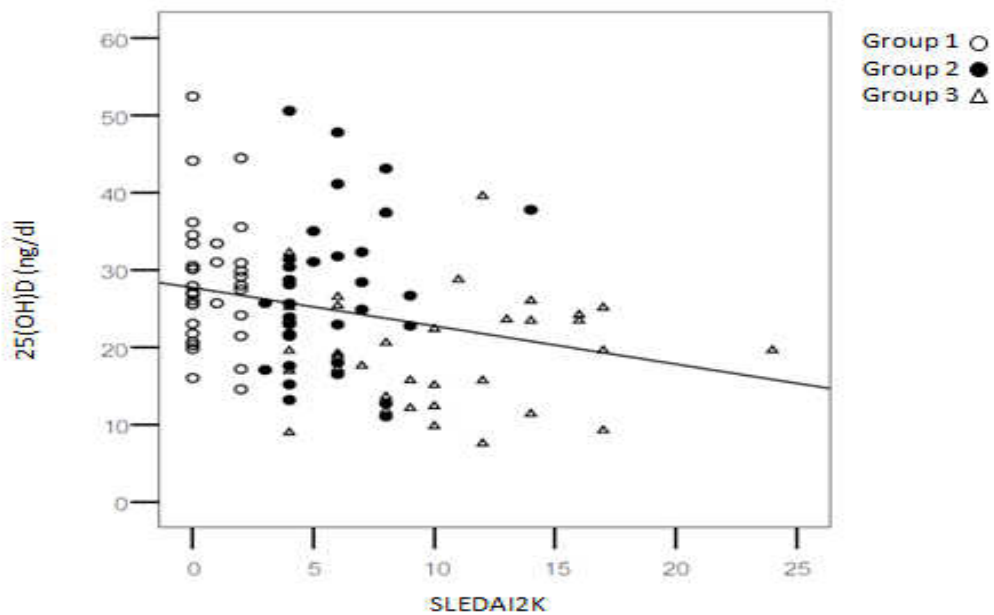
*Chi-Square test

Pearson's correlation showed that serum 25OHD level was significantly correlated with serum albumin ($r=0.32$, $p = 0.001$), inversely correlated with SLEDAI2K ($r=-0.30$, $p= 0.002$) and inversely correlated with UPCI ($r=-0.39$, $p = 0.001$)(Figure2A, B, C).

A



B



C

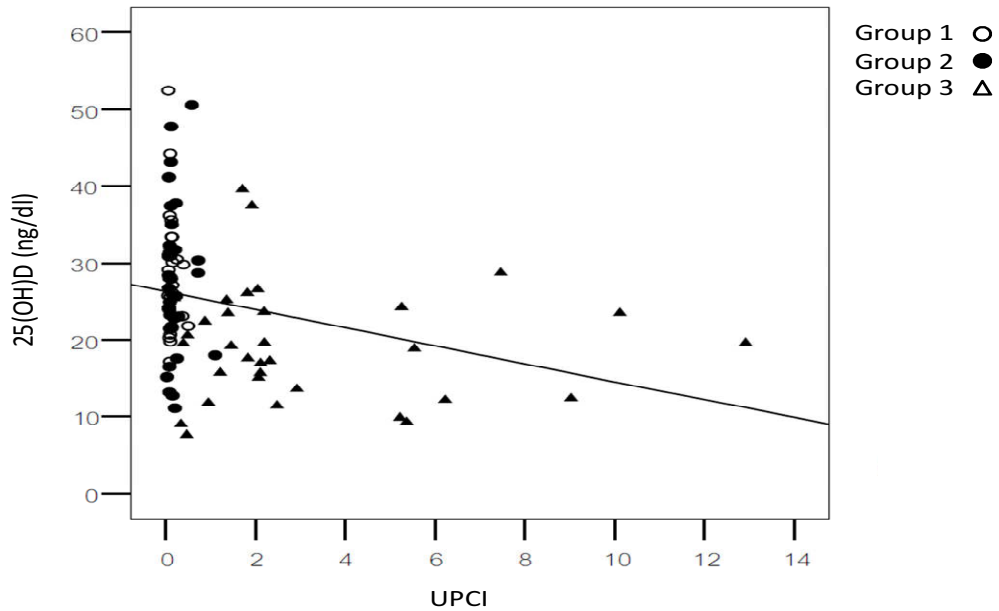


Figure 4.2 Plot of simple linear regression

- A. Serum 25OHD level was significantly correlated with serum albumin ($r=0.32, p=0.001$)
- B. Serum 25OHD level was significantly inversely correlated with SLEDAI2K ($r=-0.30, p=0.002$)
- C. Serum 25OHD level was significantly inversely correlated with UPCI ($r=-0.39, p=0.001$)

The adjusted SLEDAI2K score was calculated by deduction of scores attributed from nephritis, specifically: urinary cast, proteinuria, hematuria and pyuria from original SLEDAI2K. Subsequently, we found no correlation between 25OHD and adjusted SLEDAI2K score ($r=0.139, p=0.155$). 25OHD was poorly correlated with sun exposure score ($r=0.005, p$ value 0.96), BMI ($r=0.027, p=0.81$) and eGFR ($r=-0.04, p=0.70$).

Table 4.4 Simple Linear Regression of studied variables

Demographic data	r	P value
Age (years old)	0.202	0.037
BMI	0.027	0.811
Disease duration(years)	0.034	0.749
Prednisolone dose		
Current dose(mg/day)	-0.05	0.610
Cumulative dose(g)	0.15	0.294
SLEDAI	-0.30	0.002
Creatinine (mg/dl)	-0.090	0.359
Albumin (mg/dl)	0.318	0.001
Calcium (mg/dl)	0.053	0.624
Phosphorus (mg/dl)	0.006	0.953
eGFR (ml/min)	-0.039	0.695
UPCI	-0.391	0.001
Sun Exposure Score	0.005	0.957

Variables with p value<0.2 from univariable analysis and variables those were reported the association with low vitamin D from previous studies including current prednisolone dosage, serum albumin, SLEDAI2K, eGFR and UPCI were determined by using multiple linear regression for adjusting the confounder. The result showed that only UPCI was significantly inversely correlated with serum 25OHD level with an unstandardized coefficients of -1.05 ± 0.38 ($p = 0.007$).

CHAPTER V

Discussion

Studies regarding vitamin D status in SLE patients showed that the prevalence of vitamin D insufficiency ranged between 62.2-67.7 % (6, 12). The result from our study had demonstrated that the prevalence of vitamin D insufficiency from our population is also high (73.1%). This finding indicated that vitamin D deficiency is the global problem. The causes of vitamin D deficiency in SLE patients are not clearly known. Some contributing factors of vitamin D deficiency in SLE patients included sun avoidance (15), obesity (30), ethnic with dark skin color (18), use of glucocorticoids, antimalarials and the presence of anti-vitamin D antibodies (31-32). The inversely association between SLE disease activity index (SLEDAI2K) and low 25OHD level is another interested topic. Borba et al conducted a cross-sectional study of 36 SLE patients comparing mean vitamin D level between three different groups according to SLEDAI2K categorized by SLEDAI2K<3, SLEDAI2K>12, and normal control which aimed to determine effect of disease activity on bone metabolism in patients with SLE. The results showed that 25OHD levels were significantly lower in patients with active disease group (SLEDAI2K > 12). 25OHD level was also shown to be inversely related with SLEDAI2K ($r = -0.65$, $P < 0.001$) (18). A recent study of Mok et al, found that 25OHD level was inversely correlated with clinical SLE activity ($r = -0.26$, $p < 0.001$) and anti dsDNA level ($r = -0.13$, $p = 0.02$) (33). However, another study reported from Toloza et al showed no correlation between vitamin D level and disease activity (6). In addition, from a recent study of Bogaczewicz J et al. which aim to identify relationships between serum vitamin D and vitamin D auto antibodies in 49 SLE patients found that SLE patients with renal disease had lower 25OHD level than SLE patients who had no renal disease (34). Since nephritis is one of the major organ involvement of SLE. The presence of nephritis can lead to high SLEDAI2K either by the presence of proteinuria, several type of casts or cellular sediment. We hypothesize that disparities of the correlation between 25OHD and

SLEDAI2K among prior investigations may be attributed from the presence of lupus nephritis. We found that SLE patients with lupus nephritis had significantly lower mean serum 25OHD level than inactive SLE and active SLE without lupus nephritis which had confirmed our hypothesis. Interestingly, we have found no significant difference of mean serum 25OHD between inactive SLE and active SLE without lupus nephritis. Hence, the impact of lupus nephritis on low 25OHD levels has been shown from our study.

Our study found that serum 25OHD level is inversely correlated with SLEDAI2K. This supports the findings from Borba et al. and Mok et al. We have then examined the relative impact of systemic disease activities versus nephritis on the occurrence of vitamin D deficiency. This was done by calculating adjusted SLEDAI2K score. We found no correlation between adjusted SLEDAI2K score and serum 25OHD.

Our additional findings that 25OHD was inversely correlated with UPCI need to be addressed. Robinson et al had evaluated the relationships between vitamin D, proteinuria, and disease activity in 37 pediatric systemic lupus erythematosus patients. They found the correlation between serum 25OHD level and serum albumin and inversely correlated with UPCI ($r=-0.60$, $p<0.001$). In addition, they had found an inverse correlation between serum 25OHD level and urinary vitamin D binding protein (VDBP) ($r=-0.63$, $p<0.001$) (35). This lead to a possibility that low serum vitamin D level might be related with loss of urinary VDBP. Our result, however showed that low serum 25OHD was found in 86 % of lupus nephritis patients with low grade proteinuria (Urine protein < 500 mg per day). This indicated that losing of VDBP via proteinuria per se is not the only cause of low 25OHD in SLE with lupus nephritis. In the other hand low serum 25OHD level may be a marker of active disease and a cause of proteinuria. A recent study had demonstrated that vitamin D supplement could lead to reduction of proteinuria via suppression of renin angiotensin aldosterone system (36). In addition, reduction of proteinuria had been demonstrated by vitamin D supplementation from previous randomized controlled trial in model of diabetic nephropathy (37) and IgA nephropathy (38). Further studies are required to identify the causal relationship between low serum 25OHD level and proteinuria in SLE patients with lupus nephritis.

Subgroup analysis was done in SLE patients with lupus nephritis (group 3) to determine the vitamin D status among patients with different amount of proteinuria. Table 4.4 showed the percentage of patients who had vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency, and vitamin D adequacy among patients with several level of proteinuria. Vitamin D deficiency and vitamin D insufficiency was common in LN patients with all level of proteinuria. Overall, vitamin D deficiency and insufficiency was found in 93 % of LN patients with proteinuria \geq 500 mg per day and 86 % of LN patients with proteinuria $<$ 500 mg per day respectively. The high prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in SLE patients with proteinuria lower than 500 mg per day suggested that low vitamin D level may be associated with the presence of nephritis through immunological pathway and not proteinuria per se. Various immune cell including monocyte, macrophages, dendritic cells, B-lymphocyte and T-lymphocyte had been reported to express vitamin D receptors (39). The direct impact of active SLE diseases on the changes of 25 (OH) D metabolisms still remains to be further investigated.

Table 4.4 Proportion of SLE patients with lupus nephritis classified by severity of proteinuria and vitamin D status

UPCI	25OHD < 20 ng/ml (n=20)	25OHD 20-30 ng/ml (n=13)	25OHD > 30 ng/ml (n=3)
<0.5	3 (42.9%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)
0.5-2.99	11 (55.0%)	7 (35.0%)	2 (10.0%)
More than 3.0	6 (66.7%)	3 (33.3%)	0 (0%)

Unlike the previous study, we found no association between 25OHD and obesity. This may be related with the low prevalence of obese patients in our study (6.5%). Regarding the sun exposure, Hanwell et al. found that high sun exposure score in summer was correlated with elevated 25OHD level in healthy individuals (40). In contrast, our study in SLE patients however have found no correlation between sun

exposure score and 25OHD level. This suggested that the impact of sun exposure on serum 25 (OH) D levels in SLE patients is weaker than other critical factors. Other important factor that was shown to be important predictor of low serum 25OHD is the baseline renal function (estimated GFR). LaClair et al, had studied in 201 subjects from 12 geographically diverse locations across the US and aimed to find the prevalence of calcidiol deficiency in chronic kidney disease patients. The authors reported low mean calcidiol level in the subjects with moderate and severe CKD (mean eGFR 27 ± 11 ml/min) (20). Our study found no correlation between serum 25OHD and eGFR. This may be related with the fact that almost all of our studied population had eGFR > 30ml/min. In fact, there was only one patient with eGFR lower than 30 ml/min and the serum 25OHD level in this patient was found to be low (data not shown).

Vitamin D deficiency is high prevalence in SLE patients. SLE patients with LN have significantly lower vitamin D level than inactive SLE and active SLE without LN. High proportion of Vitamin D deficiency can be found in both LN patients with and without proteinuria more than 500 mg/day.

CHAPTER VI

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

In summary, we have shown the high prevalence of vitamin D deficiency in SLE patients. SLE patients with lupus nephritis had significantly lower vitamin D level than inactive SLE and active SLE without lupus nephritis. This low level of 25OHD was inversely correlated with UPCI. However, high prevalence of low 25 (OH) D levels was also found in lupus nephritis with proteinuria lower than 500 mg per day. We suggest that according to our study, all SLE patients with lupus nephritis should be screen for serum vitamin D sufficiency and should be supplemented with vitaminD. Further studies are required to clarify the causal relationship between low vitamin D level and lupus nephritis. In addition, the impact of low 25 (OH) D levels on cardiovascular diseases and other immunological function in SLE patients need to be determined. Still, the effect of vitamin D supplement on certain interested outcomes such as proteinuria and SLE disease activities remains to be further investigated.

REFERENCES

- (1) Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 87,4 (Apr 2008):1080S-6S.
- (2) Nived O, Johansen PB, Sturfelt G. Standardized ultraviolet-A exposure provokes skin reaction in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2,4 (Aug 1993):247-50.
- (3) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 82,5 (Sep 2003):299-308.
- (4) Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 52,7(Jul 2005):2044-50.
- (5) Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. *Rheumatology (Oxford).* 46,7 (Jul 2007):1185-90.
- (6) Toloza SMA, Cole DEC, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus.* 19,1 (Jan 2010):13-9.
- (7) Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International.* 2010:1-6.
- (8) Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum.* 42,8 (Aug 1999):1740-51.
- (9) Lee C, Ramsey-Goldman R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am.* 31,2 (May 2005):363-85.
- (10) Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European

- League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 69,7 (Jul 2010):1269-74.
- (11) Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology.* 20,5 (Sep 2008):532-7.
- (12) Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, Dunlop DD, Langman CB, Price H, et al. 25-Hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research.* 61,10 (Oct 2009):1387-95.
- (13) Chailurkit LO, Kruavit A, Rajatanavin R. Vitamin D status and bone health in healthy Thai elderly women. *Nutrition.* 27,2 (Feb 2010) :160-4.
- (14) Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endocrine.* 36,2 (Oct 2009):205-10.
- (15) Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol.* 161,4 (Oct 2009):732-6.
- (16) Cusack C, Danby C, Fallon JC, Ho WL, Murray B, Brady J, et al. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 24,5 (Oct 2008):260-7.
- (17) Wright TB, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Burnham JM. Hypovitaminosis D is Associated with Greater Body Mass Index and Disease Activity in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Pediatrics.* 155,2 (Aug 2009):260-5.
- (18) Borba VZC, Vieira JGH, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporosis International.* 20,3 (Mar 2009):427-33.
- (19) de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-

- Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 50,1(Jul 2007):69-77.
- (20) LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 45,6 (Jun 2005):1026-33.
- (21) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 357,3 (Jul 2007):266-81.
- (22) Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI2K. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 35,6 (Jun 1992):630-40.
- (23) Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Jr., Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI2K), and a modified SLEDAI2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 31,10 (Oct 2004):1934-40.
- (24) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 40,9 (Sep 1997) :1725.
- (25) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 145,4 (Aug 2006):247-54.
- (26) Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med.* 147,5 (May 1987):943-4.
- (27) Haarburger D, Hoffman M, Erasmus RT, Pillay TS. Relationship between vitamin D, calcium and parathyroid hormone in Cape Town. *J Clin Pathol.* 62,6 (Jun 2009):567-9.
- (28) Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-

- hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem.* 50,11 (Nov 2004):2195-7.
- (29) Carter GD, Carter CR, Gunter E, Jones J, Jones G, Makin HL, et al. Measurement of Vitamin D metabolites: an international perspective on methodology and clinical interpretation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 89-90,1-5 (May 2004):467-71.
- (30) Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab.* 96,12 (Dec 2011):3838-45.
- (31) Le Goaziou MF, Contardo G, Dupraz C, Martin A, Laville M, Schott-Pethelaz AM. Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20-50 years consulting in general practice: a cross-sectional study. *Eur J Gen Pract.* 17,3 (Sep 2011):146-52.
- (32) Carvalho JF, Blank M, Kiss E, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci.* 1109 (Aug 2007):550-7.
- (33) Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 21,1 (Jan 2012):36-42.
- (34) Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C, Zabek J, Kontny E, McCauliffe DP, et al. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus.* 7 (Nov 2011).
- (35) Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE. Disease activity, proteinuria, and vitamin d status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr.* 160,2 (Feb 2012):297-302.

- (36) Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Weisinger JR, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int.* 74,11 (Dec 2008):1394-402.
- (37) de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 376,9752 (Nov 2010):1543-51.
- (38) Liu LJ, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Zhang H, Wang HY. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 59,1 (Jan 2012):67-74.
- (39) Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 10,4 (Aug 2010):482-96.
- (40) Hanwell HE, Vieth R, Cole DE, Scillitani A, Modoni S, Frusciante V, et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 121,1-2 (Jul 2010):334-7.

APPENDICES

Weight.....Kg

Height.....cm

Current laboratory investigation	
Serum creatinine (mg/dl)	
Serum albumin (mg/dl)	
Serum calcium (mg/dl)	
Serum phosphate (mg/dl)	
Cholesterol (mg/dl)	
HDL (mg/dl)	
Triglyceride (mg/dl)	
Spot urine total protein (mg/dl)	
Spot urine creatinine (mg/dl)	

25OHD level.....ng/ml

SLEDAI2K data collection form. SLEDAI2Kscore.....

Enter weight in SLEDAI2K Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 10 days

Weight	SLEDAI2K score	Descriptor	Definition
8		Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infection and drugs
8		Psychosis	
8		Organic brain syndrome	Alter mental status, memory, psychomotor, attention , exclude metabolic, infection and drugs
8		Visual disturbance	Retinal changes of SLE, exclude hypertension, infection and drugs
8		Cranial nerve disorder	
8		Lupus headache	Severe, persistence and not response to analgesic
8		CVA	New onset exclude atherosclerosis
8		Vasculitis	
4		Arthritis	≥ 2 joints
4		Myositis	
4		Urinary casts	
4		Hematuria	>5 RBC/HPF, exclude stone and infection
4		Proteinuria	>0.5 g/24hrs
4		Pyuria	>5 WBC/HPF, exclude infection
2		Rash	Inflammation type
2		Alopecia	
2		Mucosal ulcers	Oral or nasal
2		Pleurisy	
2		Pericarditis	
2		Low complement	
2		Increased DNA binding	
1		Fever	>38C, exclude infectiou cause
1		Thrombocytopenia	<100,000 exclude drug causes
1		Leukopenia	<3,000 exclude drug causes

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(Research Subject Information Sheet)

ชื่อโครงการวิจัย

การเปรียบเทียบระดับซีรั่มวิตามินดีในกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่ไม่มีการกำเริบของโรค กลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคโดยไม่มีภาวะไตอักเสบ และกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคร่วมกับภาวะไตอักเสบ

วันที่ชี้แจง.....

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย:

พญ. กิตติวรรณ สุเมธกุล งานโรคข้อและภูมิแพ้ โรงพยาบาลราชวิถี

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่ออธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษากับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ได้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือขู่ขัง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลปกติการไม่เข้าร่วมหรือการถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้จะไม่เป็นผลกระทบต่อการได้รับการบริการรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า "ท่าน" ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า "ท่าน" ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเท่านั้น

ที่มาของโครงการวิจัยและวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

วิตามินดีเป็นสารอาหารที่จำเป็นต่อร่างกายในแง่ของการทำงานของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใหม่ๆพบว่า วิตามินดีอาจจะมีผลต่อการทำงานของระบบอื่นๆของร่างกาย เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบภูมิคุ้มกัน ที่มาของวิตามินดีส่วนใหญ่ได้มาจากแสงแดด โดยแสงแดดจะทำปฏิกิริยาเปลี่ยนสารคอเลสเตอรอลใต้ผิวหนัง ให้กลายเป็นพรีวิตามินดีสาม จากนั้นจะไปผ่านกระบวนการต่างๆที่ตับ และไต เกิดเป็นวิตามินดี ซึ่งมีผลในการควบคุมปริมาณแคลเซียมและฟอสฟอรัสในร่างกาย ซึ่งเป็นสารที่มีความสำคัญมากในการทำงานของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ

ภาวะการขาดวิตามินดี สามารถพบได้ทั่วโลก ประเทศไทยแม้ว่าจะจะเป็นประเทศที่มีแสงแดดจัดตลอดปี แต่กลับพบว่ามีภาวะขาดวิตามินดีในคนไทยจากหลายการศึกษา ในกรณีของผู้ป่วยเอสแอล อี เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการขาดวิตามินดีสูงเนื่องจากคำแนะนำมาตรฐานในการปฏิบัติตัวโดยให้หลีกเลี่ยงแสงแดด เนื่องจากความจริงที่ว่าแสงแดด เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการกำเริบของโรค ในปัจจุบันนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความชุกของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยไทยที่ป่วยเป็นเอส แอล อี นอกไปจากนั้นยังมีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ไม่มากนัก รวมไปถึงมีการศึกษาน้อยมากที่ทำการศึกษาถึงผลกระทบที่ตามมาของภาวะขาดวิตามินดีต่อผู้ป่วยเอส แอล อี

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ

- ศึกษาเปรียบเทียบระดับซีรั่มวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ที่อยู่ในระยะโรคสงบ ผู้ป่วยเอส แอล อี ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบแต่ไม่มีภาวะไตอักเสบ และผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรคร่วมกับภาวะไตอักเสบ
- ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดี และการทำงานของไต
- ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดี และอัตราส่วนระหว่างโปรตีนในปัสสาวะ และครีเอตินินในปัสสาวะ

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

ท่านมีอายุระหว่าง 15 ถึง 60 ปี และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคเอส แอล อี

การวิจัยนี้จะมีการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยเอส แอล อี 90 ราย โดยแยกเป็นผู้ป่วยเอส แอล อี ที่ไม่มีการกำเริบของโรค 30 ราย ผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรคแต่ไม่มีภาวะไตอักเสบ 30 ราย และผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรคร่วมกับภาวะไตอักเสบ 30 ราย โดยผู้ป่วยแต่ละคนจะพบแพทย์ในฐานะผู้วิจัยเพียงหนึ่งครั้ง การตรวจร่างกายและการเจาะเลือดตรวจที่ผู้ทำการวิจัยเก็บข้อมูลไปนี้ เป็นสิ่งที่ทำอยู่แล้วตามปกติของมาตรฐานการตรวจรักษา โดยทั่วไปจะต้องใช้เลือดประมาณ 15 ซีซี (3 ซ้อนชา) และหากท่านตกลงเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะถูกเจาะเลือดเพิ่มขึ้นอีก 5 ซีซี (1 ซ้อนชา) การเจาะเลือดเพิ่มจะทำในเวลาเดียวกันกับการเจาะเลือดตามปกติ และจะถูกนำมาแยกเอาส่วนที่เป็นซีรัมมาตรวจหาปริมาณวิตามินดี ต่อไป

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

หากทราบว่าการกำเริบของโรค และภาวะโรคไตอักเสบในผู้ป่วยเอส แอล อี เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะวิตามินดีต่ำในผู้ป่วยเอส แอล อี จะเป็นความรู้ใหม่ที่อาจจะช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเอส แอล อี มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ

ไม่มี

ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ไม่มี

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ และหากว่าท่านรู้สึกว่าจะได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

พญ. กิตติวรรณ สุเมธกุล โทรศัพท์ 089-6658160 งานโรคข้อและภูมิแพ้ โรงพยาบาลราชวิถี

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

เพื่อการศึกษาระดับซีรัมวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี

หลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยนี้ได้ทุกเมื่อ การบอกเลิกนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาพยาบาลที่ท่านจะพึงได้รับในปัจจุบันและอนาคต

หนังสือรับรองเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การเปรียบเทียบระดับซีรั่มวิตามินดีในกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่ไม่มีการกำเริบของโรค กลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคโดยไม่มีภาวะไตอักเสบ และกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีการกำเริบของโรคร่วมกับภาวะไตอักเสบ

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความสมัครใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่ผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและอนาคต

เลือดของข้าพเจ้าที่ถูกเจาะเก็บจากการศึกษาครั้งนี้ ข้าพเจ้าขอแสดงความจำนงค์ในการนำเลือดของข้าพเจ้านี้ ไปทำการศึกษาริวิจัยเพิ่มเติมในส่วนที่จำเป็นเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ในอนาคต

ยินยอม

ไม่ยินยอม

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆจากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลและได้รับค่าชดเชย ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่ผู้วิจัยเก็บไว้ เป็นส่วนตัวข้าพเจ้า 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(.....)ลายมือชื่อตัวบรรจง

ลงชื่อผู้ดำเนินโครงการวิจัย

(.....)ลายมือชื่อตัวบรรจง

ลงชื่อพยาน

(.....)ลายมือชื่อตัวบรรจง

สำหรับเจ้าหน้าที่

ID.....

วันที่กรอกแบบสอบถาม.....



แบบสอบถาม

แบบสอบถามพฤติกรรมกรรมการโดนแสงแดดของผู้ป่วยโรคเอส แอล อี

คำชี้แจง

แบบสอบถามนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสอบถามพฤติกรรมกรรมการโดนแสงแดดของผู้ป่วยโรค เอส แอล อี จัดทำโดยหน่วยโรคข้อ โรงพยาบาลราชวิถี เพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอส แอล อี ให้มีประสิทธิภาพดียิ่งๆ ขึ้นไป

การตอบแบบสอบถามนี้ใช้เวลาประมาณ 5 นาที ขอให้ผู้ตอบแบบสอบถาม ตอบตามความเป็นจริง โดยไม่มีความจำเป็นต้องระบุชื่อ หรือรายละเอียดต่างๆ ที่บ่งถึงตัวท่านในแบบสอบถามนี้ การตอบแบบสอบถามครบทุกข้อจะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการวิเคราะห์สรุปผลและข้อมูลจะถูกนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ในทางปฏิบัติต่อไป ท่านสามารถเว้นการตอบคำถามได้โดยจะไม่มีผลกระทบต่อการรักษาตามปกติแต่อย่างใด แบบสอบถามนี้มี 2 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม

ส่วนที่ 2 พฤติกรรมการโดนแสงแดดของผู้ตอบแบบสอบถาม

หากท่านมีข้อสงสัยประการใด ท่านสามารถสอบถามรายละเอียดโดยตรงได้จากแพทย์หญิงกิตติวรรณ สุขเมธกุล หรือ โทร 089-6658160

แบบสอบถามพฤติกรรมการโดนแสงแดดของผู้ป่วยโรคเอส แอล อี

โปรดตอบคำถามโดยการวงกลมตัวเลือกในแต่ละหัวข้อเพียงคำตอบเดียว ถ้าหากว่าท่านไม่แน่ใจในการตอบคำถาม โปรดเลือกคำตอบที่ท่านคิดว่าใกล้เคียงมากที่สุด

1. เพศ 1. ชาย 2. หญิง
2. อายุ.....ปี

3. เมื่อต้องโดนแสงแดดโดยตรง ท่านมีวิธีการป้องกันตนเองจากการโดนแสงแดด ด้วยวิธีการต่างๆ เช่น สวมเสื้อแขนยาว กางเกงขายาว สวมหมวก กางร่ม ป้อยครั้งเพียงใด

ไม่มีเลย.....	1
นานๆครั้ง	2
บ่อยๆ	3
เป็นประจำ	4
ทุกครั้ง.....	5

4. ในช่วงเวลา 10.00 น – 15.00 น ท่านหลีกเลี่ยงการโดนแสงแดดในที่โล่งแจ้ง โดยพยายามหลบแดดในบริเวณที่มีร่มเงา ป้อยครั้งเพียงใด

ไม่มีเลย.....	1
นานๆครั้ง	2
บ่อยๆ	3
เป็นประจำ	4
ทุกครั้ง.....	5

5. ในช่วงเวลา 7 วันที่ผ่านมา ระหว่างช่วงเวลาตั้งแต่ 9.00น ถึง 17.00 น ท่านใช้เวลาอยู่ในที่โล่งแจ้งไม่มีร่มเงาใดๆ ซึ่งต้องโดยแสงแดดโดยตรงเป็นเวลานานประมาณเท่าใด
กรุณาเลือกวงกลมรอบระยะเวลาที่ตรงกับความเป็นจริงมากที่สุด **กรุณาตอบให้ครบทุกวัน**

วัน	ระยะเวลาการโดนแสงแดดในที่โล่งแจ้ง ไม่มีร่มเงา			
	น้อยกว่า 5 นาที	5 ถึง 10 นาที	10 ถึง 20 นาที	นานกว่า 20 นาที
จันทร์	1	2	3	4
อังคาร	1	2	3	4
พุธ	1	2	3	4
พฤหัสบดี	1	2	3	4
ศุกร์	1	2	3	4
เสาร์	1	2	3	4
อาทิตย์	1	2	3	4

6. ในช่วง 7 วันที่ผ่านมา ระหว่างช่วงเวลา 9.00 น ถึง 17.00 น ในขณะที่ท่านต้องอยู่ในที่
กลางแจ้ง อวัยวะส่วนใดต่อไปนี้ของร่างกายท่าน โดนแสงแดดโดยตรง
กรุณาเลือกวงกลมรอบระยะเวลาที่ตรงกับความเป็นจริงมากที่สุด **กรุณาตอบให้ครบทุกวัน**

วัน	ส่วนของร่างกายที่โดนแสงแดดโดยตรง			
	ใบหน้า	ใบหน้า และ มือ	ใบหน้า และ มือ และ แขน	ใบหน้า และ มือ และ แขน และ ขา
จันทร์	1	2	3	4
อังคาร	1	2	3	4
พุธ	1	2	3	4
พฤหัสบดี	1	2	3	4
ศุกร์	1	2	3	4
เสาร์	1	2	3	4
อาทิตย์	1	2	3	4

ขอขอบคุณที่ท่านให้ความร่วมมือในการตอบแบบสอบถาม

VITAE

Ms. Kittiwat Sumethkul was born on April 30th, 1975 in Bangkok, Thailand. She graduated as a medical Doctor from the Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University in 1998. She received Thai Board of Internal Medicine from the Medical Council of Thailand. After a fellowship of rheumatology at Ramathibodi Hospital, Mahidol University, she received a Diploma of Rheumatology in 2006. Her current position is Professional Level at Rajavithi Hospital, Ministry of Public Health, Thailand.