บทที่ 1

บทนำ

1.1 **ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย** (Background and Rationale)

ในผู้ป่วยอายุมาก ผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังตั้งแต่การทำงานของไตน้อยกว่า 60 cc/ml/1.73 m^2 ลงมาหรือแม้แต่ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วพบว่ามีระดับวิตามินดี 25(OH) D ต่ำ ซึ่งภาวะวิตามินดีต่ำเป็นภาวะที่พบได้ทั่วโลกและมีความชุกค่อนข้างสูง ความสำคัญของระดับวิตามิน 25(OH) D เกี่ยวข้องกับการทำงานตั้งแต่ระดับเซลจนถึงหน้าที่ของอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย ทั้งทางด้าน bone mineralization และด้านที่ไม่เกี่ยวข้องกับเรื่อง calcium phosphate homeostasis เช่น ส่งเสริมการสร้างและหลั่งอินซูลิน ส่งผลลดอุบัติการณ์ของเบาหวาน ลดภาวะ proteinuria ลดการอักเสบทั่วร่างกาย ชะลอการเข้าสู่ระยะ ESRD ในผู้ป่วยโรคไต ซึ่งการได้รับวิตามินดีนั้นร่างกายได้รับมาจากสองแหล่ง ได้แก่ การสังเคราะห์วิตามินดีจากชั้นใต้ผิวหนัง (cutaneous synthesis) ซึ่งเป็นแหล่งสร้างวิตามินดีส่วนใหญ่ของร่างกาย แหล่งที่สองได้แก่ อาหารที่ถูกรับประทานในแต่ละวัน การสังเคราะห์วิตามินดีจากชั้นใต้ผิวหนังจำเป็นต้องสัมผัสแสงแดดที่มีระดับแสงยูวีในปริมาณความเข้มแสงและระยะเวลาที่พอเหมาะ อย่างไรก็ตามบางสภาวะแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม เช่น มีเมฆหมอก ฝุ่นละออง แสงยูวีไม่สามารถส่องผ่านมายังบริเวณนั้นทำให้ร่างกายไม่ได้รับปริมาณแสงยูวีที่เพียงพอ แต่หลอดยูวีเป็นเครื่องมือที่สามารถผลิตแสงยูวีได้ (artificial light) ส่งผลให้ร่างกายเมื่อได้รับการกระตุ้นจากแสงแดดเทียมสามารถสร้างวิตามินดีและนำไปใช้ในการะบวนการต่างๆ ได้ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้เพื่อประเมินถึงผลของ UVB therapy ต่อระดับ 25(OH) D ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

1.2 **คำถามการวิจัย** (research question)

คำถามหลัก (primary research question)

การรักษาด้วยยูวีบีมีผลต่อระดับ 25(OH) Dในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

การรักษาด้วยยูวีบีมีผลต่อระดับ calcium, phosphorus, iPTH ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือไม่

1.3 **วัตถุประสงค์การวิจัย**

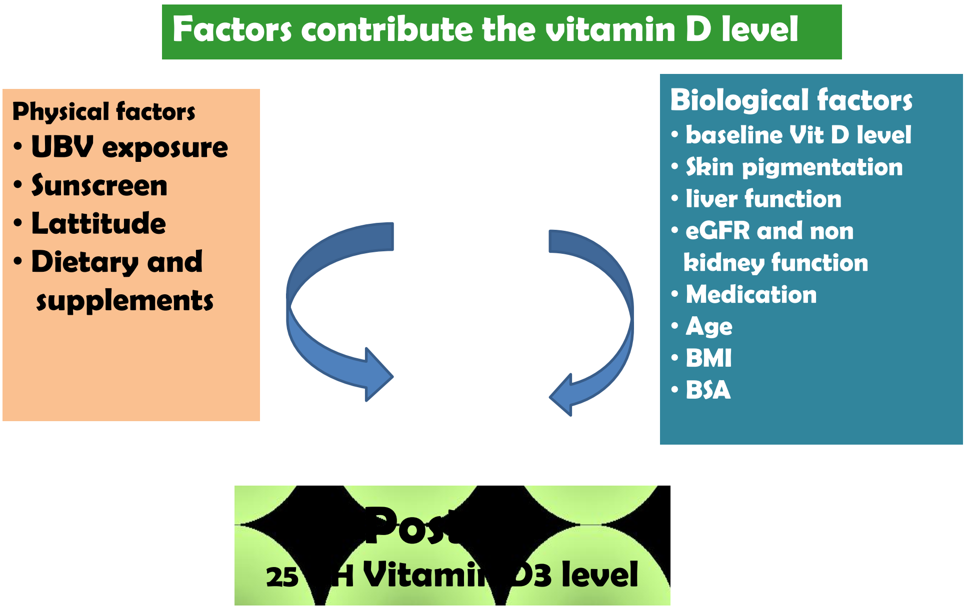
เพื่อประเมินผลการรักษาด้วยยูวีบีต่อระดับวิตามินดีในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

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.

1.4 สมมติฐาน

เพื่อประเมินผลการรักษาด้วยแสงยูวีบีต่อการเปลี่ยนระดับสารตั้งต้นภายในชั้นผิวหนังไปเป็น previtamin D3 (25 (OH) vitamin D3)

1.5 กรอบแนวความคิดการวิจัย



1.6 วิธีดำเนินดำเนินการวิจัยโดยย่อ

การวิจัยเชิงทดลอง (Prospective, randomized, -controlled trial) ซึ่งทำการศึกษา ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีระดับ 25(OH) D น้อยกว่า 30 ng/ml ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 จนถึงปี พ.ศ. 2554 โดยให้ผู้ป่วยรับการอาบแสงยูวีเปรียบเทียบกับการรับประทานวิตามินดีแล้ว แล้วประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH) D หลังจากจบการรักษา

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

วิเคราะห์ตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

โดยการข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจได้อย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร

2 หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Nonmaleficence)

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ผู้เข้าร่วมวิจัย อาจได้รับความเสี่ยงจากการศึกษาครั้งนี้ เช่น ในผู้ได้รับการฉายแสงยูวีบีอาจมีอาการแสบ ร้อนของผิวหนัง หรือสีผิวอาจคล้ำลง อย่างไรก็ตามก่อนเริ่มทำการศึกษาวิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจร่างกายก่อน และมีการติดตามอาการต่างๆ ที่เกิดในระหว่างหรือหลังขั้นตอนของการศึกษาวิจัย ซึ่งถ้ามีการตรวจพบอาการหรืออาการแสดงใดและถ้าอาการดังกล่าวมีภาวะที่ทำให้เกิดอันตรายอย่างมากกับผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาหรือแก้ไขอาการที่เกิดขึ้น

3 หลักความยุติธรรม (Justice)

ในการศึกษาวิจัยมีเกณฑ์ในการคัดเข้าและออกอย่างชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน โดยวิธีสุ่มเข้ากลุ่มการศึกษา

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุน คาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียต่อตัวอย่าง ผู้ป่วยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นซึ่งคาดว่าไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาที่ รพ จุฬาลงกรณ์ แต่อย่างไรก็ตามในด้านของการงดยาอาหารเสริมที่คาดว่าอาจเป็นปัจจัยที่รบกวนการทดสอบ นอกจากนี้การสัมผัสแสงแดดในช่วงระยะเวลาที่เข้ารับการทดสอบก็อาจเป็นอีกปัจจัยที่รบกวนการทดสอบ เพราะไม่ทราบว่าผู้เข้าร่วมการทดสอบจะปฏิบัติได้ถูกต้องสม่ำเสมอหรือไม่ แต่การแนะนำ พูดคุยทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด การติดตามผลเป็นระยะอาจช่วยแก้ปัญหาจุดนี้ได้บ้าง

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ผู้ป่วยค่อนข้างมาก และติดตามผลการรักษาเป็นเวลานาน อาจทำให้ไม่สามารถหาผู้ป่วยได้ตามจำนวนที่ต้องการ และอาจมีผู้ป่วยสูญหายระหว่างการศึกษา การแก้ไขคือ ต้องมีการประชาสัมพันธ์ที่ดี สร้างความสัมพันธ์ แรงจูงใจที่ดีกับผู้ป่วย ตรวจติดตามและโทรศัพท์สอบถามต่อเนื่องเป็นระยะ

1.8 ขอบเขตการวิจัย

ทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 จนถึง ปีพ.ศ. 2554 ที่มีระดับ 25(OH) D_3 น้อยกว่า 30 ng/ml โดยระยะเวลาในการศึกษาวิจัยประมาณ 1 ปี ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2554 ถึงเดือนพฤษภาคม 2555

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

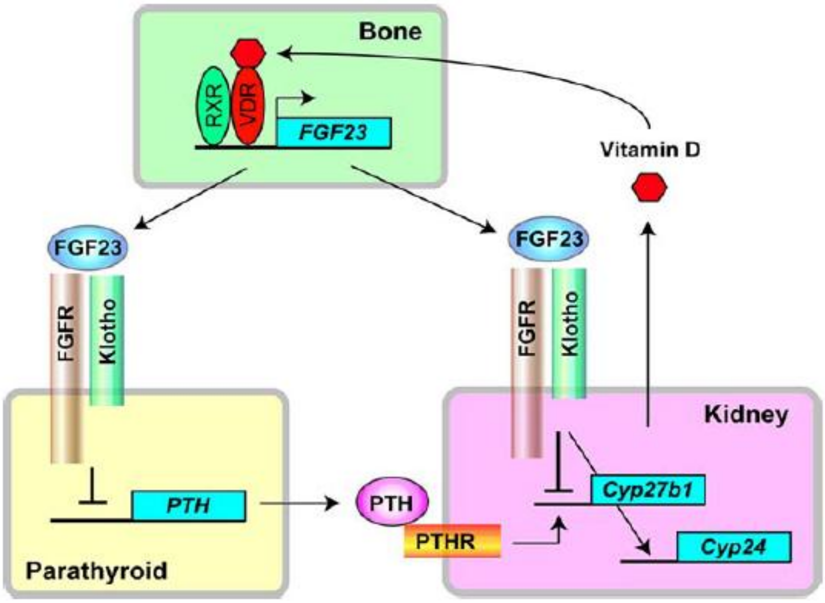
ภาวะวิตามินดีต่ำเป็นภาวะที่พบบ่อยทั้งในประชากรทั่วไปและประชากรที่เป็นโรคไต โดยในประชากรทั่วไปพบระดับวิตามินดีต่ำได้เกือบทุกช่วงอายุแต่พบมากในกลุ่มผู้สูงอายุ ผู้ที่อาศัยในทั้งในเขตอากาศหนาวเย็นและอากาศร้อน [1-3] ผู้ป่วยโรคไตเป็นประชากรอีกกลุ่มที่พบความชุกของภาวะวิตามินดีต่ำจำนวนมาก โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ได้เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการทำ dialysis ทั้ง hemodialysis และ peritoneal dialysis และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบความชุกของภาวะวิตามินดีต่ำถึงร้อยละ 70- 80 และสัมพันธ์กับการดำเนินเข้าสู่ภาวะ ESRD และอัตราการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลและอัตราตายที่เพิ่มขึ้น ระดับวิตามินดีต่ำในผู้ป่วยที่ทำ dialysis โดยเฉพาะผู้ที่ล้างไตทางหน้าท้อง peritoneal dialysis (PD) พบว่ามีการสูญเสียวิตามินดีผ่านทางน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง โดยตรวจพบระดับ 25(OH)D_3 ในน้ำยา PD สูงกว่าในกระแสเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการสูญเสีย 25(OH)D_3 ทางน้ำยา PD เชื่อว่าผ่านกลไกอื่นที่ไม่ใช่กระบวนการ diffusion เพราะ 25(OH)D_3 เป็นสารโมเลกุลใหญ่ (middle molecule) 25(OH)D_3จับกับ vitamin D binding protein (DBP) กลไกการขจัดออกเกิดจากการสูญเสียโปรตีนทาง peritoneal dialysate [4-5] การศึกษาของ NECOSAD cohort รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดี 25(OH)D_3 และ mortality ที่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลา 1 ปี หลังเริ่มทำการล้างไต โดยพบว่าผู้ป่วยทั้งกลุ่ม hemodialysis และperitoneal dialysis พบ mortality ค่อนข้างสูงคือประมาณร้อยละ 7 ที่ระยะเวลา 6 เดือน และร้อยละ 30 ที่ระยะเวลา 36 เดือน โดยพบ cardiovascular mortality สูงถึงร้อยละ 50 [6-7] การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำ hemodilaysis พบปัจจัยร่วมที่สำคัญในการเกิด cardiovascular mortality คือภาวะ hyperparathyroidism ซึ่งพบว่าการรักษาด้วย active form ของ vitamin D สามารถลดระดับ PTH ได้และสามารถลด cardiovascular mortality ได้เช่นกัน [8-11] กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่ามีความชุกของภาวะวิตามินดีต่ำตั้งแต่ร้อยละ 85-96 แม้ว่าหลังได้รับการปลูกถ่ายไตจะทำให้หน้าที่การทำงานของไตดีขึ้นอย่างไรก็ตามมีปัจจัยจำนวนมากที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต เช่นไตบริจาคมีค่าการทำงาน (eGFR) ต่ำอยู่แล้ว รับไตบริจาค (cadarveric KT) ส่งผลให้ผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตยังมีระดับวิตามินดี 25(OH)D_3 [12-15]

บทบาทสำคัญของวิตามินดีเกี่ยวข้องตั้งแต่ระดับเซล โปรตีน จนถึงหน้าที่การทำงานต่างๆในแต่ละอวัยวะ วิตามินดีทำหน้าที่เกี่ยวกับ bone growth , bone remodeling ซึ่งทั้งสองกระบวนการหลักนี้พบว่าถูกควบคุมโดย osteoblast และ osteoclast [16-18] เมื่อระดับวิตามินดีลดต่ำลงแม้จะยังไม่รุนแรงจนถึงขั้นภาวะขาดวิตามินดี อย่างไรก็ตามสามารถส่งผลก่อให้ bone abnormalitiesได้แก่ ความผิดปกติของ bone turnover, bone mineralization, bone volume ตลอดจน linear growth และก่อให้เกิดภาวะ

กระดูกบาง เปราะ หรือกระดูกผิดรูปได้นอกจากนี้ในเด็กเล็กการขาดวิตามินดีก่อให้เกิดภาวะ ricket ส่วนในผู้ใหญ่ก่อให้เกิดภาวะ osteomalacia นอกจากนี้การมีระดับวิตามินดีที่อยู่ในเกณฑ์ปกติร่วมกับระดับแคลเซียมที่เพียงพอจะช่วยป้องกันภาวะ osteoporosis ได้ [19-20] ระดับวิตามินดี (25(OH)D_3) ต่ำพบร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ PTH ระดับ PTH ที่สูงขึ้นทำให้เกิดภาวะ osteitis fibrosa ภาวะ osteitis fibrosa เกิดจากภาวะ PTH ที่สูงเป็นระยะเวลานานจนกระตุ้น bone turnover ให้สูงอยู่ตลอดเวลา ระดับ PTH ที่สูงมากขึ้นสามารถใช้เป็นตัวคาดการณ์โอกาสในการเกิดการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือด [21-23] การลดลงของ eGFR ส่งผลให้มีการสร้าง active vitamin D (1,25 $(OH)_2$ D_3) ลดลง โดยเป็นผลมาจาก 25(OH)D_3 มีปริมาณลดลงเสมือนสารตั้งต้นลดลง นอกจากนี้ 1α- hydroxylase มีการทำงานลดลงในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรังทำให้การสร้าง calcitriol ลดลง [24-26]

ในช่วงเวลาไม่กี่ปีที่ผ่านมามีการค้นพบสารที่ชื่อว่า FGF23 FGF23 จัดอยู่ในกลุ่ม phosphatonin ที่ถูกสร้างจาก osteoblasts and osteocytes ซึ่ง FGF23 เป็นสารที่ยับยั้ง renal phosphate reabsorption ส่งผลต่อการทำงานของ 25(OH)D 1α- hydroxylase tubule FGF23 ทำหน้าที่สำคัญคือลดการดูดซึมฟอตเฟต กลับที่บริเวณ proximal tubule การขับฟอตเฟตออกทางปัสสาวะเกิดจากการทำงานร่วมกันของ FGF23 และ klotho ซึ่งเป็น co receptor โดย klotho อยู่บริเวณไตและต่อมพาราไทรอยด์ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าหนูที่ขาด klotho จะมีอายุขัยสั้นลง ไตมีลักษณะฝ่อมีหินปูนสะสมนอกจากนี้ยังพบภาวะ hyperphosphatemia hypercalcemia และมีการเพิ่มขึ้นของ 1,25$(OH)_2D_3$ การทำงานของ FGF23-Klotho ร่วมกันโดยพบว่า FGF23 จับกับ FGF23 receptor (FGFR) ได้นั้นจำเป็นต้องมี klotho เพื่อเพิ่ม affinity ของ FGF23-FGFR-Klotho complex FGFR-Klotho ถูกพบเป็นจำนวนมากที่ตำแหน่ง distal tubule ขณะที่ biological activity ของ FGF23 พบมากที่ตำแหน่ง proximal tubule klotho ทำหน้าที่ควบคุม phosphate/calcium metabolism โดยออกฤทธิ์ที่ transient receptor potential 5 (TRPV5) ตรงตำแหน่ง distal tubule ป้องกันการเกิด calcium channel internalization และ inactivation ส่งผลให้เพิ่มการดูดซึมของแคลเซียม นอกจากนี้ยังควบคุมการสังเคราะห์ PTH เมื่อระดับแคลเซียมภายในต่อมพาราไทรอยด์ลดลงจะมีการเพิ่มจำนวนและ expression ซึ่งเพิ่มการทำงานของ Na-K ATPase เพิ่มการสังเคราะห์ PTH ส่งผลแก้ไขภาวะ hypocalcemia [27-29] ในการขับฟอตเฟตออกทางปัสสาวะ ร่วมกันในร่วมกับ down regulation ของ sodium phosphorus co transporter (NPC) และลดระดับ 1,25$(OH)_2D_3$ จากการศึกษาพบว่าในช่วงแรกที่การทำงานของไตยังลดลงไม่มากแต่เริ่มมีการคั่งของฟอตเฟต มีการลดลงของระดับแคลเซียมและการลดลงของระดับวิตามิน 1,25 $(OH)_2$ D_3 พบว่าค่าความเข้มข้นของ FGF23 จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆแปรตามค่าการทำงานของไตที่ลดลง เมื่อไตวายระยะสุดท้าย (eGFR < 15 ml/min/1.73 m^2) พบค่าความเข้มข้นของ FGF23 สูงถึง 1,000 เมื่อเทียบกับค่าปกติและส่งผลกระตุ้นการทำงานของ PTH เพื่อที่จะพยายามรักษาระดับเกลือแร่ให้ใกล้เคียงกับภาวะปกติมากที่สุด [30] การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตแล้ววิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงในช่วงเวลา 1 ปี กับ all cause mortality พบว่าระดับ FGF23 ที่สูงใน

ผู้ป่วยฟอกเลือด มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการตายขอผู้ป่วยขณะที่ระดับของวิตามินดีที่ลดลงไม่ได้เป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิด mortality [31-35]



ภาพที่ 1 แสดง bone-kidney-parathyroid endocrine axes ซึ่งควบคุมโดย FGF23 และ klotho

เมื่อการทำงานของไตเริ่มเข้าสู่ระยะ ESRD มีการสะสมของฟอตเฟตเพิ่มมากขึ้นมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1α- hydroxylase ส่งผลต่อระดับวิตามินดีให้ลดต่ำลงและเมื่อการทำงานของไตลดลงมากจนกระทั่งผู้ป่วยต้องได้รับการฟอกเลือดสามารถตรวจพบระดับ FGF23 สูงมากซึ่งถือว่าระดับ FGF23 เป็น marker ที่จะกำหนดแนวทางในการควบคุมระดับ serum phosphorus ในผู้ป่วยไตวาย [34-35] นอกจากนี้หากมีการควบคุมจำกัดอาหารที่มีส่วนประกอบของ PO_4ในไตเสื่อมระยะต้น ร่างกายสามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ 1α- hydroxylase ส่งผลให้มีการเพิ่มของวิตามินดี [36-37]

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อ ใน phosphate resorptionproximal nephron

Factor decrease P resorption	Factor increase P resorption
Increased P intake	P depletion
Parathyroid hormone/cAMP	Parathyroidectomy
Volume expansion	Volume contraction
hypercalcemia	Hypocalcemia
Acid-base disturbance	1,25$(OH)_2D_3$
dopamine	Growth hormone
FGF-23, MEPE	Serotonin

MEPE: matrix extracellular phosphoglycoprotein

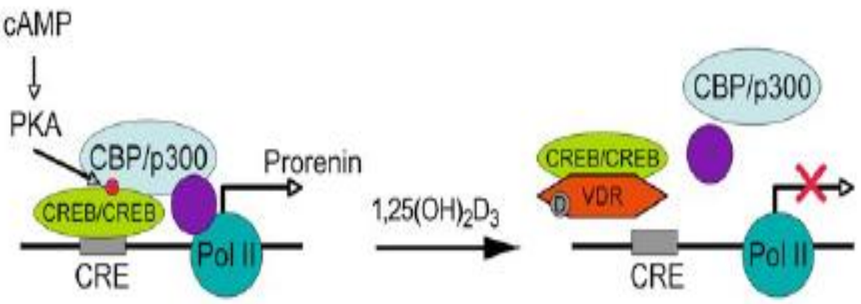
บทบาทอื่นของวิตามินดีนอกเหนือจากเรื่อง mineral bone disease แล้วยังมีบทบาทในด้านการลดอุบัติการณ์เบาหวานลงไตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน การป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ชะลอการเกิดภาวะ ESRD และสามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการล้างไตรวมทั้งลด morbidity และ mortality

การลดอุบัติการณ์เบาหวานลงไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้นเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับภาวะที่มีน้ำตาลในกระแสเลือดสูง (high glucose) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ advance glycation end product (AGE) เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของ renin and Angiotensin II (Ang II) ซึ่งถูกสังเคราะห์ภายใน mesangial cells [38] Intrarenal Ang II สามารถสร้างความเสียหายให้กับเนื้อเยื่อไตได้หลายรูปแบบ เช่น เพิ่มความดันภายในไต (increased glomerular capillary pressure) เพิ่ม permeability ก่อให้เกิดภาวะ proteinuria หรือกระตุ้น renal cell proliferation และ hypertrophy และมีการเร่งการสร้างสาร cytokines ต่างๆ มีผลทำลายทั้งโครงสร้างและหน้าที่ของไต เช่น TGF beta, เพิ่ม extracellular matrix (ECM) ทำให้เกิด macrophage infiltration และ inflammation [39-40] ในสัตว์ทดลองการรักษาโดยการวิตามินดี 1,25$(OH)_2D_3$ สามารถรักษาโครงสร้างที่สำคัญของ glomerular structure โดยเฉพาะ podocyte ซึ่งมีโปรตีนที่สำคัญคือ nephrin เป็นสารประกอบหลักภายใน slit diaphragm ของ glomerular filter barrier และเชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในกระบวนการควบคุม protein infiltration [41] การศึกษาใน Vital study ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ proteinuria ร่วมด้วย โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน paricalcitrol ซึ่งเป็น VDRA เพื่อที่จะยับยั้งการทำงานของ RASS ช่วยลดภาวะ albuminuria ซึ่งชะลอการเกิด diabetic nephropathy ถือเป็น renoprotection นอกจากนี้ยังพบว่าวิตามินดีช่วยลดการเกิด insulin resistance ส่งผลชะลอการการเกิดภาวะเบาหวานได้ [42-44]

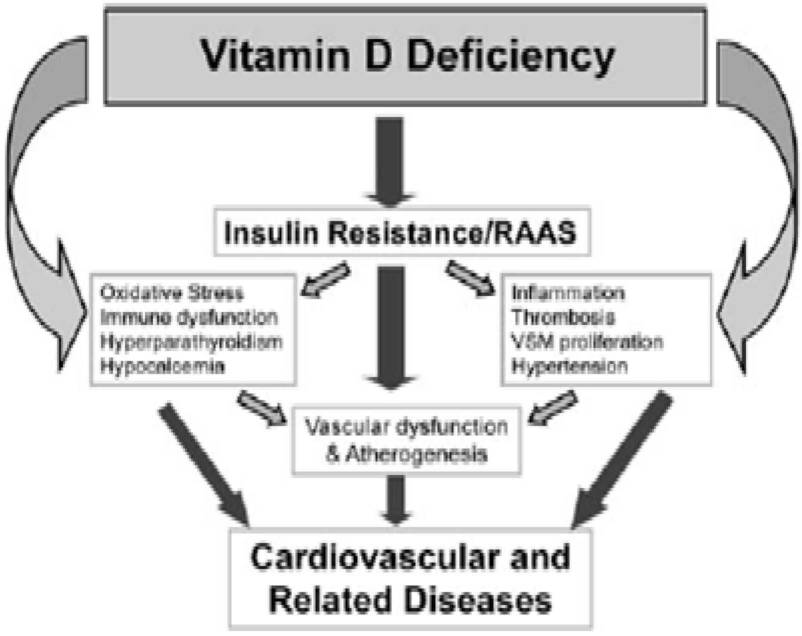
ภาวะ CKD ถือเป็นภาวะที่มีการอักสบเรื้อรังมีการสร้างสาร cytokine ต่างๆเป็นจำนวนมากซึ่งสารเหล่านี้กระตุ้นให้เกิด renal fibrosis เมื่อหน้าที่การทำงานของไตลดลงส่งผลทำให้ไม่สามารถควบคุมปริมาณน้ำ ความดันโลหิตและยังส่งผลต่อขนาดกล้ามเนื้อหัวใจเกิดภาวะ LVH [45] โดยผู้ป่วยโรคไตทั้งที่ได้รับการล้างไตและไม่ได้รับการล้างไตเมื่อได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี โดยเชื่อว่าวิตามินดีมีคุณสมบัติ cardioprotective action ผ่านกลไก down-regulate proliferation และ hypertrophy ของกล้ามเนื้อหัวใจ แก้ไขความผิดปกติของ diastolic function และลดขนาดของ LV thickness ชะลอขนาดของ LVH ได้ [46]

บทบาทสำคัญของวิตามินดีนอกจากจะมีความสำคัญต่อเซลกล้ามเนื้อหัวใจแล้วยังพบว่าวิตามินดีมีส่วนสำคัญในการป้องกันหรือลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยพบว่าสามารถลดการเกิด atherogenesis และ vascular calcification กลไกการเกิด atherogenesis เชื่อว่ามีการสร้าง pro-inflammatory จาก Th-1 cytokine เช่น IL-2 , IFN gamma การมีปริมาณ IFN gamma มากจะเป็นกระตุ้นการทำงานของ macrophage ก่อให้เกิดการเปลี่ยนเป็น activated macrophage ซึ่งสามารถหลั่ง cytokine มีการเพิ่ม LDL oxidation และเร่งการสร้าง matrix metalloproteinase (MMP) ส่งผลทำให้เกิดภาวะ destabilize plaque ในที่สุดจะเกิดเป็น plaque rupture และ thrombosis ในเส้นเลือดตามมา [47-48] นอกจากนี้มีการศึกษาเชื่อว่ากระบวนการ atherogenesis เกี่ยวข้องกับการเกิด osteoporosis เป็นผลจากสองกระบวนการที่สำคัญคือ tissue destruction และการเพิ่มขึ้นของภาวะ fatal และ non-fatal coronary events เช่น การเกิด fracture risk เช่นเดียวกัน [49]

การศึกษาถึงกระบวนการสร้าง renin ผ่านกระบวนการสร้างสารเชิงซ้อน renin gene transcription ซึ่งเป็นสารที่ประกอบด้วยโปรตีน CRE, CREB และCBP/P300 โดย cAMP เป็นสารที่เปลี่ยนแปลงมาจาก ATP ซึ่ง cAMP จัดเป็นตัวกระตุ้นการสังเคราะห์ renin ที่สำคัญ เมื่อ cAMP เข้ามาในเซลและจับกับ PKA ผ่านกระบวนการ phosphorylatation จะได้เป็น free PKA สามารถกระตุ้นสารเชิงซ้อน CRE-CREB/CREB/CBP/P300-Pol II (renin gene promoter) จนได้เป็น prorenin แล้วจึงมีการเปลี่ยนเป็น renin เข้าสู่ RASS ต่อไป อย่างไรก็ตามเมื่อมีการรักษาด้วย 1,25$(OH)_2D_3$ ซึ่งทำการยับยั้งการกระตุ้นของสารเชิงซ้อน โดย1,25$(OH)_2D_3$ จับกับ VDR และจับกับ CREB/CREB ส่งผลทำให้ CREB/CREB ไม่สามารถจับกับ CRE, CBP/p300 และ Pol II จึงไม่สามารถสร้าง prorenin และมีการยับยั้ง RASS [46, 50-51]



ภาพที่ 2 แสดงการทำงานของ1,25$(OH)_2D_3$ ยับยั้ง renin gene promoter จึงไม่มีการสร้าง prorenin



ภาพที่ 3 แสดงภาวะขาดวิตามินดีส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดผ่านทาง RAS

ภาวะ vascular calcification เกี่ยวข้องกับภาวะวิตามินดีต่ำในผู้ป่วยโรคไตโดยเฉพาะ CKD stage IV, V พบความชุกของการเกิด vascular calcification ค่อนข้างสูงสัมพันธ์กับระดับวิตามินดีต่ำมาก (vitamin D deficiency) ระดับวิตามินดีที่ต่ำสามารถทำนาย survival ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [51-54]

ตารางที่ 2 แสดงผลกระทบต่อระบบภายในร่างกายจากภาวะ vascular calcification ในผู้ป่วย ESRD

Possible hemodynamic consequences Vascular stiffness - Increased pulse pressure - Increased pulse pressure velocity
Left ventricular hypertrophy (LVH)
Possible contribution of coronary intimal calcification - History of coronary artery disease or vascular disease at other sites - Increased cardiac troponins - C oronary arthersclerosis
Mortality

พบว่า vascular calcification มีพฤติกรรมคล้ายกับกระบวนการ skeletal mineralization ในระดับโมเลกุล โดยมีการเปลี่ยนแปลงสมดุลของ mineral ion ซึ่งสามารถเหนี่ยวให้เกิดได้ทั้ง endothelial and VSMC apoptosis เร่งกระบวนการ phenotypic transformation of VSMC ไปเป็น skeletal muscles [55-56]

ตารางที่ 3 แสดงวิธีการตรวจวินิจฉัย ประเมิน vascular calcification

Method of diagnosis	Limitations
Histology - Radial artery (during fistula surgery) - Inferior epigastric artery (during transplant surgery)	- Highly sensitive and specific but impractical for clinical practice or population based studies
- Plain X ray - Ultrasonography (USG)	- Low sensitivity, semiquantitative - Distinction of intimal and medial calcification not validated. - Calcification detected by radiography and Ultrasonography predicts adverse outcome in ESRD.
Cardiovascular calcification index (CCI) Plain radiography + echocardiography + pulse pressure	- Proposed by expert work group: no data to define cutoff of pulse pressure - Sensitivity, specificity and predictive value unknown
-	-

ตารางที่ 3 (ต่อ) แสดงวิธีการตรวจวินิจฉัย ประเมิน vascular calcification

Method of diagnosis	Limitations
- Computed tomography	- Quantitative, highly sensitive and specific. Utility limited by inter-scan variability.
	- EBCT score outcome in ESRD
- Electron-beam computed tomography	- MSCT-high radiation exposure: spiral CT-possible lower sensitivity
- Multirole spiral computed tomography	

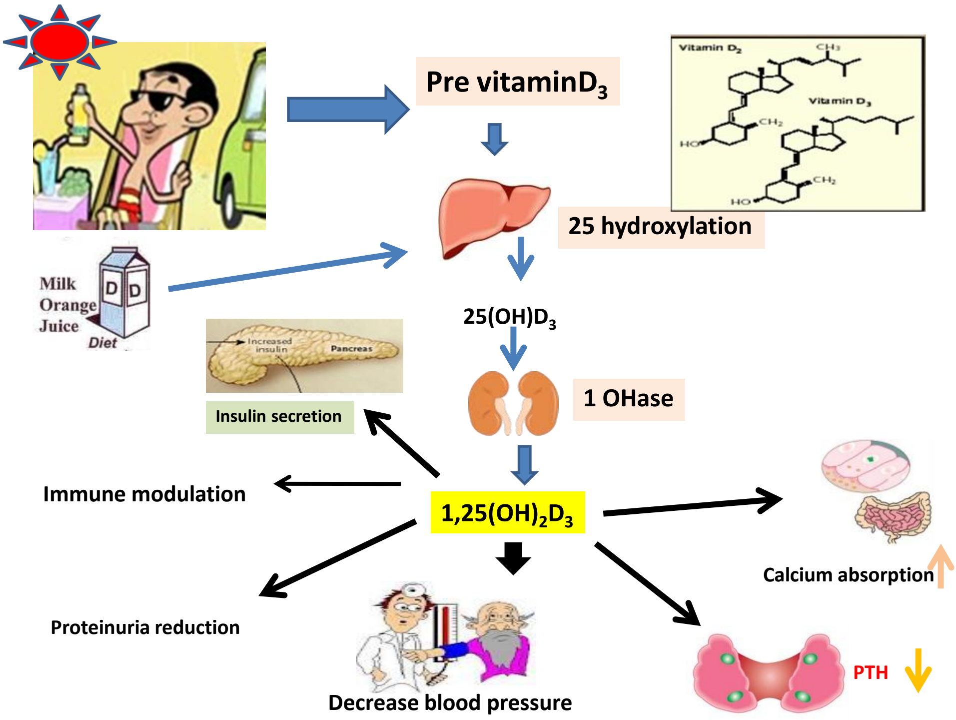
new vitamin D analogue เช่น paricalcitrol, 22-oxacalitol สามารถเพิ่มระดับ active vitamin D แต่มีคุณสมบัติ calcimic activity น้อยลงเพราะวิตามินดีกลุ่มใหม่เป็นกลุ่มจำพวก VDRA ประกอบด้วย oxime 3b และ oxime ether 4b (วิตามินดีกลุ่มเก่ามีสูตรโครงสร้างที่ประกอบด้วย ketone 2b ทำให้มีคุณสมบัติ hypercalcemia) สารประกอบ oxime 3b และ oxime ether 4b มีคุณสมบัติเลือกจับกับ VDR ที่มีเฉพาะที่ไตแต่ไม่จับกับ VDR ที่ลำไส้ ดังนั้นจึงลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้จึงไม่เพิ่มระดับแคลเซียมในกระแสเลือดลดโอกาสในการเกิด vascular calcification หรือ calcifying uremic arteriopathy (CUA) [57-58]

ดังนั้นการขาดวิตามินดีส่งผลเสียหายต่างๆตามมาได้ การศึกษาของ Karl Michaelsson และคณะ ซึ่งวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับการเกิด mortality ในกลุ่มผู้ชายอายุเฉลี่ยมากกว่า 71 ปี จำนวน 1,194 คนพบว่าการเกิด mortality โดยรวม มากกว่าร้อยละ 50 มีความเกี่ยวข้องกับการมีระดับวิตามินดีที่ต่ำกว่าระดับ 18 ng/ml นอกจากนี้ cancer mortality และ cardiovascular mortality ยังมีความสัมพันธ์ระดับวิตามินดีที่ต่ำอย่างรุนแรงปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อระดับวิตามินดีที่ต่ำในกลุ่มผู้สูงอายุคือไม่ได้รับการตากแดดอย่างเพียงพอเพราะติดด้วยเหตุผลทางด้านภูมิประเทศที่อยู่ในแถบหนาว[59]
นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ critically ill พบความชุกของภาวะวิตามินดีต่ำตั้งแต่ร้อยละ 20-40 จากการศึกษาของ Sindhaghatta และคณะศึกษาผู้ป่วยซึ่งพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตพบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตซึ่งจำเป็นต้องได้รับการบำบัดด้วยเครื่องช่วยหายใจ การประเมินอาการของผู้ป่วยด้วย APACHE IV score และระดับ 25(OH)D_3 ต่ำพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Dolman H และคณะพบภาวะ organ dysfunction อัตราการ

ติดเชื้อ อัตราการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยศัลยกรรมเพิ่มขึ้น เมื่อมีระดับวิตามินดีต่ำ และเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีสามารถลด morbidity และ mortality ได้ [60-62]

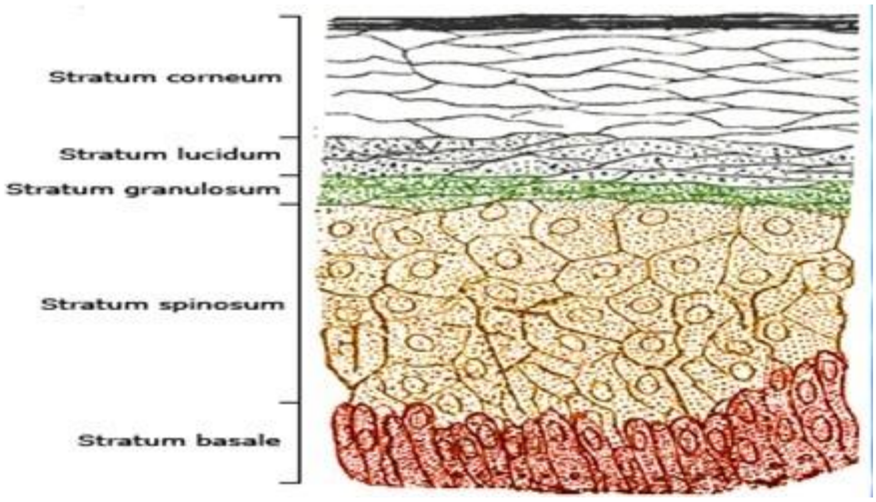
กระบวนการสร้างวิตามินดีนั้นร่างกายได้รับจาก 2 ทาง ได้แก่

1. การสังเคราะห์ผ่านทางชั้นผิวหนัง (cutaneous synthesis)
2. การรับประทานอาหารซึ่งอยู่ในรูป $25(OH)_2\ D_2$



ภาพที่ 4 แสดงการสร้างและความสำคัญของวิตามินดี

การศึกษาที่ผ่านมาวิตามินดีหรือ cholecalciferol ถูกสร้างจากผิวหนัง กลไกธรรมชาติกำหนดให้ร่างกายสร้างวิตามินดีอยู่ในรูปของ $25(OH)\ D_3$ โดยมีสารตั้งต้นคือ 7 dehydrocholesterol (provitamin D_3) ซึ่งเป็นสารในกลุ่มไขมัน cholesterol ที่มีอยู่ในชั้นผิวหนังของร่างกาย โดยในชั้นผิวหนังของมนุษย์ประกอบด้วย 2 ชั้นหลัก ได้แก่ชั้นผิวหนังกำพร้า (epidermis layer) และชั้นหนังแท้ (dermis layer) สารตั้งต้นด้นของวิตามินดีอยู่ในชั้นหนังกำพร้า ชั้นหนังกำพร้า (epidermis layer) ประกอบด้วยชั้นย่อย 4 ชั้น เรียงจากชั้นบนไปชั้นล่างได้แก่ stratum corneum, stratum granulosum, stratum spinosum และ stratum basalae provitamin D_3 (7-dehydrocholesterol) พบมากในชั้น stratum spinosum และ stratum basalae โดย provitamin D_3จะถูกเปลี่ยนเป็น previtamin D_3หลังจากผิวหนังสัมผัสแสงแดด หรือสัมผัสกับแสง UVB ซึ่งสามารถพบได้ทั้งในแดดจากธรรมชาติและจาก artificial UVB light [63-65]



ภาพที่ 5 แสดงผิวหนังชั้นนอกทีประกอบด้วยชั้นย่อยๆ ประมาณ 5 ชั้น

ในชั้น epidermis นอกจากมีเนื้อเยื่อหรือเซลที่สามารถสร้างวิตามินดีได้นั้นยังมีเซลเม็ดสี melanocyte เป็นเซลทำหน้าที่สร้างสารสี melanin สารสีนี้เป็นตัวกำหนดสีผิวของมนุษย์ซึ่งจะมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติตามภูมิภาคต่างๆ ทั่วโลก ลักษณะสีผิวที่มีความแตกต่างกันสามารถแบ่งลักษณะสีผิวนั้นสามารถแบ่งตาม Fitzpatrick Classification ซึ่งสามารถแบ่งสีผิวได้ทั้งหมด 6 ชนิดตาม Fitzpatrick Classification Scale [66-68]

ภาพที่ 6 แสดงลักษณะสีผิวตั้งแต่ skin type I จนถึง skin type V

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะการแบ่งชนิดสีผิวตาม Fitzpatrick Classification

Skin Type	Skin Color	Characteristics
I	White; very fair; red or blond hair; blue eyes; freckles	Always burns, never tans
II	White; fair; red or blond hair; blue, hazel, or green eyes	Usually burns, tans with difficulty
III	Cream white; fair with any eye or hair color; very common	Sometimes mild burn, gradually tans
IV	Brown; typical Mediterranean Caucasian skin	Rarely burns, tans with ease
V	Dark Brown; mid-eastern skin types	very rarely burns, tans very easily
VI	Black	Never burns, tans very easily

โดยพบว่าสีผิวที่มีความเข้มน้อย (ผิวขาว) ซึ่งพบได้มากในกลุ่มเชื้อชาติยุโรปเมื่อเวลาสัมผัสแสงแดดจะเปลี่ยนเป็นสีค่อนข้างแดงจนถึงแดงมากขึ้นอยู่กับระยะเวลา ความเข้มของแสง โดยจะเปลี่ยนแปลงมากกว่าคนที่มีสีผิวเข้มจนถึงคนผิวสีเทียบในสภาวะเดียวกัน เม็ดสีเมลานิน (melamin pigment) ที่กระจายตัวอยู่ชั้นใต้ผิวหนังเป็นตัวลดการผ่านของแสงยูวี ดังนั้นส่งผลให้การแทรกผ่านไปยังชั้น stratum spinosum และ stratum basalae ลดน้อยลง การสร้างวิตามินดีจากชั้นผิวหนังจึงลดลง [69-71]

ตารางที่ 5 แสดงกลุ่มเชื้อชาติที่กระจายตัวใน 9 ภูมิประเทศทั่วโลก โดยมีความใกล้เคียงกันทางพันธุกรรมและมีสีผิวใกล้เคียงกัน

Black	African, black persons of African descent, including African-American, Caribbean-American and Latin-American persons
Latino or Hispanic	Persons of Spanish and indigenous Central/South American descent, including Cuban, Puerto Rican and Dominican
East Asia	Chinese, Japanese, Korean
Southeast Asia and Pacific island	Philipino, Vietnamese, Cambodian, Thai, Malaysian, Laotian, Burmese, Hmong descent, Polynesian, Micronesian
Australoid	Australian aborigine, Melanesian descent (new the Republic of Guinea, Papua, Solomon islands)
Native Americans	More than 560 recognized tribes, including Inuit
East Indian	Indian, Pakistani, Bangladesh, Sri Lanka
Middle Eastern	Iranian, Iraqi, person from Saudi Arabia and the Arabian Peninsula (including Kuwait, Bahrain, Oman, Qatar, the United Arab Emirates, Yamen) Lebanese, Afghani, Jordanian, Syrian, Isaeli, Turkish, North African (Egypt, Morocco, Algeria, Libya)

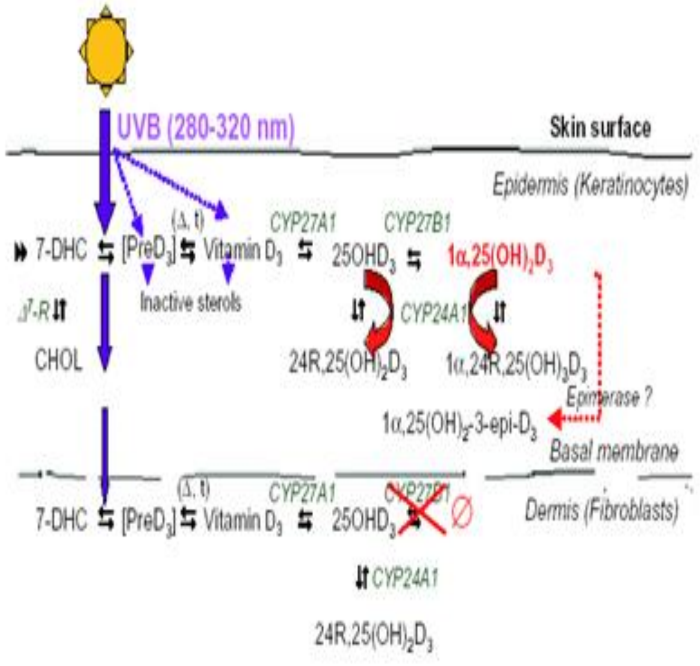
สำหรับคนไทยพบว่าค่าสีผิวหรือ skin type นั้นมักพบประเภท type III และ IV มากที่สุด[72]

นอกจากปัจจัยทางด้านเชื้อชาติที่อยู่อาศัย รวมถึงปัจจัยทางสีผิว ที่มีผลต่อการสร้างวิตามินดียังพบว่า co-morbidity เช่น โรคไตเรื้อรังซึ่งส่งผลต่อลักษณะผิวหนังของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนับรวมทั้งที่ได้รับการล้างไตและไม่ได้ล้างไตมีลักษณะสีผิวเข้มหรือคล้ำลงเมื่อเทียบกับประชากรปกติ การศึกษาเปรียบเทียบลักษณะสีผิวของผู้ป่วยโรคไตกับประชากรทั่วไปที่มีสุขภาพแข็งแรงพบว่าผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการล้างไตทั้งทาง hemodialysis และ peritoneal dialysis มีภาวะ hyperpigmentation มากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งมากกว่าประชากรปกติ โดยเชื่อว่าผ่านกลไกที่สำคัญได้แก่ การสะสมของสาร middle molecular weight pigments ได้แก่สาร lipochrome และ carotenids เป็นสารที่มีสีเหลืองอ่อนจนถึงสีน้ำตาล นอกจากนี้ยังพบสารจำพวก dialyzable beta melanocyte stimulating hormone ซึ่งเป็นสารที่พบได้ในผู้ป่วย ESRD นอกจากนี้ยังมีการสะสมของ advanced glycation end-products (AGE) ซึ่งสามารถตรวจวัดโดยใช้แสงยูวีซึ่งแสดงลักษณะ autofluorescence และเป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยโรคไต ESRD จัดอยู่ในภาวะ chronic inflammatory state การทำ hemodialysis เสมือนเป็น

ตัวกระตุ้นเกิดภาวะอักเสบเรื้อรังอย่างและกระตุ้นให้มีการสร้าง oxidative stress ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ melanogenesis เช่นกัน [73-77]

นอกจากสีผิวที่เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการสร้างวิตามินดีแล้วปัจจัยอื่นๆเช่น ระยะเวลาในการสัมผัสกับแสงแดด การทาครีมกันแดด ใส่เสื้อผ้าที่ปกปิดต่อการสัมผัสแสง ภูมิประเทศที่มีหมอกควัน ฝุ่นละอองมาก การอยู่แต่ในอาคารหรือห้องที่เป็นกระจกก็สามารถปิดกั้นการผ่านของแสงยูวีบีได้เช่นกัน [78-82] การศึกษาโดย Darrell S. Rigrel และคณะพบว่าการวัดค่า SED ในผู้ที่อาศัยใน Northern Europe ซึ่งทำงานในที่ร่มและมีค่า skin type I-IV ได้รับการสัมผัสแสงประมาณปีละ 200 SED ณ บริเวณมือ ต้นแขน และใบหน้าเปรียบเทียบกับผู้ที่ทำงานในที่โล่งจะได้รับค่า SED มากกว่าในที่ร่ม 2-3 เท่า นอกจากนี้การใช้ sun protectants สามารถลดการสัมผัสต่อแสงได้โดยพบว่าการใช้ sun protectants สามารถ dose ของการสัมผัสแสงได้มากถึงร้อยละ 93 เทียบเท่ากับการสัมผัสแสงที่มีระยะเวลาสั้นเพียงแค่ 2.8 นาทีต่อวัน หรือการสัมผัสแสงเพียง 8.6 นาทีในช่วงหนึ่งสัปดาห์ [78, 83]

Cholecalciferol ถูกสร้างจากชั้นใต้ผิวหนังให้อยู่ในรูปของ 25(OH) D_3 โดยผ่านกระบวนการ hydroxylation ที่ตับ โดยเอนไซม์ในตระกูล 25 hydroxylase ทำการ เปลี่ยน cholecalciferol โดยการกระตุ้นจาก microsomal cytochrome P450 enzyme, CYP 2R1 และ mitochondrial CYP27A1 เปลี่ยน cholecalciferol เป็น calcidiol (25(OH) D_3) ซึ่ง 25(OH) D_3 มีค่าครึ่งชีวิต (halflife) ประมาณ 15-30 วัน และมีค่าความเข้มข้นในกระแสเลือดประมาณ 20-200 mmol/L calcitriol (1,25 $(OH)_2$ D_3) มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ประมาณ 4-6 ชั่วโมงในกระแสเลือด มีค่าประมาณ1/1000 ของ25(OH) D_3 การวัดระดับวิตามินดีที่อยู่ในรูป 25(OH) D_3 จึงทำได้ง่ายและมีความสะดวกกว่า นอกจากนี้การวัดระดับ 25(OH) D_3 ยังเป็นการบ่งบอกถึง nutritional status อีกด้วย [84-88]

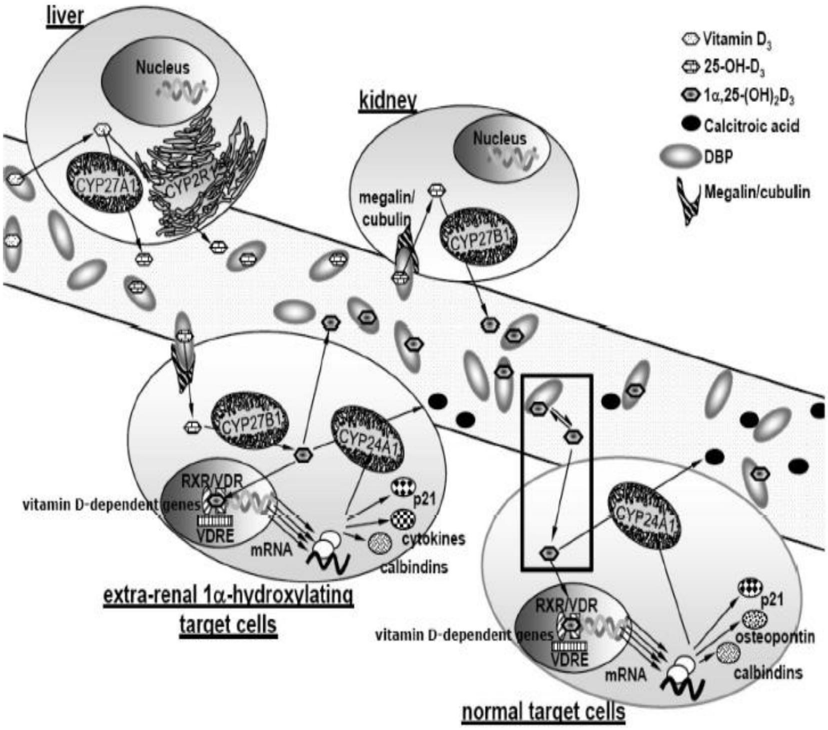


ภาพที่ 7 แสดงการสังเคราะห์วิตามินดีภายในร่างกาย ซึ่งได้รับการกระตุ้นจากแสงแดดเกิดบริเวณใต้ชั้นผิวหนัง

25(OH) D_3 จะจับกับโปรตีนที่เรียกว่า vitamin D binding protein ในกระแสเลือด พบว่า 25(OH) D_3 จะถูกพาไปยังอวัยวะเป้าหมายที่มี vitamin D receptor (VDR) และเอนไซม์ 1α-hydroxylase (CYP27B1) ก่อให้เกิดกระบวนการ hydroxylation ในอดีตเชื่อว่าไตเป็นอวัยวะหลักที่มีทั้ง VDR และเอนไซม์ 1α- hydroxylase เรียกว่า classic renal CYP27B1 1α- hydroxylase. [89-92] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบว่าเนื้อเยื่อนอกไต ได้แก่ ต่อมลูกหมาก เต้านม เซลตับอ่อน เซลบุผนังหลอดเลือด และเซลเม็ดเลือดจำพวก macrophage ก็มีทั้ง VDR และเอนไซม์ 1α- hydroxylase กระบวนการ hydroxylation ที่เกิดขึ้นนอกจากเนื้อเยื่อไตเรียกว่า extra renal หรือ peripheral 1α- hydroxylation ซึ่งมีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับการตัดไตออกยืนยันถึงความสามารถสร้าง 1,25$(OH)_2D_3$ โดยกระบวนการ hydroxylation ที่เกิดขึ้นนอกไต [93-96]

ตารางที่ 6 แสดงเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ ที่สามารถสังเคราะห์วิตามินดี

System	Tissue
Endocrine	Parathyroid, pancreatic B cell, thyroid C cells
Cardiovascular	Arterial smooth muscle cells, cardiac myocytes
Musculoskeletal	Osteoblasts, chondrocytes, striated muscle
Gastrointestinal	Esophagus, stomach, intestine
Hepatic	Liver parenchymal cells
Renal	Tubules JG apparatus(renin), podocytes
Reproductive	Testis, ovary, uterus
Immune	T cells, B cells, bone marrow, thymus
Respiratory	Lung alveolar cells
Epidermis	Keratocyes, hair follicles
Central nervous system	neurons



ภาพที่ 8 แสดงกระบวนการ hydroxylation ที่สามารถเกิดที่ไตและเนื้อเยื่อนอกไต

กระบวนการ hydroxylation ทำการเปลี่ยน 25(OH) D_3 เป็น 1,25(OH)$_2$$D_3$ โดยพบว่าค่าปกติของ 25(OH) D_3 อยู่ในช่วง 30-50 ng/ml และค่า 25(OH) D_3 ที่น้อยกว่า 30 ng/ml ถือว่าอยู่ในภาวะไม่พอเพียง (Vitamin D insufficiency) และค่า 25(OH) D_3 น้อยกว่า 15 ng/ml ถือว่าอยู่ในภาวะขาดวิตามินดี (Vitamin D deficiency) อย่างไรก็ตามในบางการศึกษาระบุค่าวิตามินดีที่น้อยกว่า 20 ng/ml เป็นภาวะขาดวิตามินดี [87-89]

ตารางที่ 7 แสดงค่าความเข้มข้น 25(OH)D_3ในระดับต่างๆ ตั้งแต่ระดับที่บ่งบอกถึงภาวะขาดวิตามินดีจนถึงภาวะวิตามินดีเป็นพิษ

Vitamin D status	ng/ml	nmol/l
Deficiency	<20	<50
Insufficiency	20-30	50-80
Normal	30-100	80-250
Normal (sunny region)	54-90	135-225
Excess	100-150	250-325
Intoxication	>150	>325

นอกจาก cutaneous synthesis แล้วร่างกายสามารถรับวิตามินดีได้จากอาหารที่ถูกรับประทานในแต่ละวัน ซึ่งอาหารที่รับประทานเข้าไปมีวิตามินอยู่ในรูปแบบ vitamin D_2 หรือ ergocalciferol โดยตรวจพบระดับวิตามินดียังอาจได้จากอาหารในรูปแบบของ 25(OH)D2 ได้แก่ นม ถั่ว ปลา เป็นต้น [97-98]

ตารางที่ 8 แสดงปริมาณวิตามินดีที่ประกอบอยู่ในอาหาร

Food	IUs per serving*
Cod liver oil, 1 tablespoon	1,360
Salmon, cooked, 3.5 ounces	360
Mackerel, cooked 3.5 ounces	345
Tuna fish, canned in oil, 3 ounces	200
Sardine, canned in oil, drained, 1.75 ounces	250
Milk, nonfat, reduced fat and whole, vitamin D-fortified, 1 cup	98
Margarine, fortified, 1 tablespoon	60
Ready to eat cereal, fortified with 10% of the DV for vitamin D, 0.75-1 cup (more heavily fortified cereals might provide more of the DV)	40
Egg 1 whole (vitamin D is found in yolk)	20
Liver, beef cooked, 3.5 ounces	15
Cheese, Swiss, 1 ounce	12

IUs = international units, DV = Daily value

ระดับความเข้มข้นของวิตามินดีถูกตรวจวัดได้ในหลายหน่วย โดยมีค่า correction factor คือ 1 μg = 40 IU หรือ 0.025 μg = 1 IU. ดังนั้นหากรับประทานวิตามินดีประมาณ 20,000 IU ต่อวัน แสดงว่าร่างกายได้รับวิตามินดีประมาณ 500 ng/ml.[99]

บทบาทของ 25(OH) D

ในอดีตมีความเชื่อว่าระดับ 25(OH) D หรือ calcidiol ในกระแสเลือดมีความสำคัญไม่มากเพราะ 25(OH)D ไม่ใช่ active metabolite และเชื่อว่า 1,25$(OH)_2D_3$ calcitriol (active vitamin D) มี potency มากกว่าถึงหนึ่งร้อยเท่าในการเป็น biological active metabolite อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในปัจจุบันพบว่า calcidiol มีบทบาทมากกว่า calcitriol โดยอาศัยข้อมูลต่างๆ สามารถสรุปได้ 4 ประเด็น [89]

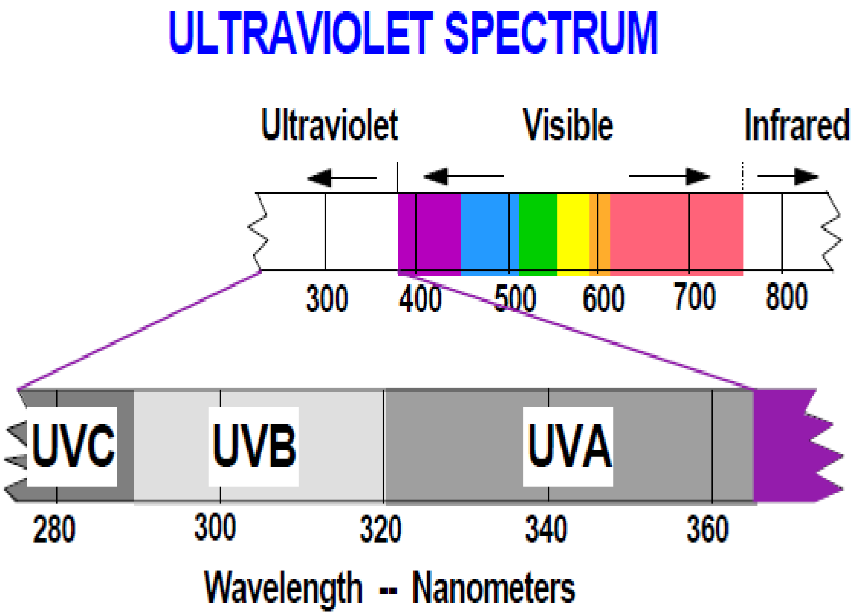
1. ระดับ Calcidiol ในกระแสเลือดมีความเข้มข้นมากกว่า calcitriol ถึง 1000 และสามารถกระตุ้น VDR ได้ดีกว่า
2. การศึกษาเกี่ยวกับ metabolic interaction ระหว่าง calcidiol และ calcitriol พบว่า calcitriol เร่งการเกิด cellular uptake ของ calcidiol และส่งผลให้มีการกำจัด calcidiol ออกจากกระแสเลือด (calcidiol clearance) ได้
3. extra renal 1α- hydroxylase activity ที่มีปริมาณมากพอจะสามารถเปลี่ยน local calcidiol ไปเป็น local calcitriol เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า paracrine synthetic activity ทำให้ extrarenal production ของ calcitriol ขึ้นกับ calcidiol ดังนั้นระดับ calcitriol ที่ต่ำไม่ได้สะท้อนถึงการขาดวิตามินดีที่แท้จริง
4. การศึกษาพบว่า 1α- hydroxylase พบได้จำนวนมากในต่อมพาราไทรอยด์แสดงให้เห็นถึงบทบาทโดยตรงของ calcidiol ต่อการหลั่ง parathyroid hormone (PTH)

นอกจากนั้นยังพบว่า 25(OH) D สามารถกระตุ้น VDR ได้แม้มี affinity ต่ำกว่า 1,25 $(OH)_2$ D_3 [89] 25(OH) D สามารถกระตุ้นอวัยวะเป้าหมายผ่าน 1α- hydroxylase ก่อให้เกิดกระบวนการ transcription mRNA ทำให้เกิด translation เป็นโปรตีน ถึงแม้ว่าอวัยวะอื่นนอกเหนือจากไตจะสามารถสร้าง 1,25 $(OH)_2$ D_3 ได้ในปริมาณไม่มาก แต่การศึกษาความเข้มข้นของ 1,25 $(OH)_2D_3$ ในคนที่มีภาวะไตเสื่อม (renal failure/renal insufficiency) มักมีระดับ serum phosphate สูงซึ่งภาวะ phosphate retention จะกดการทำงานของ renal 1α- hydroxylase ส่งผลต่อการสร้าง 1,25 $(OH)_2D_3$ ให้น้อยลง อย่างไรก็ตามเรายังสามารถตรวจพบระดับ 1,25 $(OH)_2D_3$ แสดงว่ามีการสร้าง 1,25 $(OH)_2D_3$ โดยการทำงานของ extra renal หรือ peripheral hydroxylation [100]

จากความสำคัญของ 25(OH)D ดังกล่าวข้างต้น ในการตรวจวัดระดับ 25(OH)D พบว่า 25(OH)D เป็นวิตามินที่สามารถจับกับโปรตีน (D binding protein) ได้มากถึงร้อยละ 85 สามารถจับกับอัลบูมินได้ร้อยละ 15 และอยู่ในรูปอิสระ (free form) ร้อยละ 0.03 ดังนั้นการตรวจวัดวิตามินดีต้องทำการแยกวิตามินดีซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบที่จับกับ D binding protein ให้อยู่ในรูป free form ทั้งโดยวิธีการแยกสกัดซึ่งต้องอาศัยกระบวนการ co-precipitation นอกจากวิธีการแยกสกัดแล้วการตรวจวัด

ระดับวิตามินดีสามารถทำได้โดยวิธี non extract immunoassay โดยอาศัยคุณสมบัติ lipophilic ของวิตามินดีร่วมกับการใช้ antibody ต่อ 25(OH)D และในปัจจุบันมีการพัฒนา commercial immunoassay ซึ่งมีระดับ sensitivity ที่สูงและน่าเชื่อถือ ในปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจวัดระดับวิตามินดีโดยวิธีต่างๆ เช่น immunoassay RIA, HPLC, GCMS อย่างไรก็ตามในการ validate แต่ละวิธีเพื่อให้ได้ผลตรงตามมาตรฐานในแต่ละวิธีและระหว่างห้องปฏิบัติการพบว่าทำได้ค่อนข้างยากเนื่องจากความผันแปรในด้านอุณหภูมิที่มีผลต่อ antigen-antibody interaction หรือ protein-binding protein interaction นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างในการตรวจวัด 25(OH)D_2 และ 25(OH)D_3 จากคุณสมบัติทางชีววิทยาและชีวเคมีดังกล่าวข้างต้นการตรวจวิเคราะห์หาระดับของ 1,25$(OH)_2D_3$ ทำได้ยากกว่า เพราะขั้นตอนที่ซับซ้อนต้องควบคุมอุณหภูมิขณะทำการสกัดแยก ใช้เครื่องมือที่มีความจำเพาะและมีราคาแพง ระดับ 1,25$(OH)_2D_3$ ต้องตรวจวัดในระดับ pg/ml ด้วยปริมาณที่ใช้ในตรวจมีระดับน้อยมากอาจก่อให้เกิดความผิดพลาดในการแปรผล ดังนั้นการตรวจวัดระดับ 1,25$(OH)_2D_3$ จึงไม่เป็นที่นิยม ปัจจุบันการวัดระดับวิตามินดีที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและเป็นมาตรฐานสำหรับการตรวจในประเทศไทยจะเลือกใช้เฉพาะการตรวจหาระดับ 25(OH)D เท่านั้น [100-104]

ปัจจัยทางกายภาพที่มีผลต่อการสังเคราะห์วิตามินดี ได้แก่ ลักษณะภูมิประเทศโดยเฉพาะถ้าอยู่ในเขตหนาวระยะเวลาต่อปีที่ได้รับการอาบแดดน้อยซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะวิตามินดีต่ำได้ ชั้นบรรยากาศโดยพบว่าถ้ามีความสมบูรณ์ของชั้นโอโซนมากสามารถกั้นการส่องของแสงยูวีลงมายังพื้นโลก ระยะห่างระหว่างดวงอาทิตย์กับพื้นโลกถ้าระยะห่างยิ่งมากปริมาณรังสีตกกระทบจะลดน้อยลงด้วย นอกจากนี้ฝุ่นละอองหมอกควัน เมฆฝน ล้วนเป็นปัจจัยทางกายภาพที่ขวางกั้นรังสียูวีในการส่องลงมายังแต่ละพื้นที่ ชนิดและปริมาณรังสีที่มีอยู่ในชั้นบรรยากาศ [105-106] โดยพบว่าในชั้นบรรยากาศนั้นประกอบไปด้วยรังสีต่างๆมากมาย ลักษณะทางกายภาพของแสงยูวีนั้นประกอบด้วยช่วงคลื่นระหว่าง 100 นาโนเมตร ถึง 400 นาโนเมตรซึ่งลำแสงยูวีสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ แสงยูวีเอ (>315-400 นาโนเมตร) แสงยูวีบี (>280-315 นาโนเมตร) แสงยูวีซี (>100-280 นาโนเมตร) [107-109]



ภาพที่ 9 แสดง ultraviolet spectrum ที่มีช่วงคลื่นความยาวต่างๆ

โดยพบว่ารังสียูวีเอเป็นรังสีที่มีมากที่สุดมากกว่า 90-95 % ส่วนรังสียูวีซีแทบจะไม่สามารถถูกส่งมายังพื้นผิวโลกเพราะรังสีซีถูกดูดซับโดยชั้นโอโซนเกือบทั้งหมด อย่างไรก็ตามรังสีที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในร่างกายคือรังสียูวีบี ซึ่งพบได้ในชั้นบรรยากาศไม่ถึง 1% รังสียูวีบีเป็นรังสีที่มีช่วงคลื่นความยาวแสงประมาณ 290-320 นาโนเมตร ซึ่งการที่รังสียูวีบีนั้นมีปริมาณน้อยกว่ารังสียูวีเอด้วยเป็นเพราะเป็นรังสีที่มีช่วงคลื่นความยาวสั้นก่อนที่ผ่านลงมาสู่ชั้นบรรยากาศต้องผ่านทั้งชั้นเมฆ ฝุ่นละออง หมอกควัน และภูมิอากาศในแต่ละฤดู ดังนั้นกว่ารังสียูวีบีจะมาถึงพื้นโลกก็มีปริมาณน้อยมาก [107, 110]

ตารางที่ 9 แสดงการกระจายตัวของชนิดแสงยูวีที่มีความยาวคลื่นแตกต่างกัน

Spectrum region	Wavelength	% of total energy
infrared	>700	49.4
visible	400-700	42.3
UVA	400-320	6.3
UVB	320-290	1.5
UVC	<290	0.5

การวัดปริมาณแสงยูวีบีที่มีค่าการกระจายลงมาตามพื้นผิวโลกถูกวัดออกมาในรูปแบบที่เรียกว่าค่าดัชนีชี้วัดรังสีอัลตราไวโอเลตหรือยูวีบี (UV index, UVI) เป็นค่าที่กำหนดโดย World Health Organization (WHO) แต่ละสถานที่มีค่าดัชนีชี้วัดรังสีอัลตราไวโอเลตหรือยูวีบี (UV index, UVI) ไม่เท่ากันขึ้นอยู่กับการทำลายในชั้นโอโซนหรือขนาดพื้นที่ช่องโหว่ของชั้นโอโซน ดัชนีชี้วัดค่ายูวีเป็นค่าบ่งบอกปริมาณของแสงยูวีที่ถูกส่งมายังพื้นโลกในแต่ละวัน มีค่าตั้งแต่ 0 – 11 ความแตกต่างในแต่ละวันขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ฤดู ที่ตั้งของประเทศ มีการศึกษาพบว่าวันที่มีเมฆหนาทึบจนไม่เห็นท้องฟ้าการส่องผ่านยูวีจะลดลงได้ถึงร้อยละ 72 [111] ในประเทศที่ตั้งอยู่ในแถบเส้นศูนย์สูตรจะมีค่าดัชนีชี้วัดค่ายูวีค่อนข้างสูง โดยตัวเลขที่กำหนดขึ้นมาแบ่งตามความเข้มของแสงยูวีบีได้ดังนี้ [112-114] นอกจากนี้ลักษณะเสื้อผ้าที่สวมใส่โดยเฉพาะการสวมใส่ที่พอดีตัว ลักษณะเส้นใยของเนื้อผ้าจะมีผลต่อการแทรกผ่านแสงยูวีซึ่งกระตุ้นการสร้างวิตามินดีได้ดีแต่สีของเสื้อผ้าหรือความเปียกชื้นไม่มีผลต่อการแทรกผ่านแสงยูวี [115-116]

ตารางที่ 10 แสดงค่าดัชนีชี้วัดรังสียูวีบีและความแรงของพลังงานแสง

UVI	UV Strength	Action
0-2	Low	ระดับพลังงานแสงยูวีบีไม่มาก แต่อาจต้องสวมแว่นกันแดดในวันที่ท้องฟ้าโปร่งอาจต้องใช้สารกันแดดที่มีค่า SPF 15
3-5	Mediam	ระดับพลังงานแสงยูวีบีค่อนข้างสูง อาจได้รับอันตรายจากการสัมผัสแสงโดยเฉพาะช่วงเวลาเที่ยงวัน
6-7	High	ระดับพลังงานแสงยูวีบีสูง การสัมผัสแสงแดดในช่วงเวลา 10.00-16.00 น อาจได้รับอันตราย ควรป้องกันการสัมผัสแสงด้วยสารกันแดดที่มีค่า SPF อย่างน้อย 15 และสวมเสื้อผ้าที่สามารถปกคลุมผิวหนังรวมทั้งสวมแว่นตา หมวก
8-10	Very high	ระดับพลังงานแสงยูวีบีสูงมากและอาจได้รับอันตรายจากการสัมผัสแสงแดดในช่วงเวลา10.00-16.00 น. ควรป้องกันการสัมผัสแสงด้วยสารกันแดดที่มีค่า SPF อย่างน้อย 15 และสวมเสื้อผ้าที่สามารถปกคลุมผิวหนังรวมทั้งสวมแว่นตา หมวก
11	Extreme high	ระดับพลังงานแสงยูวีบีสูงมากและถือว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะได้รับอันตรายจากการสัมผัสแสงแดด ควรหลีกเลี่ยงพื้นที่บริเวณที่มีค่า UVI 11 ควรป้องกันการสัมผัสแสงด้วยสารกันแดดที่มีค่า SPF อย่างน้อย 15 และควรทาซ้ำอย่างน้อยทุก 2 ชั่วโมง สวมเสื้อผ้าที่สามารถปกคลุมผิวหนังรวมทั้งสวมแว่นตา หมวก

ประเทศไทยซึ่งมีภูมิประเทศตั้งอยู่ที่ละติจูด 15 องศาเหนือและลองจิจูด 100 องศาตะวันออก ส่วนกรุงเทพมหานครซึ่งตั้งอยู่ที่ 13 องศาเหนือ 44 ลิปดา และ 100 องศาตะวันออก 30 ลิปดา ซึ่งบริเวณที่ตั้งนี้มีค่าดัชนีชี้วัดค่อนข้างสูง [114]

ภาพที่ 10 แสดงค่าดัชนีชี้วัดรังสียูวีบี ในแต่ละพื้นที่ของประเทศไทยที่ทำการตรวจวัดในช่วงเวลา 12.00 น.

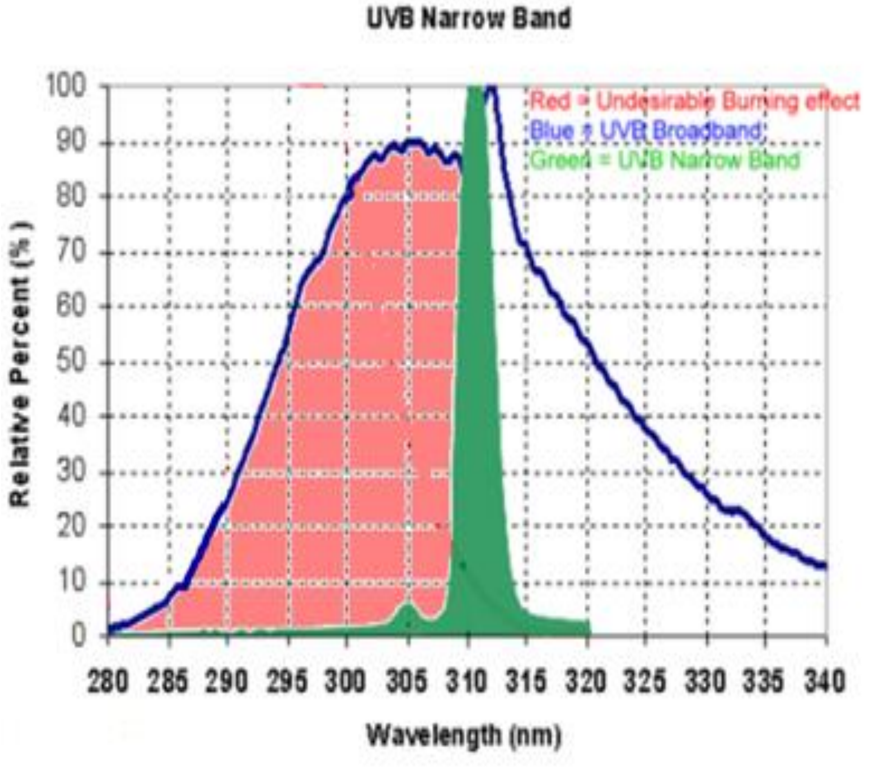
การศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้พบว่าการเพิ่มระดับวิตามินดีโดยการสัมผัสแสงยูวีบีที่เป็นแสงแดดธรรมชาติช่วงเวลาตั้งแต่เช้าประมาณ 9-10 นาฬิกาจนถึงประมาณ 15 นาฬิกาเป็นเวลาประมาณ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ครั้งละประมาณ 15-30 นาที สามารถเพิ่มระดับวิตามินดีได้มากพออย่างมีนัยสำคัญ [84, 86, 117]

การเลือกชนิดแสงยูวีชนิด เอหรือบี

การเลือกใช้แสงยูวีในการกระตุ้น cutaneous vitamin D synthesis นั้นพบว่าการใช้แสงยูวีบีสามารถกระตุ้นการวิตามินดีได้อย่างมีประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงมากกว่าการใช้แสงยูวีเอและ visible light โดยพบว่าแสงยูวีเอและ visible light สามารถแทรกซึมสู่ชั้นผิวหนัง deep skin และเร่งให้เกิดขบวนการ photolysis ของ folate ทำให้มีการลดปริมาณ folate ซึ่ง folate จัดเป็นสาร essential vitamin ที่สำคัญที่ใช้ในกระบวนการแบ่งเซลและเพิ่มจำนวนของเซลนอกจากนี้ยังส่งผลเร่ง photodegradation ของ folate ทำให้เกิดสีผิวที่เข้มขึ้น การศึกษาที่ยืนยันผลของแสงยูวีบีต่อการเพิ่มระดับวิตามินดีและไม่ลดระดับสาร folate โดย Emanuela Cicarma และคณะศึกษากลุ่มผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเก็ดเงิน (psoriasis) และ dermatitis ซึ่งเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางผิวหนังในลักษณะ chronic inflammatory of skin และเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เนื่องจากในผู้ป่วยโรคผิวหนัง psoriasis มีการเพิ่มของกระบวนการ DNA synthesis ในชั้นผิวหนังและพบว่าภาวะขาดสาร folate สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค psoriasis (อย่างไรก็ตามผู้ที่ไม่เป็นโรคผิวหนังหากมีการสัมผัสต่อแสงยูวีเอในปริมารมากและนานก็สามารถกระตุ้นการสลายของสาร folate (folate-photolysis))

Emanuela Cicarma และคณะได้ให้ผู้ป่วย psoriasis และ dermatitis อาบแสงยูวีบีเพื่อเพิ่มระดับวิตามินดีเพราะเมื่อระดับวิตามินดีเพิ่มเชื่อว่าสามารถเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันของร่างกายส่งผลช่วยลดภาวะ chronic inflammation ทำให้อาการของโรคดีขึ้น อย่างไรก็ตามนอกจากการเพิ่มของระดับวิตามินดีแล้วพบว่าแสงยูวีบีไม่รบกวนการสร้าง folate [118] ผู้ป่วยโรคผิวหนังจำนวนมากมีการดำเนินของโรคดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยแสงยูวีบี [119-121]

สภาวะแวดล้อมที่ไม่เหมาะสมทำให้ผิวหนังไม่สามารถรับปริมาณแสงยูวีบีอย่างเพียงพอจึงได้มีการประดิษฐ์หลอดแสงยูวีบีเทียม (artificial light lamp) หลอดแสงยูวีบีประกอบด้วยลำแสง 2 ชนิด ได้แก่ broadband UVB ซึ่งมีความยาวคลื่นแสง 290-320 นาโนเมตร และให้ความยาวคลื่นสูงสุด 306 นาโนเมตร ส่วนลำแสงชนิด narrowband UVB มีความยาวคลื่นแสง 311-313 นาโนเมตร และให้ความยาวคลื่นสูงสุด 312 นาโนเมตร ความแตกต่างระหว่าง broadband UVB และ narrowband UVB คือความจำเพาะเจาะจงในการสร้างวิตามินดีได้อย่างมีประสิทธิภาพเนื่องจาก narrowband UVB มีช่วงคลื่นความยาวที่แคบมากเมื่อเทียบกับ broadband UVB ทำให้สามารถกระตุ้นการสร้างวิตามินดีได้ดีกว่าและเนื่องจากช่วงความยาวแสงที่แคบนี้เองจึงลดภาวะแทรกซ้อนจากการตากแดดหรือฉายแสง ได้แก่ erythema skin, sunburn ได้มากกว่า นอกจากนี้พบว่าการฉายแสงด้วย narrowband UVB สามารถลดผลแทรกซ้อนระยะยาวได้ดีกว่าการฉายแสงด้วย broadband UVB [122]



ภาพที่ 11 แสดงช่วงคลื่นความยาวแสงของ broadband UVB และ narrowband UVB

การสัมผัสแสงยูวีบีในระดับความเข้มและช่วงเวลาที่กำหนดได้ สามารถเปลี่ยนสารตั้งต้นที่อยู่ในชั้นใต้ผิวหนังให้เป็นสารกึ่งกลางเพื่อที่จะเปลี่ยนเป็น active vitamin D โดยประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของสีผิว ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของสีผิวสามารถวัดออกมาในรูปแบบที่เรียกว่า Minimal Erythema Dose (MED) โดยผิวหนังที่สัมผัสแสงยูวีบีนั้นจะมีการเปลี่ยนเป็นสีชมพูอ่อนจนถึงแดงเข้มหรืออาจเกิดภาวะผิวไหม้ได้ถ้าได้รับการสัมผัสมากหรือนานเกินไป [64, 123] การตากแดดตามธรรมชาตินั้นแม้จะสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีในกระแสเลือดได้แต่จากปัจจัยต่างๆดังที่กล่าวข้างต้นส่งผลให้ร่างกายไม่สามารถสร้างวิตามินดีได้อย่างมีประสิทธิภาพดังนั้นการใช้แสงแดดเทียม (artificial UVB light) สามารถกระตุ้นการสร้างวิตามินดีได้เช่นกัน การฉายแสงเพื่อเพิ่มระดับวิตามินดีนั้นจะวัดการเปลี่ยนแปลงของสีผิวซึ่งการใช้ปริมาณแสงความเข้มน้อยที่สุดที่ก่อให้เกิดอาการผิวแดงเรียกว่า minimal erythema dose (MED) โดยการฉายแสงให้ได้ค่าการเปลี่ยนแปลงของสีผิวจนถึงระดับ 1 MED สามารถเพิ่มระดับวิตามินดีเทียบเท่ากับการรับประทานวิตามินดี 10,000-25,000 IU ต่อวัน [84] อย่างไรก็ตามการฉายแสงเพื่อให้ค่าถึงระดับ 1 MED อาจก่อให้เกิดอาการ skin burn ได้ การเลือกใช้ความเข้มแสงยูวีบีที่เรียกว่า sub-erythema dose นั้นสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีในกระแสเลือดได้ไม่โดยอาการ skin burn อย่างไรก็ตามค่า MED ยังไม่ถือเป็นมาตรฐานในการวัดระดับพลังงานของรังสียูวีบีจึงได้มีการคิดค้นการวัดระดับพลังงานรังสียูวีบีให้อยู่ในรูปแบบที่เรียกว่า standard erythema dose, SED ซึ่งเป็นค่าที่ใช้พลังงานแสงประมาณ 100 J/m^2 ที่ก่อให้เกิดอาการผิวแดง ดังนั้นค่า 1 SED จึงเทียบเท่ากับการสัมผัสหรือฉายแสงที่มีค่าพลังงาน100 J/m^2 แล้วก่ออาการผิวแดง [124-125]

ตารางที่ 11 แสดงการแปลงหน่วยของค่าระดับพลังงานของรังสียูวีบี

From \ To	Wm^{-2} (CIE)	$Js^{-1}m^{-2}$ (CIE)	UV-index
Wm^{-2} (CIE)	1	1	40
$Js^{-1}m^{-2}$ (CIE)	1	1	40
UV-index	1/40	1/40	1

จากความสัมพันธ์ของระดับพลังงานในรูปแบบที่มีทั้งหน่วยเป็นจูล วัตต์ และระดับความเข้มของแสงในระดับพื้นที่ (ในแต่ละภูมิประเทศ) ซึ่งถูกกำหนดในรูปแบบดัชนีชี้วัดยูวี (UVI) ดังที่แสดงข้างต้นทำให้สามารถแปลงค่าตัวแปรที่วัดได้ให้อยู่ในค่าที่เข้าใจได้ง่าย เช่น ที่ตั้งของประเทศไทยบริเวณแถบภาคกลางตรวจพบระดับ UVI มีค่าเท่ากับ 10 ในช่วงเวลาประมาณ 12.00 น. หมายความว่าจะมีค่าพลังงานประมาณ 250 mJ/m^2s หรือ 250 w/m^2 หรือ 2.5 SED ดังนั้นการตากแดดที่บริเวณภาคกลาง เวลาประมาณ 12.00 น. นานอย่างน้อยประมาณ 15-30 นาที ต่อวันร่างกายควรจะได้รับวิตามินดีจากการตากแดดประมาณ 25,000 -50,000 IU ต่อวันหรือประมาณ 625-1,250 ng/ml เมื่อพิจารณาถึงระดับวิตามินดีที่ร่างกายสามารถได้รับจากการตากแดดพบว่าระดับวิตามินดีที่ได้ต่อวันมีค่าสูงมากซึ่งในระดับที่สูงเช่นนี้ถ้าเปรียบเทียบกับการรับประทานวิตามินดีเสริมพบว่าจะต้องรับประทานในปริมาณที่มากและในช่วงเวลาอันสั้นอาจก่อให้เกิดอันตรายจากภาวะวิตามินดีเป็นพิษได้ (ระดับที่มากกว่า 90-150 ng/ml ต่อวัน) โดยภาวะวิตามินดีเป็นพิษ (oral supplement intoxication) ผ่านกลไกดังต่อไปนี้

1. วิตามินดีที่รับประทานเข้าไปสามารถเพิ่มระดับ 25(OH) D3 ซึ่งมากกว่าจำนวน DBP ดังนั้นจะเหลือ free form ของ 25(OH) D3 มากและสามารถเข้าไปภายในเซลมีผลโดยตรงต่อ gene expression

2. วิตามินดีที่รับประทานเข้าไปสามารถเพิ่มระดับ metabolite ตัวอื่นๆได้ซึ่งอาจมีจำนวนมากกว่า DBP ดังนั้นจะมี free form ของ metabolite สามารถเข้าไปภายในเซลได้

ด้วยกลไกการควบคุมสมดุลของวิตามินดี (cutaneous vitamin D homeostasis) ส่งผลให้ระดับวิตามินดีที่สร้างมาเป็นปริมาณจากภายในร่างกายมีบางส่วนที่มีการเปลี่ยนรูปจาก vitamin D_3 ให้กลายไปเป็น inactive vitamin D_3 เพื่อป้องกันภาวะ vitamin D intoxication [126-129]

อย่างไรก็ตามผลเสียของการที่สัมผัสแสงแดดที่มีความเข้มแสงมากเกินไปได้แก่ ผิวหนังไหม้แสบร้อน เพิ่มริ้วรอยแห่งวัยไปจนถึงการเป็นมะเร็งผิวหนัง [130-131] การศึกษาถึงการเกิดมะเร็งผิวหนังในกลุ่มผู้ที่ได้รับการอาบแสงยูวีเพื่อให้รักษาโรคทางผิวหนัง (biological effects of exposure to UV radiation relevant to carcinomatosis) โดยพบว่าใน experimental system แสงยูวีบีสามารถถูกดูดซับโดย DNA และสามารถทำลาย DNA โดยทำให้เกิดสารประกอบ cyclobutane pyrimidine dimmers (CPD) และ 6-4 photoproducts (6-4P) ได้โดยเชื่อว่ามี mutation C→T, CC→TT transversion ซึ่งหมายถึง UVB signature mutation ดังนั้นหากร่างกายสูญเสียกระบวนการ DNA repair จะทำให้มีการทำลายอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ยูวีบีสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง singlet oxygen species (O_2) ซึ่งสารนี้สามารถทำลาย DNA ได้เช่นกัน ในด้านยูวีเอโดยปกติจะไม่ถูกดูดซับโดย DNA จึงไม่ส่งผลกระทบต่อ DNA โดยตรง แต่แสงยูวีเอสามารถเหนี่ยวนำให้มีการทำลาย DNA ทางอ้อมโดยผ่านทางการดูดซับของ UVA photon ของ cellular structure (chemophores) และเร่งการสร้าง reactive oxygen species (H2O2) ด้าน human skin พบว่าแสงยูวีเอสามารถแทรกซึมเข้าสู่ผิวหนังชั้นลึก (deep skin) ได้มากกว่าแสงยูวีบีและพบว่าปริมาณแสงยูวีเอในชั้นบรรยากาศที่ส่องลงมาถึงพื้นโลกมีมากกว่าแสงยูวีบี ซึ่งหมายความว่าแสงยูวีเอสามารถแทรกซึมเข้าสู่ชั้น basal layer ของ epidermis ได้ การศึกษาใน human squamous cell carcinoma (hSCC) และ solar keratosis พบ UVA fingerprint mutation ในชั้น basal germinative layer จาก ข้อมูลของ experimental studies พบว่าแสงยูวีที่ใช้ในกระบวนการ tanning appliances ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะเป็นแสงยูวีเอสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังได้ (carcinogenic effect of broad spectrum UV radiation) [107, 132-133]

นอกจากนี้มีการศึกษาหาความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิดต่างๆ ได้แก่ nonmelanoma skin cancer (NMCA) ได้แก่ basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC) กับการสัมผัสแสงยูวีบีเนื่องจากมีข้อมูลอ้างอิงถึงการการตากแดดก่อให้เกิด NMCA โดยเฉพาะ BCC และมีการใช้ surrogate marker คือ ระดับ 25(OH)D เป็นค่าที่พยากรณ์ถึงโอกาสที่จะเป็น BCC การศึกษาใน Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) จำนวนผู้ป่วยประมาณ 5,995 คน อายุเฉลี่ยประมาณ 70 ปี โดยพบว่าผู้ที่มีระดับ 25(OH)D สูงโดยเฉพาะระดับเกือบ

30 ng/ml จะลดความเสี่ยงต่อการเกิด NMCA ลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำ แต่ความเสี่ยงต่อ NMCA จะเพิ่มขึ้นหากผู้ป่วยสูบบุหรี่และเดินหรือทำกิจกรรมกลางแจ้ง [63, 134] นอกจาก 25(OH)D จะช่วยลดมะเร็งผิวหนังแล้วยังพบว่า 25(OH)D_3 ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่นมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก โดพบว่าระดับ 25(OH)D ที่ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งและ cancer mortality ควรมีค่าประมาณ 50-80 ng/ml [135]

การศึกษาผู้ป่วยโรคผิวหนังจำนวนมากที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการใช้ phototherapy โดย M. Weischer และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วย psoriasis อย่างน้อย 195 คนที่ได้รับการรักษาโดยใช้ broadband UVB หรือ narrowband UVB ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนังอีกทั้งยังสามารถรักษาโรคทางผิวหนังให้ดีขึ้นได้ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคด่างขาว (vitiligo) โดย M. D. Njoo และคณะ เมื่อรักษาผู้ป่วยด้วยแสง Narrowband UVB และเมื่อติดตามอาการเป็นระยะเวลาหนึ่งปีพบว่าอาการของโรคและคุณภาพชีวิตเด็กดีขึ้นโดยไม่มีผลข้างเคียง [136]

จากการศึกษาของ V.G.M. Chel และคณะได้ทำการฉายแสงยูวีบีชนิด broadband UVB (BB-UVB) ในกลุ่มผู้สูงอายุที่อาศัยในประเทศเขตหนาวที่มีระดับวิตามินดีต่ำ โดยเลือกฉายเป็นบางส่วนของร่างกายและมีการปรับความเข้มแสงเพิ่มในช่วงเวลาที่เหมาะสมและตรวจวัดระดับวิตามินดีเป็นระยะ พบว่าในช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์ที่ทำการฉายแสงสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากมีผลต่อระดับวิตามินดีแล้วทำให้ระดับ iPTH ลดลงอย่างมากซึ่งอธิบายได้จากผู้ป่วยสูงอายุมักมีการทำงานของไตที่ลดลงจนเข้าถึงภาวะไตวายระยะที่สามถึงที่สี่และส่งผลให้เกิดภาวะ secondary hyperparathyroidism ร่วมกับมีภาวะขาดวิตามินดีอย่างรุนแรง (severe vitamin D deficiency) ดังนั้นการรักษาเพิ่มระดับวิตามินดีให้มากขึ้นจึงสามารถลดระดับ iPTH ได้ [137-139] นอกจากความเข้มของแสงยูวีบีที่ใช้ในการกระตุ้นการสร้างวิตามินดีพบว่าปริมาณวิตามินดีที่เพิ่มนั้นสัมพันธ์กับพื้นที่ผิวที่ได้รับการฉายแสง (body surface area, BSA) การศึกษาของ Laura A. และคณะ เลือกใช้แสงยูวีบีกระตุ้นการสังเคราะห์วิตามินดีในกลุ่มผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงแต่มีระดับวิตามินดีต่ำพบว่าการใช้ UVB dose ขนาดตั้งแต่ 20-80 mJ/cm2 ให้อาบแสงจำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลาทั้งหมด 4 สัปดาห์ รวมการอาบแสงทั้งหมด 12 ครั้ง โดยมี accumulation dose 240-960 mJ/cm2 สามารถกระตุ้นผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำให้มีปริมาณเพิ่มขึ้นได้ โดยทำการอาบแสงต่อพื้นที่ร่างกายขนาดร้อยละ 90 (คิดตามมาตรวัดของ rule of nine) [140-141] K. Vahavihu. และคณะทำการศึกษาในผู้ที่อาศัยอยู่ในประเทศแถบหนาวในช่วงฤดูหนาวซึ่งโอกาสที่จะได้รับการอาบแดดเป็นไปได้ยาก อายุเฉลี่ยประมาณ 40 ปีและมี skin type II-III โดยให้ผู้เข้ารับการศึกษาที่มีวิตามินดีต่ำได้รับการอาบแสงยูวีบีโดยรับการอาบแสงที่ BSA แตกต่างกันใช้ขนาดแสงยูวี 13 SED พบว่าทุกขนาดของ BSA สามารถใช้เป็นปัจจัยกระตุ้นการสร้าง 25(OH) D_3 ได้ แต่มีการตอบสนองของปริมาณ 25(OH)D_3ที่เพิ่มขึ้นแตกต่างกัน จากการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า แม้ขนาด BSA แตกต่างกันแต่สามารถกระตุ้นการสร้างวิตามินดีได้เหมือนกัน โดยยิ่งขนาด BSA มากเท่าใดระดับยิ่งสามารถกระตุ้นการสร้างวิตามินดีให้ได้มากขึ้น [142-143]

ปริมาณรังสียูวีที่ใช้กระตุ้นการสังเคราะห์ 25(OH) D_3 พบว่ายิ่งมีความเข้มของปริมาณแสงมากจะสามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ 25(OH) D_3 ได้ดียิ่งกว่าการใช้ปริมาณความเข้มแสงน้อยและพบว่าปริมาณความเข้มแสงมีความสำคัญมากกว่า dose rate Meri J. Ala-Houhala และคณะทำการศึกษาถึงปัจจัยสำคัญในการเพิ่มระดับ 25(OH) D_3 โดยทำการเปรียบเทียบความเข้มแสงที่ระดับต่างๆและระยะเวลาที่สัมผัสแสง (dose rate) ในกลุ่มอาสาสมัครจำนวน 117 คน ที่มีระดับ 25(OH) D_3 ต่ำ อายุเฉลี่ย 30 ปี โดยผู้ป่วยมี สัดส่วนของBSA ใกล้เคียงกันคือประมาณ 24% BSA ได้รับการอาบแสงยูวีที่ขนาด 0.375, 0.75, 1.5,3 SED โดยแต่ละ dose ฉายเป็นจำนวน 4 ครั้ง และในแต่ละ dose จัดให้มีเวลาสัมผัสหรืออาบแสงนานตั้งแต่เวลา 1, 5, 10, 20 นาที พบว่ากลุ่มที่มีความเข้มแสงหรือ dose มากที่สุดสามารถกระตุ้นการสร้าง 25(OH) D_3 ได้ดีกว่า dose น้อยๆ และระยะเวลาที่อาบแสงไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ [118] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาถึงระดับวิตามินดีที่ระยะ baseline ก่อนเข้ารับการรักษาโดยพบว่ายิ่งระดับวิตามินดีก่อนการรักษามีค่าต่ำมากเท่าใดอัตราการตอบสนองต่อการเพิ่มระดับวิตามินดีจะยิ่งมากขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับ skin type [144]

จากการที่ใช้แสง narrowband UVB ในการรักษาภาวะวิตามินดีต่ำพบว่าในหลายการศึกษาใช้ปริมาณแสงที่แตกต่างกันโดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงประมาณ 1000-8000 mJ/cm^2 จำนวนครั้งที่ใช้ในการรักษาประมาณ 7-35 ครั้ง จากประสิทธิภาพของ artificial UVB สามารถกระตุ้นการสร้างระดับวิตามินดีได้อย่างมีนัยสำคัญจึงมีการใช้แสงยูวีเทียมในการรักษาเพิ่มระดับวิตามินดีอย่างต่อเนื่อง การศึกษา M.K.B. Bogh และคณะทำการศึกษาในผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำ มี skin type I-IV ที่อาศัยในแถบประเทศเขตหนาวจำนวน 60 คนพบว่าการใช้แสงยูวีบีเทียมสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีได้ย่างมีนัยสำคัญและเมื่อทำการฉายแสงต่อที่ระยะเวลาแตกต่างกันพบว่าการฉายแสงอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาทุก 2 สัปดาห์สามารถรักษาดับวิตามินดีให้มีค่าสูงกว่าระดับวิตามินดีแรกเริ่ม [145]

ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการสร้างวิตามินดีได้แก่ ความผิดปกติหรือโรคเกี่ยวกับทางเดินอาหาร การได้รับยาในการรักษาโรคร่วม (co-morbidity) ของผู้ป่วย อายุที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย ภาวะอ้วน ในด้านความผิดปกติของทางเดินอาหารได้แก่ ความผิดปกติซึ่งเกี่ยวข้องในด้านการดูดซึมและสร้าง 25(OH)D_3 จากลำไส้ (interrupt reabsorption of vitamin D metabolite, enteric recirculation) เช่น ภาวะหลังทำ gastrectomy โดยพบความชุกของ metabolic bone disease เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วย postgastrectomy พบว่ากลไกการเกิดภาวะวิตามินดีต่ำเนื่องจากหลังทำการผ่าตัดกระเพาะปริมาตรกระเพาะที่ลดลงส่งผลทำให้การับประทานอาหารเปลี่ยนแปลงซึ่งจะมีผลต่อการดูดซึมวิตามินดีที่ได้รับจากอาหารโดยเฉพาะผู้ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ Billroth II จะได้รับผลกระทบมากกว่าการผ่าตัดแบบ Billroth I โดยเป็นผลจากการผ่าตัดแบบ Billroth II มีการผ่าตัดเอา duodenum ออกไปด้วยเพราะการที่ไม่มี duodenum จะเกิดภาวะ gastric dumping และ bypass ของ duodenum surface ส่งผลให้เกิดภาวะ steatorrhea ซึ่งจะรบกวนการดูดซึม 25(OH) vitaminD ซึ่งผ่านทาง enterohepatic circulation [146]

Celiac disease เป็นการตอบสนองเกี่ยวกับทางภูมิแพ้ของ intestinal epithelium ต่อ gliadin ซึ่งสามารถป้องกันโดยการหลีกเลี่ยงอาหารจำพวก gluten โดย celiac disease สามารถก่อให้เกิดภาวะ malabsorption ต่อวิตามินดี [146-147] ภาวะ inflammatory bowel disease (IBD) ได้แก่ Crohn's disease ซึ่งเป็นโรคที่ส่งผลกาะทบกับทางเดินอาหารโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ได้รับการรักษาโดยการทำ small intestine resection ในขณะที่ ulcerative colitis เป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อ colon ภาวะ Crohn's disease ลดการดูดซึมวิตามินดีจากภาวะที่มีการอักเสบของลำไส้และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับตัดลำไส้ออกไปนอกจากนี้ยังรวมถึงการรักษาโดยใช้ [148] steroid ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของทางเดินอาหารทั้งจากกระบวนการอักเสบหรือหลังการผ่าตัดจะส่งผลลดการดูดซึมวิตามินดีได้ [147, 149-150]

- การได้รับยาในการรักษาโรคร่วม (co-morbidity) ของผู้ป่วย NHANES study ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับผู้ที่ใช้ steroid จำนวน 31,509 คนอายุตั้งแต่ 1-18 ปี และมากกว่า 18 ตั้งแต่ปี 2001-2006 พบว่า steroid เป็นปัจจัยหลักที่ก่อให้เกิดภาวะวิตามินดี [151] ผู้ป่วย SLE พบว่ามีระดับ 25(OH)D_3 ต่ำซึ่งอาจเป็นเพราะต้องหลีกเลี่ยงการตากแดด ต้องใช้ยาหลายขนาน เช่น steroid , hydroxychloroquine ในการรักษาโรคเพื่อให้อยู่ในระยะสงบ โดยพบว่ายา hydroxychloroquine สามารถยับยั้งการเปลี่ยน vitamin D_2 ไปเป็น D_3 ได้ [152] นอกจากโรค SLE asthma เป็นโรคที่มีความจำเป็นต้องใช้ steroid เป็นปริมากและระยะเวลาที่ใช้นานซึ่งผู้ป่วย asthma จำนวนมากที่มีระดับวิตามินดีต่ำ โดยเชื่อว่า steroid ส่งผลให้ระดับวิตามินดีต่ำโดยผ่านกลไก การกระตุ้น renal expression of vitamin D 24 hydroxylase เป็นกลไกที่กระตุ้นผ่านทาง glucocorticoid receptor,C/ERP beta และ VDR โดย glucocorticoid สามารถจับกับ receptor แล้วเพิ่มกระบวนการ 24 hydroxylase transcription ทำให้มีการ upregulate 24 hydroxylase activity เอนไซม์จะย่อย vitamin D metabolite 25(OH)D_3 และ 1,25$(OH)_2D_3$ ให้มีปริมาณลดลง พบว่าผู้ป่วย asthma ที่มีอาการรุนแรงเมื่อได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีพบว่าอาการดีขึ้น โดยประเมินได้จาก lung function test [153]

- อายุและปริมาณสารตั้งต้นที่จะได้รับการเปลี่ยนเป็นวิตามินดี โดยพบว่าเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้นการสร้างวิตามินดีจะลดต่ำลงโดยเฉพาะคนที่มีอายุมากกว่า 70 ปีการสร้างวิตามินดีจะลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับคนที่มีอายุน้อยโดยมีการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบระดับปริมาณวิตามินดีในคนที่อายุประมาณ 30 ปีเทียบกับคนทีมีอายุมากกว่า 70 ปี พบว่าระดับวิตามินดีของคนที่มีอายุมากกว่า 70 ปีมีระดับลดลงมากกว่าคนอายุน้อยถึง 3 เท่า [117, 154-155]

- ภาวะอ้วน ระดับของสารตั้งต้นที่อยู่ในชั้นผิวหนังก็มีความแตกต่างกันในผู้ที่มีค่า BMI ต่างกัน โดยคนที่มีน้ำหนักมากมีค่า BMI มากกว่า 18 kg/m^{2}มีโอกาสที่จะสามารถสร้างวิตามินดีได้มากกว่าคนที่มี BMI น้อยกว่า 18 เพราะสะท้อนถึงระดับไขมันที่สะสมตามชั้นผิวหนังซึ่งถือว่าเป็นสารตั้งต้นอย่างดีในการสร้างวิตามินดี อย่างไรก็ตามในคนอ้วนซึ่งมีค่า BMI ค่อนข้างมากโดยเฉพาะผู้ที่มี BMI มากกว่า 30 kg/m^2 ไม่ได้แปลว่าจะสามารถเปลี่ยนสารตั้งต้นไปเป็น active vitamin D ได้ดีกว่าคนที่มี BMI น้อยๆ การศึกษาพบว่าการมีไขมันสะสมมากแต่ไขมันที่สะสมจะสะสมตามลำตัวมากกว่าตามบริเวณที่ต้องสัมผัสแสงแดดบ่อยๆ ดังนั้นระดับของสารตั้งต้นที่จะใช้ในการสร้างและเปลี่ยนรูปไปเป็น active vitamin D ไม่เพียงพอ [156-157] เมื่อทำการลดน้ำหนักอย่างน้อยร้อยละ 10 ในผู้ที่มี BMI สูง พบว่าระดับ 25(OH)D_3 มีปริมาณเพิ่มขึ้นร่วมกับภาวะ insulin resistance ที่ลดลง โดยเชื่อว่าระดับวิตามินดีที่เพิ่มขึ้นสามารถแก้ไขภาวะ insulin resistance ผ่านการกระตุ้นการสังเคราะห์และหลั่งอินซูลินในตับอ่อน เพิ่มปริมาณ insulin receptor และลดการอักเสบ [148, 158] นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตจำนวนมากที่มีปัญหาเกี่ยวกับโรคไขมันในเส้นเลือดสูงและมีจำนวนไม่น้อยที่ต้องได้รับยาลดระดับไขมัน โดยเฉพาะยาในกลุ่ม statins โดยยากลุ่ม statins สามารถยับยั้งการทำงานของ 3 hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase ในกระบวนการ mevalonate pathway ซึ่งส่งผลกระทบต่อการสังเคราะห์ cholesterol ซึ่งเป็นสารที่อยู่บริเวณใต้ชั้นผิวหนังเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์วิตามินดีดังนั้นการใช้ยากลุ่ม statins อาจส่งผลกระทบต่อการสังเคราะห์วิตามินดี การศึกษาของ Lars Rejnmark และคณะพบว่าผู้หญิงหมดประจำเดือนจำนวน 82 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin ติดตามอาการนานประมาณ 1 ปีและมีการตรวจระดับวิตามินดีก่อนการรักษาและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 26 และ 52 พบว่าระดับวิตามินดีมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่ายากลุ่ม statins สามารถช่วยเพิ่มระดับวิตามินดีแต่เชื่อว่าระดับวิตามินดีที่สูงขึ้นสามารถลดระดับของ lipid profile โดยเฉพาะ LDL ซึ่งมีผลต่อระบบ cardiovascular system [159-160]

แม้ว่าสารตั้งต้นที่อยู่ตามชั้นผิวหนังจะสามารถเปลี่ยนเป็นสารกึ่งกลางเพื่อนำไปใช้ในการสร้าง active vitamin D อย่างไรก็ตามสารดังกล่าวต้องไปผ่านกระบวนการ Hydroxylation โดยมีการเติมหมู่ OH ที่ตำแหน่ง 25 เพื่อให้ได้ 25(OH) Vitamin D3 ที่ตับ ดังนั้นตับต้องอยู่ในสภาวะปกติและในขั้นตอนสุดท้ายเพื่อให้ได้ active vitamin D ไตจะเป็นกลจักรสำคัญในการเปลี่ยน previtamin D3 เป็น active vitamin D อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วซึ่งคาดว่าการทำงานของไตน่าจะดีกว่าไตเดิมแต่ยังคงระดับ previtamin D3 ต่ำอยู่ (ซึ่งทราบได้จากการวัดระดับ 25(OH) D_3) ข้อมูลที่ได้ในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผลที่ได้มากจากกลุ่มผู้ป่วยที่อาศัยในภูมิประเทศเขตหนาว มีอายุเฉลี่ย 30-85 ปี มีสีผิวอยู่ที่ระดับ skin type I-III (ต่างจากคนไทยที่มีสีผิว skin type III-IV) ที่มีค่าการทำงานของไตแตกต่างกันตั้งแต่การทำงานปกติจนถึงระดับการทำงานที่ eGFR < 60 cc/min/1.73 m^2 ลงมา ดังนั้นการ

ตอบสนองต่อการสร้างวิตามินดีโดยการใช้ narrowband UVB อาจให้ผลลัพธ์ที่ความแตกต่างกันกับคนไทยหลังได้รับการปลูกถ่ายไต

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (prospective randomized controlled trial)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตและมีระดับวิตามินดีต่ำ โดยเลือกผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในโดรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ปี 2535 เป็นต้นมา
2. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
3. ผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำ (น้อยกว่า 30 ng/ml)
   โดยถ้ามีระดับต่ำกว่า 30 → เป็นระดับที่ไม่เพียงพอ (insufficiency)
   ระดับต่ำกว่า 15 → อยู่ในภาวะขาดวิตามินดี (deficiency)
4. หยุดหรือหลีกเลี่ยงการได้รับอาหาร อาหารเสริมหรือยาเพื่อเสริมสร้างวิตามินดีรวมทั้งสารกันแดดอย่างน้อย 3 สัปดาห์
5. skin type เข้าได้ตามการแบ่งของ Fitzpatrick type 2-4

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. เป็นมะเร็ง
2. เป็นโรคตับหรือการทำงานของตับบกพร่อง
3. เป็นโรคผิวหนัง
4. BMI น้อยกว่า 18 หรือมากกว่า 35
5. ปัจจุบันยังสูบบุหรี่หรือดื่มสุรา
6. มีภาวะทุพลภาพทางจิต
7. อยู่ในภาวะตั้งครรภ์
8. อยู่ในภาวะเจ็บป่วย

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการ

ระดับวิตามินดีต่ำ หมายถึงค่า 25(OH)D มีค่าน้อยกว่า 30 ng/ml

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

$$n = \frac{Z_{\alpha}^{2} P(1-P)}{e^{2}}$$

N จำนวนคนไข้ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้

Z Z ที่ α = 0.05 = 1.96

P สัดส่วนของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วมีระดับวิตามินดีต่ำ

e^2 acceptable error in this study

N = 1.96x1.96 (0.96x0.04) / 0.1x0.1

= 15

Drop out rate 10% → Nc = N/1-w

Withdraw (w) 10% N= 15/ 0.9 = 17

Nc จำนวนคนไข้ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ที่คำนวณรวมถึงคนที่อาจถอนตัว = 17

3.5 การดำเนินการวิจัย

3.5.1 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ตัวแปรอิสระคือ UVB dose of exposure การรับประทานวิตามินดี และพื้นที่ผิวที่ได้รับการสัมผัสแสง

ตัวแปรตามคือ การเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยแสงยูวีบีและการรับประทาน

ตัวแปรที่ควบคุมคือ การได้รับฮอร์โมนอื่นหรือการใช้ยา อาหารเสริม ที่สามารถเพิ่มระดับวิตามินดี

3.6 **การเก็บรวบรวมข้อมูล**

- เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย
- ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยทั้งข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ค่า biological value (25(OH)D , serum calcium, phosphorus, iPTH) ทั้งก่อนและหลังเริ่มการศึกษา

- เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล สีผิว สารชีวเคมี แบบสอบถาม

3.6.1 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

รวบรวมผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ รพ. จุฬาลงกรณ์และทำการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ณ รพ จุฬาลงกรณ์ โดยเมื่อมีการให้ข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อสงสัยสามารถที่จะแสดงหรือซักถาม และมีระยะเวลาในการตัดสินใจอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ก่อนที่จะเข้าร่วมงานวิจัย นอกจากนี้หากเข้าร่วมงานวิจัยแล้วผู้เข้าร่วมสามารถถอนตัวจากการวิจัยได้ตลอดเวลา

1. ให้ผู้ป่วยกรอกข้อมูลในลักษณะเป็นแบบสอบถาม
2. ก่อนเข้ารับการทดสอบผู้เข้าร่วมการทดสอบต้องงดยา อาหารเสริมที่เพิ่มปริมาณวิตามินดีก่อนการรักษาด้วยแสงยูวีบี ร่วมกับการงดการทาครีมกันแดดก่อนการรักษาด้วยแสงยูวีบีและหลังการอาบแสง UVB เป็นระยะเวลาประมาณอย่างน้อย 3 สัปดาห์
3. ซักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล
4. วัดระดับสีผิวจากนั้นทำการเปรียบเทียบและจัดกลุ่มลักษณะสีผิวว่าเข้าได้กับชนิดใดตาม Fitzpatrick type
5. ทำการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับสารทางชีวเคมี ได้แก่ ระดับวิตามินดี แคลเซียม ฟอตเฟต ระดับ iPTH ก่อนทำการทดสอบอย่างน้อย 3 สัปดาห์
6. แบ่งผู้เข้ารับการทดสอบเป็นกลุ่มเพื่อเข้ารับการอาบแสงยูวีบีและรับประทานวิตามินดี ตาม protocol ที่กำหนด
7. การแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยเทคนิค stratified block randomization โดยขณะที่มีการอาบแสงซึ่งจะให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการฉายแสงตลอดทั้งลำตัวยกเว้นบริเวณศีรษะใบหน้า และบริเวณร่มผ้า และผู้เข้าร่วมการทดสอบจะได้รับอุปกรณ์แว่นกันแสงยูวีบีเพื่อป้องกันการสัมผัสแสงสู่ดวงตา
8. วัดระดับการเปลี่ยนแปลงของสีผิวหลังที่ได้รับการสัมผัสแสงยูวีบี
9. ทำการเจาะเลือดเพื่อวัดวิตามินดีและระดับสารทางชีวเคมี(แคลเซียม ฟอตเฟต ,PTH) กลุ่มที่ได้รับการฉายแสงยูวีบี โดยเจาะเลือดทั้งหมด 3 ครั้ง ครั้งที่ 1 เป็นค่าก่อนการอาบแสงครั้งที่ 2 เป็นค่าวิตามินดีหลังอาบแสงครบ 6 ครั้งรวมปริมาณทั้งสิ้น 6952 mJ/cm^2 รวมระยะเวลาประมาณ 3 สัปดาห์และครั้งที่ 3 เป็นค่าวิตามินดีที่ติดตามต่ออีก 4 สัปดาห์โดยผู้ป่วยไม่ได้รับการอาบแสงเพิ่มเติม ในกลุ่มที่รับประทานวิตามินดีมีการเจาะเลือดตรวจระดับวิตามินดีทั้งหมด 2 ครั้ง โดยครั้งที่ 1 เป็นค่าวิตามินดีก่อนการรับประทานวิตามินดี ครั้งที่ 2 เป็นค่าวิตามินดีหลังรับประทานไปแล้ว 120,000 IU รวมระยะเวลาที่รับประทานวิตามินดีประมาณ 7 สัปดาห์
10. ประเมินระดับการเปลี่ยนแปลงของวิตามินดีและสารชีวเคมีชนิดอื่นๆ หากในช่วงระยะเวลาที่เข้ารับการทดสอบ ระดับวิตามินดีของผู้เข้ารับการทดสอบมีค่าลดต่ำมาก อย่างมีนัยสำคัญ โดยใช้ข้อกำหนดว่าหากที่ระยะเริ่มต้นมีระดับวิตามินดีอยู่ที่ระดับไม่เพียงพอ (< 30 ng/ml) แล้วมีการเปลี่ยนแปลงเป็นขาด (< 15 ng/ml) จะทำการหยุดการทดสอบและเสริมระดับวิตามินดีด้วยยาเม็ดวิตามินดี

3.6.2 สิ่งแทรกแซง (Intervention)

1. แบ่งการศึกษาเป็น 3 ระยะ คือ ระยะก่อนการรักษา (Screening phase), ระยะทำการรักษา (Treatment phase) และระยะหลังจบการรักษา (post Treatment phase)

   1.1 ระยะก่อนการรักษา (Screening phase)

ผู้ป่วยจะได้รับการคัดกรองตาม criteria เพื่อเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยที่สามารถเข้าร่วมการศึกษาต้องหยุดอาหารเสริม ยา vitamin D และ sun protectants เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ (washout phase) โดยคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา แจ้งข้อมูลและขอความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการอาบแสงยูวีบีที่มีช่วงคลื่นสั้นประมาณ 305-310 นาโนเมตร

   1.2 ระยะทำการรักษา (Treatment phase)

แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่มโดย randomization block of two (1:1)

โดยเป็นกลุ่มที่1ได้รับการฉายแสงยูวีบี Narrow Band UVB (NBUVB)

กลุ่ม1 : ผู้เข้ารับการศึกษาได้รับการฉายแสงยูวีบี เริ่มต้นที่ 700mJ/cm2 และเพิ่มครั้งละ 20% โดยฉายแสงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ จนครบ 6 ครั้ง รวมได้รับ dose สะสมทั้งสิ้น 6952 (mJ/cm3)

กลุ่ม2 : ผู้เข้ารับการศึกษาได้รับประทานวิตามินดี calcidiol โดยรับประทาน 2 รอบ

รอบที่ 1 เริ่มที่สัปดาห์ที่ 1 ครั้งละ 20,000 IU, สัปดาห์ที่ 2 ครั้งละ20,000 IU, สัปดาห์ที่ 3 ครั้งละ20,000 IU รวมรอบที่ 1 รับประทานทั้งหมด 60,000 IU จากนั้นเว้น 1 สัปดาห์ แล้วเริ่มรอบที่ 2

รอบที่ 2 เริ่มที่สัปดาห์ที่ 5 ครั้งละ 20,000 IU, สัปดาห์ที่ 6 ครั้งละ 20,000 IU, สัปดาห์ที่ 7 ครั้งละ 20,000 IU รวมรอบที่ 2 รับประทานทั้งหมด 60,000 IU รวมรับประทาน calcidiol รวมทั้งสิ้น 120,000 IU ภายในระยะเวลา 7 สัปดาห์

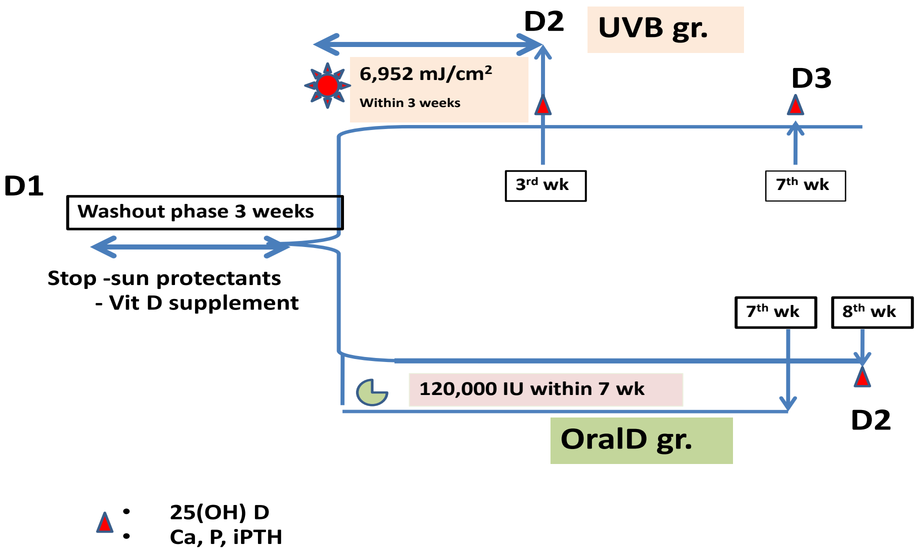
จากนั้นผู้เข้ารับการศึกษาในแต่ละกลุ่มจะได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 1 ช้อนชาเพื่อประเมินระดับ 25(OH)D แคลเซียม ฟอตเฟต ระดับ iPTH ซึ่งทำการเจาะเลือดประเมินหลังจากเริ่มเข้ารับการศึกษา รวมระยะเวลาทั้งสิ้น 8 สัปดาห์หลังเริ่มการศึกษา ถ้าพบผลแทรกซ้อนจากการฉายแสงจะ

หยุดทำการศึกษาและมีการเสริมด้วยวิตามินดีแบบรับประทานถ้าเจาะเลือดแล้วพบว่าระดับ 25 (OH)D ต่ำ โดยแต่ละกลุ่มจะมีจำนวนผู้เข้ารับการศึกษาประมาณกลุ่มละ 15 คน

ตารางที่ 1 แสดงวิธีการอาบแสงยูวีบีและการรับประทานวิตามินดี

Interval	BSA (Whole Body exposure)		
	Accumulated Dose 6952 mj/cm2	Calcidiol (IU)	Biochemical testing
Before intervention			25(OH)D, Ca, PO_4, iPTH (both groups)
Wk1/ Visit 1 Visit 2	700 840	20,000	
Wk 2/ Visit 3 Visit 4	1008 1210	20,000	
Wk 3 / Visit 5 Visit 6	1452 1742	20,000	25(OH)D, Ca, PO_4, iPTH (in visit 6 for UVB group)
Wk 4	-	-	
Wk 5	-	20,000	
Wk 6	-	20,000	
Wk 7	-	20,000	25(OH)D, Ca, PO_4, iPTH (UVB group)
Wk 8/ visit 7	-	-	25(OH)D, Ca, PO_4, iPTH (oral groups)

Visit 1 หมายถึง ยังอยู่ในสัปดาห์ที่ 1 Visit 2 หมายถึง ยังอยู่ในสัปดาห์ที่ 1
Visit 3 หมายถึง ยังอยู่ในสัปดาห์ที่ 2 Visit 4 หมายถึง ยังอยู่ในสัปดาห์ที่ 2
Visit 5 หมายถึง ยังอยู่ในสัปดาห์ที่ 3 Visit 6 หมายถึง ยังอยู่ในสัปดาห์ที่ 3
Visit 7 หมายถึง ยังอยู่ในสัปดาห์ที่ 8
Visit 1 กับ 2 ห่างกันทุก 3 วัน Visit 2 กับ 3 ห่างกันทุก 3 วัน
Visit 3 กับ 4 ห่างกันทุก 3 วัน Visit 4 กับ 5 ห่างกันทุก 3 วัน
Visit 5 กับ 6 ห่างกันทุก 3 วัน



แผนภูมิที่ 1 **แสดงการอาบแสงยูวีบีและการเจาะเลือดประเมินผลการตอบสนองของระดับ**25(OH)D **แคลเซียม ฟอตเฟต ระดับ** iPTH

3.7 **การวิเคราะห์ข้อมูล**

การวิเคราะห์แบ่งตามลักษณะข้อมูล

- โดยถ้าเป็นข้อมูลเชิงปริมาณทำการวิเคราะห์โดยใช้ ค่า mean, median, SD,
- สถิติวิเคราะห์ t-test
- Regression

  คิดค่าการยอมรับ ที่ P value <0.05

- ถ้าเป็นข้อมูลเชิงปริมาณเชิงกลุ่มใช้สถิติวิเคราะห์ *Chi*^{2}

  คิดค่าการยอมรับ ที่ P value <0.05

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ตารางที่ 1 Baseline characteristic ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

	UVB 6,952 mJ/cm^2 Whole body exposure	Oral Calcidiol 120,000 IU	P value
Gender -Male (%) -Female (%)	 11(61.1) 7 (38.9)	 14 (63.6) 8 (36.8)	1.00
Age (year)	51.4+/- 11.0	50.5 +/- 11.8	0.65
BMI (kg/m^2)	24.1 +/- 4.0	24.2 +/- 3.9	0.58
Skin type - Type 3 - Type 4	 7(38.9) 11(61.1)	 13 (59.1) 9 (40.9)	0.34
SBP(mmHg)	131.7 +/- 10.7	129.8 +/- 12.9	0.23
DBP(mmHg)	76.4 +/- 8.3	74.2 +/- 2.8	0.18
SCr(mg/dl)	1.5 +/- 0.77	1.6 +/-1.2	0.43
eGFR(cc/min/1.73m^2)	55.1 +/-2.2	54.7 +/- 2.8	0.29
Serum 25(OH)D (ng/ml)	14.3 +/- 4	15.3+/- 5	0.55
Serum calcium(mg/dl)	9.0 +/- 0.7	9.1 +/- 0.7	0.92
Serum phosphorus(mg/dl)	3.2 +/- 0.6	3.4 +/- 0.9	0.22
Serum iPTH (pg/l)	103.7 +/- 7.7	147.2 +/- 6.1	0.57

ตารางที่ 1(ต่อ) Baseline characteristic ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

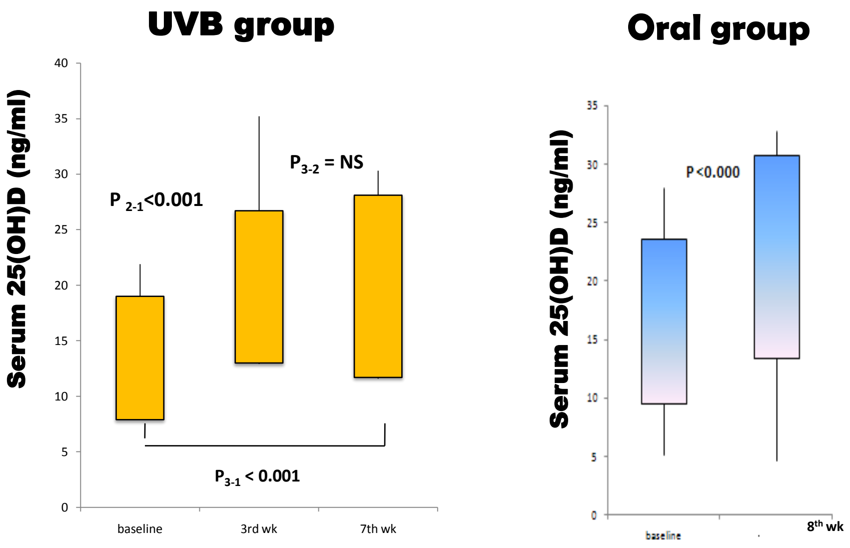
Co-morbidity DM	4 (22.2)	3 (13.6)	0.035
HT	13 (72.2)	18 (81.8)	0.71
Dyslipidemia	5 (27.8)	7 (31.8)	1.00
Gout	1 (5.6)	2 (9.1)	1.00
Coronary artery disease	1 (5.6)	0	0.45
Etiology of ESRD			
DKD	3 (16.7)	1 (4.5)	0.31
Hypertensive nephrosclerosis	4.22	5(22.7)	1.00
CGN	5(27.8)	4 (18.2)	1.00
Lupus nephritis	0	1 (4.5)	1.00
Obstructive nephropathy	1 (5.6)	1 (4.5)	1.00
Unknown	5 (27.8)	8 (36.4)	0.74
Transplantation vintage (mo) Mean (range) median	78.8+/-5.7(4-210) 59	62.6+/-4.5(5-198) 53	0.51
Immunosuppressants (IS)			
CNI base Prograf Cyclosporin A	15 (83.3) 6(33.3) 9(50)	17 (77.3) 10 (45.5) 7 (31.8)	0.71 0.52 0.34
Cellcept	8 (44.4)	15 (62.8)	0.20
Azathiopine	4 (22.2)	1 (4.5)	0.15
Sirolimus	3 (16.7)	6 (27.3)	0.47
Biopsy proven rejection			
-History of acute rejection	2 (11.1)	4(22.2)	1.00
-History of chronic rejection	3 (16.7)	3 (16.7)	1.00

ตารางที่ 2 แสดงระดับ 25(OH) D ครั้งที่ 1 ครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 ในกลุ่มอาบแสงยูวีบี

Intervention UVB	Baseline 25(OH)D (D1)	25(OH)D at 3 wk after initiating therapy (D2)	25(OH)D at 4TH Wk after complete exposure (D3)
P1	15.1	15.8	14.3
P2	21.9	25.7	20.7
P3	18.2	22.1	30.3
P4	8.0	13.3	11.8
P5	18.6	22.4	22.2
P6	15.1	18.7	20.7
P7	9.3	35.2	21.5
P8	9.9	12.9	14
P9	9.2	18.3	18.7
P10	8.7	18.7	13.2
P11	16.9	19.1	18.1
P12	14.5	15.5	17.3
P13	7.95	13	11.6
P14	18.3	23.2	23.8
P15	14.1	18.3	18.6
P16	17.8	22	27.8
P17	15.8	21.2	22.8
P18	18.5	16.5	18.6
Average	14.3	19.6	19.2

ตารางที่ 3 แสดงระดับ 25(OH)D ครั้งที่ 1 และ ครั้งที่ 2 ในกลุ่มรับประทานวิตามินดี

Oral group	Baseline 25(OH)D (D1)	25(OH)D at 1 wk after complete oral dose (D2)
P19	14.3	20.7
P20	16.6	12.7
P21	19.6	16.0
P22	5.2	4.7
P23	13.0	15.3
P24	16.5	21.4
P25	28.0	32.8
P26	14.7	16.3
P27	12.0	20.4
P28	18.7	24.7
P29	8.9	19.1
P30	15.1	22.8
P31	21.6	17.7
P32	21.0	31.2
P33	14.8	19.9
P34	12.9	16.5
P35	9.3	19.8
P36	14.4	21.3
P37	10.1	19.8
P38	14.5	18.8
P39	24.4	29.9
P40	9.8	16.8
Average	15.3	19.9



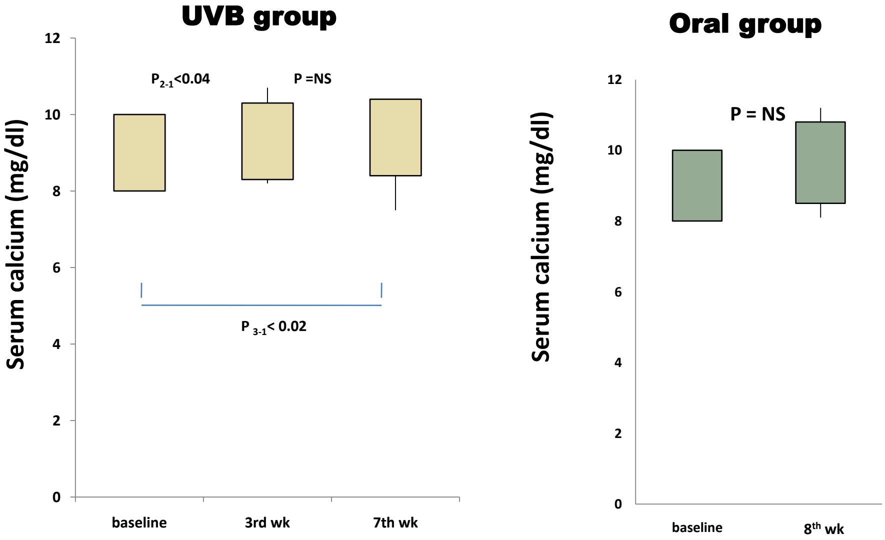
แผนภูมิที่ 1 กราฟแสดงระดับ 25(OH)D ทั้งก่อนและหลังการรักษาเปรียบเทียบระหว่างวิธีการอาบแสงยูวีบีและการรับประทานวิตามินดี

ตารางที่ 4 แสดงระดับ serum แคลเซียมครั้งที่ 1, ครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 ในกลุ่มอาบแสงยูวีบี

Intervention UVB	Baseline serum calcium (Ca1)	Serum calcium at 3 wk after initiating therapy (Ca2)	Serum calcium at 4TH Wk after complete exposure (Ca3)
P1	9.0	9.6	9.7
P2	8.0	8.2	10.1
P3	10.0	10.0	10.3
P4	9.0	8.7	9.0
P5	8.0	8.3	8.7
P6	9.0	8.8	8.5
P7	9.0	9.0	9.6
P8	-	9.2	9.5
P9	10.0	10.3	9.8
P10	10.0	10.7	9.8
P11	9.0	9.1	9.9
P12	8.0	8.3	7.5
P13	9.0	9.8	9.4
P14	-	9.5	9.4
P15	9.0	9.2	10.4
P16	8.0	9.2	9.1
P17	9.0	8.9	9.5
P18	10.0	9.7	10.4
Average level	9.0	9.3	9.5

ตารางที่ 5 แสดงระดับ serum แคลเซียมครั้งที่ 1และครั้งที่ 2 ในกลุ่มรับประทานวิตามินดี

Oral group	Baseline serum Ca lcium (Ca1)	Serum Ca at 1 wk after complete oral dose (Ca2)
P19	10.0	9.5
P20	8.0	8.6
P21	9.0	8.5
P22	8.0	8.5
P23	9.0	9.0
P24	9.0	9.8
P25	10.0	8.1
P26	-	9.5
P27	10.0	10.9
P28	10.0	11.2
P29	9.0	8.8
P30	9.0	9.5
P31	9.0	9.7
P32	9.0	8.7
P33	10.0	10.7
P34	8.0	8.9
P35	9.0	10.1
P36	8.0	8.9
P37	9.0	9.5
P38	10.0	9.5
P39	9.0	9.0
P40	8.0	8.8
Average level	9.1	9.4



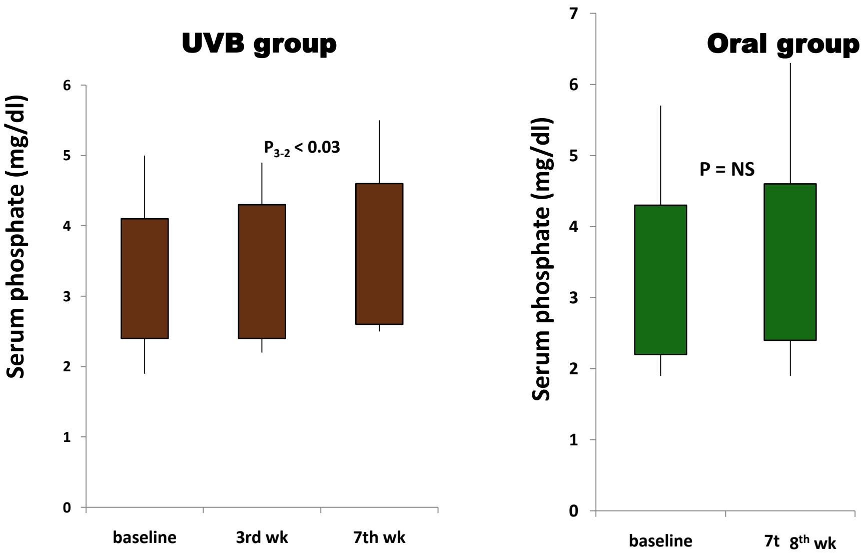
แผนภูมิที่ 2 กราฟแสดงระดับแคลเซียม ทั้งก่อนและหลังการรักษาเปรียบเทียบระหว่างวิธีการอาบแสงยูวีบีและการรับประทานวิตามินดี

ตารางที่ 6 แสดงระดับ serum ฟอตฟอรัส ครั้งที่ 1, ครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 ในกลุ่มอาบแสงยูวีบี

Intervention UVB	Baseline serum phosphorus (P1)	Serum phosphorus at 3 wk after initiating therapy (P2)	Serum phosphorus 4TH Wk after complete exposure (P3)
P1	3.6	4.2	3.9
P2	3.0	2.5	2.9
P3	3.0	3.0	3.1
P4	3.6	3.3	3.6
P5	4.0	3.5	4.3
P6	2.9	3.4	3.5
P7	5.0	3.9	4.5
P8	-	3.3	3.5
P9	2.9	3.1	3.0
P10	1.9	2.2	2.5
P11	3.1	3.7	3.4
P12	3.1	4.9	5.5
P13	2.8	3.7	3.1
P14	-	3.0	3.0
P15	3.1	2.7	4.0
P16	3.0	2.8	3.1
P17	3.3	2.4	2.6
P18	2.4	2.5	3.8
Average level	3.2	3.2	3.5

ตารางที่ 7 แสดงระดับ serum ฟอตฟอรัส ครั้งที่ 1และครั้งที่ 2 ในกลุ่มรับประทานวิตามินดี

Oral group	Baseline serum phosphorus (P1)	Serum phosphorus at 1 wk after complete oral dose (P2)
P19	4.1	4.6
P20	2.7	3.1
P21	2.7	1.9
P22	3.6	-
P23	4.0	3.1
P24	2.3	2.2
P25	3.7	2.7
P26	-	2.8
P27	5.7	6.3
P28	1.9	3.0
P29	4.4	4.5
P30	4.0	4.0
P31	2.2	2.7
P32	3.1	3.0
P33	2.3	3.5
P34	4.2	4.5
P35	3.4	3.2
P36	2.8	3.2
P37	3.6	4.2
P38	3.7	3.1
P39	3.3	3.1
P40	3.3	2.8
Average level	3.4	3.4



แผนภูมิที่ 3 กราฟแสดงระดับฟอตเฟตทั้งก่อนและหลังการรักษาเปรียบเทียบระหว่างวิธีการอาบแสงยูวีบีและการรับประทานวิตามินดี

ตารางที่ 8 แสดงระดับ serum iPTH ครั้งที่ 1, ครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 ในกลุ่มอาบแสงยูวีบี

Intervention UVB	Baseline serum iPTH (PTH1)	Serum iPTH at 3 wk after initiating therapy (PTH2)	Serum iPTH at 4TH Wk after complete exposure (PTH3)
P1	72.0	34.6	36.4
P2	62.0	72.4	47.9
P3	140.0	123.6	111.1
P4	-	123.5	83.8
P5	34.0	36.8	40.4
P6	106.0	99.4	152.0
P7	48.0	74.8	40.4
P8	29.0	43.3	35.6
P9	122.0	106.4	103.9
P10	209.0	-	305.0
P11	69.0	77.3	44.4
P12	-	142.5	336.4
P13	348.0	402.5	353.9
P14	138.0	107.3	107.9
P15	41.0	30.9	18.0
P16	70.0	84.1	55.6
P17	49.0	38.4	44.9
P18	122.0	21.9	122.7
Average level	103.7	99.1	111.1

ตารางที่ 9 แสดงระดับ serum iPTH ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ในกลุ่มรับประทานวิตามินดี

Oral group	Baseline serum iPTH (PTH1)	Serum iPTH at 1 wk after complete oral dose (PTH2)
P19	125.0	112.1
P20	203.0	255.9
P21	75.0	77.0
P22	123.0	160.4
P23	-	39.0
P24	151.0	104.6
P25	22.0	40.9
P26	65.0	31.2
P27	144.0	-
P28	53.0	60.8
P29	188.0	94.6
P30	21.0	18.2
P31	1120	1029.0
P32	42.0	33.8
P33	220.0	475.8
P34	128.0	203.2
P35	38.0	30.7
P36	69.0	73.0
P37	44.0	29.2
P38	62.0	24.4
P39	49.0	54.5
P40	149.0	110.4
Average level	147.2	145.6

ตารางที่ 10 แสดงค่า Biological value ที่ระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มอาบแสงยูวีบี

Time	Baseline	3^{rd} week	7^{th} week	P value		
				$2^{nd}-1^{st}$	$3^{rd}-2^{nd}$	$3^{rd}-1^{st}$
D	14.3	19.5	19.2	o.oo1	NS	0.000
Ca	9.0	9.3	9.5	0.04	NS	0.02
P	3.1	3.2	3.5	NS	0.03	NS
iPTH	89	81	70	NS	NS	NS

ตารางที่ 11 แสดงอาการแทรกซ้อนในกลุ่มที่รับการอาบแสงยูวีบี

Variables	Number (%)
Hyperpigmentation	5 (27.7%)
Itching	6 (33.3%)
Burn	1 (drop out)
Nausea/vomiting	1 (5.6%)
Hypercalcemia	-

Results

การศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 จนถึงปัจจุบันคือ พ.ศ. 2554 เข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 40 คน โดยแบ่งเป็นเพศชายจำนวน 25 คน และเพศหญิงจำนวน 15 คน ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ทำการเปรียบเทียบวิธีการเพิ่มระดับวิตามินดีโดยวิธีแรกคือการอาบแสงยูวีบี (UVB exposure) total dose 6,952 mJ/m2 และวิธีที่สองคือการรับประทานวิตามินดีเม็ด calcidiol 120,000 IU ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มแสดงให้เห็นว่าในกลุ่มอาบแสงมีจำนวน 18 คน มีอายุเฉลี่ย 51.4+/- 11.0 ปี แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 11(61.1%) คน เพศหญิงจำนวน 7 (38.9%) คน ในกลุ่มรับประทานวิตามินดีมีจำนวน 22 คน มีอายุเฉลี่ย 50.5 +/- 11.8 ปี แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 14 (63.6%) คน เพศหญิงจำนวน 8 (36.8%) คน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าความดันโลหิตทั้ง SBP, DBP ใกล้เคียงกันไม่มีความแตกต่างทางสถิติ BMI ของทั้งสองกลุ่มจัดอยู่ในเกณฑ์ปกติคืออยู่ที่ประมาณ 24 kg/m2 ด้าน skin type พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกันโดยในกลุ่ม

อาบแสงส่วนใหญ่มี skin type IV ประมาณ 11(61.1%) แต่ในกลุ่มรับประทานวิตามินดีพบว่าส่วนใหญ่มี skin type III ประมาณ 13 (59.1%) อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับการอาบแสงและรับประทานวิตามินดีมีการทำงานของไตเข้าได้กับลักษณะไตเสื่อมระยะที่ 2 โดยมีค่า SCr ประมาณ 1.5 +/- 0.77 mg/ml และ1.6 +/-1.2 mg/ml ค่า eGFR ซึ่งคำนวณจากสูตร MDRD มีค่าเท่ากับ 55.1 +/- 2.2 ml/min/1.73 m^2 และ 54.7 +/- 2.8 ml/min/1.73 m^2 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าในแต่ละกลุ่มมีผู้ป่วยจำนวนกลุ่มละ 1 คนที่ระดับการทำงานของไตเข้าสู่ภาวะ ESRD และรอเข้ารับการล้างไต

โรคร่วม (co-morbidity) ที่พบได้มากที่สุดสามลำดับแรก ได้แก่ภาวะความดันโลหิตสูงซึ่งพบมากเป็นลำดับที่หนึ่งของทั้งสองกลุ่มโดยมีจำนวน 13 (72.2%) คนและ 18 (81.8%) คนในกลุ่มอาบแสงและกลุ่มรับประทานวิตามินดีตามลำดับ โรคร่วมที่พบรองมาเป็นลำดับที่สองได้แก่ภาวะไขมันในหลอดเลือดสูงซึ่งพบจำนวน 5 (27.8%) คนและ 7 (31.8%) คน ลำดับที่สามพบภาวะเบาหวานชนิดที่ 2 พบจำนวน 4 (22.2%) คน และ 3 (13.6%) คน ซึ่งไม่พบความแตกต่างทางสถิติทั้งในกลุ่มอาบแสงและกลุ่มรับประทานวิตามินดี

สาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดภาวะ ESRD ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูงและภาวะ CGN ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบมากที่สุด รองลงมาคือภาวะเบาหวานลงไต

ระยะเวลานับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วจนถึงเวลาที่ได้รับการรักษาเพิ่มระดับวิตามินดีพบว่ากลุ่มฉายแสงมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 78.8+/- 5.72 เดือน และมีผู้ป่วยจำนวน 1 คน ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 2 ครั้ง กลุ่มรับประทานวิตามินดีมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาอยู่ที่ 62.61 +/- 45 เดือน

ยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยทั้งกลุ่มอาบแสงและกลุ่มรับประทานวิตามินดีได้รับยากดภูมิคุ้มกันมากกว่าหนึ่งชนิด โดยได้รับยากลุ่ม calcinurin inhibitor มากที่สุด โดยกลุ่มที่รับการอาบแสงใช้ยา calcinurin inhibitor ร้อยละ 83.3 กลุ่มรับประทานวิตามินดีใช้ calcinurin inhibitor ร้อยละ 77.3 cellcept ถูกใช้ร้อยละ 44.4 ในผู้ป่วยที่รับการอาบแสงและกลุ่มรับประทานวิตามินดีร้อยละ 62.8 ยา azathiopine ได้รับการใช้ร้อยละ 22.2 และร้อยละ 4.5 ในผู้ป่วยที่รับการอาบแสงและกลุ่มรับประทานวิตามินดีตามลำดับ ยากลุ่ม MTOR inhibitor ถูกใช้ร้อยละ 16.7 และร้อยละ 27.3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับการอาบแสงและกลุ่มที่รับประทานวิตามินดีตามลำดับ จากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ายากดภูมิคุ้มกันเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อภาวะวิตามินดีต่ำอย่างมีนัยสำคัญ ($P>0.05$) อย่างไรก็ตามนอกจากยากดภูมิคุ้มกันที่แสดงข้างต้นยังมีการใช้ยากลุ่ม corticosteroid ซึ่งพบมากถึงร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับการอาบแสงและร้อยละ 63.3 ในกลุ่มรับประทานวิตามินดีและพบว่า corticosteroid ส่งผลต่อภาวะวิตามินดีต่ำอย่างมีนัยสำคัญ ($P< 0.003$)

Biological value

ระดับวิตามินดี 25(OH)D ในระยะแรกก่อนเริ่มการรักษาด้วยทั้งสองกลุ่มพบอยู่ในเกณฑ์ต่ำเข้าได้กับภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) โดยมีระดับ 25(OH)D 14.3+/- 4 ng/ml ในกลุ่มอาบแสง ด้านกลุ่มรับประทานยาจัดอยู่ในภาวะ vitamin D insufficiency (15.3 ng/ml) ซึ่งมีระดับวิตามินดีน้อยกว่า 30 ng/ml แต่ยังมีค่ามากกว่า 15.3+/-5 ng/ml ระดับแคลเซียมมีค่า 9.0 +/- 0.7 และ 9.1 +/- 0.7 ฟอตฟอรัสมีค่า 3.2 +/- 0.6 และ 3.4 +/- 0.9 iPTH มีค่า 103.7 +/- 7.7 และ 147.2 +/- 6.1 ในกลุ่มที่ได้รับการอาบแสงยูวีและกลุ่มรับประทานวิตามินดีตามลำดับ พบว่าค่า 25(OH)D แคลเซียม ฟอตฟอรัส และ iPTH ในระยะก่อนการรักษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามหลังจากเริ่มการรักษาโดยทั้งสองวิธีพบว่าในกลุ่มอาบแสงมีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ หลังจากอาบแสงจำนวนทั้งหมด 6 ครั้งมี dose สะสมรวมทั้งหมด 6,952 mJ/m^{2}โดยค่าเฉลี่ยของ 25(OH)D ที่เพิ่มจาก 14.3 ng/ml เป็น19.6+/- 6 ng/ml ซึ่งเพิ่มขึ้นคิดเป็นร้อยละ 40.1 เป็นค่าที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อติดตามผลการรักษาต่ออีกประมาณ 4 สัปดาห์พบว่าค่า 25(OH)D มีค่าเป็น 19.2+/-4 ng/ml ซึ่งเป็นค่าที่มากกว่าก่อนได้รับการรักษาคิดเป็นเป็นค่าที่เพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างไรก็ตามค่าการเปลี่ยนแปลงของ 25(OH)D ครั้งที่สามเมื่อเปรียบเทียบกับค่า 25(OH) ในครั้งที่สองพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ

การเปลี่ยนแปลงค่า 25(OH)D ของการรับประทานวิตามินดีพบว่าระดับ 25(OH)D ก่อนได้รับการรักษามีค่า 15.3+/-5 ng/ml หลังจากรับประทานวิตามินดี calcidiol ปริมาณ 120,000 IU เป็นระยะเวลานานประมาณ 7 สัปดาห์จากนั้นจากนั้นอีกประมาณ 1 สัปดาห์ทำการตรวจวัดระดับ 25(OH)D พบมีการเพิ่มของค่า 25(OH)D เป็น 19.9+/-3 ng/ml ซึ่งเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 29.6 จากก่อนการรักษา เป็นการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการศึกษาในครั้งนี้พบการตอบสนองต่อการเพิ่มของระดับ 25(OH)D ขึ้นอยู่กับระดับ 25(OH)D ก่อนได้รับการรักษา ระดับวิตามินดี 25(OH)D แรกเริ่มมีค่าต่ำมากโดยเฉพาะค่า 25(OH)D ที่น้อยกว่า 10 ng/ml เมื่อได้รับการกระตุ้นโดยการอาบแสงพบว่ามีการค่าเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 100 ผลการตอบสนองเช่นนี้สามารถพบได้ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานวิตามินดี calcidiol เช่นกัน และค่าการตอบสนองมีค่าใกล้เคียงกับการรักษาด้วยการอาบแสง ผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตในการศึกษาครั้งนี้ส่วนใหญ่มีค่า 25(OH)D อยู่ในช่วงประมาณ 11-20 ng/ml การตอบสนองของค่า 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นพบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นอยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 70-20 ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม

การเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียม ในกลุ่มที่ได้รับการอาบแสงยูวีพบว่ามีค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อทำการเปรียบเทียบค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมก่อนการรักษาและหลังการอาบแสงยูวีครบ 3 สัปดาห์ (9.0+/-0.7 เป็น 9.3+/-0.2 mg/dl, $P<0.04$) กับระดับแคลเซียมก่อนการรักษาและหลังการอาบแสงยูวีครบ 7 สัปดาห์ (9.0 +/- 0.7 เป็น 9.5+/- 0.2 mg/dl; $P < 0.02$) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางสถิติของระดับแคลเซียมในกลุ่มรับประทานวิตามินดี

ค่าฟอตฟอรัสในกลุ่มอาบแสงยูวีบี พบว่าผู้ป่วยหลังได้รับการอาบแสงยูวีครบ 3 สัปดาห์ มีค่าฟอตฟอรัสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจาก 3.2+/-0.6 เป็น 3.5+/-0.3 mg/dl ($P < 0.03$) โดยกลุ่มที่รับประทานวิตามินดีไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางอย่างมีนัยสำคัญของระดับฟอตฟอรัส

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการอาบแสงยูวีและรับประทานวิตามินดีไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ iPTH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยที่เข้ารับการเพิ่มระดับวิตามินดีโดยการอาบแสงยูวีได้รับการฉายแสงยูวีจำนวนทั้งหมด 6 ครั้ง โดยครั้งแรกที่รับการอาบแสงคิดเป็นร้อยละ 74 ของพื้นที่ผิวทั้งหมด

อาการข้างเคียงของการรักษา

ในกลุ่มที่รับการอาบแสงพบอาการข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะ burn grade I ซึ่งถือเป็นอาการข้างเคียงที่รุนแรงที่สุดอย่างไรก็ตามพบจำนวนผู้ป่วยเพียงแค่ 1 รายและเมื่อหยุดทำการอาบแสงพบว่าอาการ burn หายไปในช่วงระยะเวลาประมาณ 7 วัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ขอถอนตัวจากการศึกษาในครั้งนี้และเมื่อติดตามอาการหลังหยุดการอาบแสงพบว่าอาการ burn ก็ดีขึ้นในระยะเวลาไม่กี่วันซึ่งพบว่าสีผิวของผู้ป่วยเป็น skin type 3 และไม่ได้รับประทาน steroid ในช่วงระยะเวลาที่รับการอาบแสงยูวี อย่างไรก็ตามพบจำนวน 1 คนจากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด อาการข้างเคียงอื่นๆที่พบมากที่สุดคือ อาการคันโดยพบจำนวนมากที่สุดประมาณร้อยละ 33.3 อาการคันซึ่งอาจเป็นผลคล้ายกับการตากแดดคือมีอาการผิวแห้งเพิ่มขึ้น ซึ่งอาการดังกล่าวเกิดขึ้นภายหลังได้รับการฉายแสงประมาณครั้งที่สี่เป็นต้นไปอย่างไรก็ตามหลังเสร็จการฉายแสงแล้วผู้ป่วยทุกท่านได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการอาบน้ำอุ่นและการถูตัวขณะอาบน้ำอย่างรุนแรง เช่น งดใช้แปรงขัดตัวขณะอาบน้ำในช่วงที่รับการอาบแสงและใช้โลชั่นบำรุงผิวหลังอาบน้ำ พบว่าสามารถลดอาการคันได้ ภาวะสีผิวเข้มขึ้น (hyper-pigmentation) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 27.7 ซึ่งเป็นอาการที่เกิดขึ้นภายหลังการอาบแสงประมาณครั้งที่สี่เช่นเดียวกับอาการคัน ภาวะสีผิวเข้มขึ้นพบว่าสามารถเกิดได้ทั้งผู้ที่มี skin type 3 และ 4 ซึ่งอาการเหล่านี้ไม่ได้เกิดในผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนและภายหลังหยุดอาบแสงยูวีพบว่าอาการข้างเคียงต่างๆเหล่านี้หายไป อาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาการที่พบในผู้เข้าร่วมการศึกษาโดยพบภายหลังจากรับการอาบแสงไปแล้วสามครั้งคิดเป็นร้อยละ 5

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

วิตามินดีเป็นส่วนจำเป็นสำหรับ cell metabolism ทั้ง cell growth, cell differentiation และ cell proliferation และมีบทบาทสำคัญในการทำงานของอวัยวะต่างๆ วิตามินดีเกี่ยวข้องกับ calcium phosphorus homeostasis มีผลต่อ mineral bone disease การทำงานของวิตามินดีในลักษณะเช่นนี้ เรียกว่า classical action ของวิตามินดี นอกจากนี้วิตามินดียังลดการหลั่ง PTH และลดความดันโลหิตสูง โดยควบคุมผ่านทาง RAS system ทำให้มีผลลดอุบัติการณ์โรคหัวใจและหลอดเลือด, ลด proteinuria, เสริมสร้างการหลั่งอินซูลิน ทำให้อุบัติการณ์โรคเบาหวานและโรคแทรกซ้อนของเบาหวานลดลงและยังลดภาวะอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกายรวมทั้งเสริมระบบภูมิต้านทาน ภาวะวิตามินดีต่ำอย่างรุนแรงจนถึงระดับการขาดวิตามินดีอาจส่งผลต่อการทำงานในแต่ละระบบของร่างกาย นอกจากนั้นวิตามินดีอาจชะลอการเสื่อมการทำงานของไตในผู้ป่วย CKD การออกฤทธิ์ของวิตามินดีในลักษณะเช่นนี้ เรียกว่า non classical action ของวิตามินดี

การวัดระดับวิตามินดีมีหลายวิธี ในปัจจุบันนิยมตรวจวัดในรูป 25(OH)D เนื่องจากมี half-life ของ 25(OH)D นานกว่า 1,25(OH)$_2$D$_3$ และปริมาณของ 25(OH)D มีค่าเป็น ng/ml ซึ่งมีปริมาณมากกว่า 1,25(OH)$_2$D$_3$ (หน่วยเป็น pg/ml) ทำให้โอกาสการเกิดความผิดพลาดและการแปลผลจากการวัด 25(OH)D น้อยกว่า gold standard ของการตรวจวัด 25(OH)D คือการวัดโดยวิธี high pressure liquid chromatography (HPLC) ซึ่งสามารถแยกวัดค่า D_2 และ D_3 อย่างไรก็ตามวิธีนี้เป็นวิธีที่มีราคาแพงและจำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ตลอดจนมีขั้นตอนการตรวจวัดยุ่งยากซับซ้อนและต้องใช้สิ่งส่งตรวจปริมาณมากทำให้ไม่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย จึงได้มีการพัฒนาการตรวจโดยวิธีอื่น เช่นการตรวจโดยอาศัยศัยหลักวิธี binding immunoassay อย่างไรก็ตามวิธีนี้ต้องมีการแยกสกัดโดยวิธี chromatography ซึ่งอาจถูกรบกวนโดยค่า endogenous vitamin D metabolites ทำให้อาจแปลผลผิดพลาดได้ วิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุดได้แก่วิธี radioimmunoassay (RIAs) โดยใช้ specific antibody การวัดโดยวิธีนี้เทียบเท่ากับการวัดด้วย HPLC แต่เนื่องจาก RIAs ต้องใช้สารรังสีจึงมีการพัฒนาการตรวจโดยอาศัยหลักการ chemiluminescence protein binding assay (CLPBA) โดยเป็นการวัดรวมทั้ง D_2 และ D_3 [161] การตรวจวัดระดับวิตามินดีในการศึกษาครั้งนี้ใช้ LIAISON 25 OH Vitamin D assay ซึ่งใช้หลักการของ chemiluminescence protein binding assay (CLPBA) ในการวิเคราะห์เชิง analytical sensitivity ซึ่งเป็นการวัด minimum detectable dose ของ of LIAISON 25 OH vitamin D assay พบว่าวิธีนี้มีความเที่ยงตรง เมื่อเปรียบเทียบกับ RIAs [162] ข้อมูล Cross reactivity พบว่า circulating form ของ 25(OH)D ประกอบด้วย cholecalciferol (D3) จาก photo-conversion และ ergocalciferol (D2) จาก pharmaceutical preparations และพบว่าวิธี LIAISON

assay มีค่า cross-reactivity ร้อยละ 100 และสามารถตรวจวัดระดับ 25(OH)D อย่างถูกต้องและมี vitamin D metaboliteจำนวนน้อย [161-162]

พบความชุกของภาวะวิตามินดีต่ำในกลุ่มผู้ป่วยหลังรับการปลูกถ่ายไตสัมพันธ์กับ bone disease และพบว่าการรักษาภาวะวิตามินดีต่ำสามารถลด morbidity และ mortality ของ bone disease หลังปลูกถ่ายไตได้อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แสดงผลการเพิ่มระดับวิตามินดีต่อการลดการติดเชื้อ ระบบภูมิคุ้มกันหรือ graft survival ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ครั้งนี้พบความชุกของวิตามินดีต่ำถึงร้อยละ 97 โดยพบภาวะวิตามินดีไม่เพียงพอ (vitamin D insufficiency) ร้อยละ 60 และมีภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) สูงถึงร้อยละ 40 สาเหตุสำคัญที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะวิตามินดีไม่เพียงพอ/ต่ำ ได้แก่การตากแดดน้อยเกินไป ผู้ป่วยหลังรับการปลูกถ่ายไตมักได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตากแดดด้วยเหตุผลว่าการตากแดดอาจเป็นปัจจัยกระตุ้นการเกิดมะเร็งผิวหนัง มะเร็งผิวหนังที่พบบ่อยในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตได้แก่ nonmelanoma skin cancer (NMSC), melanoma และ Kaposi’s sarcoma นอกจากอุบัติการณ์ของมะร็งผิวหนังหลังปลูกถ่ายไตยังเกี่ยวข้องกับชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน, อายุผู้ป่วยที่เพิ่มมากขึ้น, genetic risk factor และการติดเชื้อไวรัสเป็นต้น [163-165] มะเร็งผิวหนังชนิด NMSC ที่พบมากสุดหลังการปลูกถ่ายไต ได้แก่ squamous cell cancer (SCC) และ basal cell carcinoma (BCC)

SCC เป็นมะเร็งผิวหนังที่สามารถพบในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะได้มากกว่าประชากรทั่วไปถึง 100-250 เท่า ส่วน BCC มีโอกาสเกิดในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะได้มากถึง 10 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป melanoma skin cancer สามารถพบได้สูงถึง 3.6 เท่า และ Kaposi’s sarcoma มีโอกาสเกิดในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะได้มากถึง 3 เท่า เมื่อเทียบกับประชากรปกติ [166-167] ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด SCC ได้แก่ การตากแดด, ชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน, genetic factor และอายุที่เพิ่มขึ้น เป็นต้น การศึกษาของ O Donovan และคณะพบว่าการใช้ยา azathiopine (AZA) ร่วมกับการตากแดดบ่อยๆส่งผลก่อให้เกิด SCC โดย AZA ถูกเปลี่ยนไปอยู่ในรูป active metabolite ที่สำคัญคือ guanine-6-sulfonate (G-6-SO3) ซึ่งสารนี้จะถูก incorporate เข้าไปอยู่ในสาย DNA ของเซลผิวหนังทำให้ enzyme polymerase ภายในสาย DNA ถูก block เกิดภาวะ strict fidelity นำไปสู่การเกิด deleting mutation และเร่งการเกิด insertion ของ noncomplementary residue โดยกระบวนการ error prone polymerase นำไปสู่กระบวนการ point mutation ทำให้มีการสร้าง reactive oxygen species (ROS) ส่งผลให้สาย DNA ที่อยู่ในเซลผิวหนังเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด SCC [133, 166] การศึกษาของ Inqvar A และคณะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่าย solid organ transplantation พบว่า regimen ของยากดภูมิคุ้มกันประกอบด้วย AZA, corticosteroid และ ciclosporin A เพิ่มความเสี่ยงต่อ cutaneous SCC (CSCC) โดย accumulated dose ของ corticosteroid เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด CSCC มากถึง 3.9 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ low dose steroid พบว่าการใช้ ciclosporin A ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆเช่น AZA, corticosteroid พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนังเพิ่มขึ้น [168-169] อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกชัดเจน

การศึกษาของ Dixon KM และคณะ พบว่า ultraviolet radiation กระตุ้นการสร้าง steroid hormone ได้หลายรูปแบบ เช่น 1,25$(OH)_2D_3$ และ 1α,25$(OH)_2$-lumisterol (JN) เป็นต้น ทั้ง 1,25$(OH)_2D_3$ และ 1α,25$(OH)_2$-lumisterol (JN) สามารถแสดงคุณสมบัติที่เรียกว่า nongenomic action ซึ่งสามารถยับยั้งการทำลายสาย DNA ของเซลในชั้นผิวหนังหลังจากการตากแดดหรือสัมผัสแสงยูวี [170] การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า immunocompetent mouse (Skh:hr1) model ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด UV induced tumor การรักษาด้วย vitamin D analogue ทั้ง 1,25$(OH)_2D_3$ และ JN สามารถยับยั้งการเกิด UV damage โดยผิวหนังที่ได้รับการฉายแสงยูวีไป 3-6 ชั่วโมงจะมีระดับของ P53 expression เพิ่มขึ้นหลายเท่าใน sun burn cell แต่ต้องได้รับการรักษาด้วย 1,25$(OH)_2D_3$ ควบคู่ไปด้วย [171] ทั้ง 1,25$(OH)_2D_3$ และ JN ลดโอกาสการเกิด UVR-induced CPD (CPD คือ photolesion cyclobutane pyrimidine dimer ซึ่งมีคุณสมบัติ highly mutagenic หากสาย DNA ที่ประกอบด้วย CPD ไม่ได้รับการซ่อมแซมก่อนกระบวนการ cell division สามารถก่อให้เกิด potentially carcinogenic, apoptotic sunburn cells) ทั้ง 1,25$(OH)_2D_3$ และ JN ยับยั้งการเกิด skin tumor ทั้ง papillomas และ squamous cell carcinomas ในสัตว์ทดลอง นอกจากนี้ยังไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดภาวะ hypercalcemia [170]

อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในกลุ่มผู้ป่วยคนไทยหลังรับการปลูกถ่ายไตพบว่าอันดับหนึ่งได้แก่ transitional cell carcinoma of urinary tract รองลงมาได้แก่ hepatocellular carcinoma ซึ่งมีความแตกต่างจากรายงานที่พบใน Caucasian ในผู้ป่วย Caucasian พบอุบัติการณ์ posttransplantation lymphoproliferative disease (PTLD) สูงเป็นอันดับหนึ่ง นอกจากนี้ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตคนไทยพบอุบัติการณ์การเกิด skin cancer หลังการปลูกถ่ายน้อยมาก [172] เพื่อลดความเสี่ยงต่อการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามยังมีการแนะนำให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตหลีกเลี่ยงการตากแดด การหลีกเลี่ยงการตากแดดมีผลทำให้เกิดภาวะวิตามินดีต่ำ ผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นแนวทางการเพิ่มระดับวิตามินดีโดยผู้ป่วยสามารถเลือกใช้เฉพาะแสงยูวีบีเพื่อกระตุ้นการสร้างวิตามินดีและสามารถหลีกเลี่ยงแสงยูวีเอจากแสงแดดในธรรมชาติที่สามารถกระตุ้นการเกิดมะเร็ง SCC ได้และ สามารถเลือกตำแหน่งของร่างกายในการสัมผัสแสงโดยเฉพาะอย่างยิ่งสามารถเลี่ยงบริเวณ repeated area exposure และระยะเวลาในการสัมผัสแสงสั้น (short term exposure)

พบอุบัติการณ์ bone disease ในผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตหลังปลูกถ่ายไตไปแล้วประมาณ 1 ปีสูง bone disease spectrum ของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีหลายรูปแบบ เช่น hyperparathyroid, osteomalacia, adynamic bone disease ซึ่งอาจเป็นปัญหาที่มีอยู่ก่อนการปลูกถ่ายไตและหลังการปลูกถ่ายไตอาจไม่สามารถแก้ไขปัญหา bone disease ได้ทั้งหมด นอกจากนี้ renal bone disease อาจเกิดหลังการปลูกถ่ายได้เช่นกัน ภาวะ osteopenia, osteomalacia, osteonecrosis ที่เกิดจาก steroid/immunosuppressant induced เป็นต้น [173] อุบัติการณ์ของ osteopenia และ osteoporosis เกิดขึ้นร้อยละ 68.6 และ ร้อยละ 78 ตามลำดับ [174] พบอุบัติการณ์การเกิด fracture เพิ่มขึ้นร้อยละ 8-65 ภายใน 1 ปีแรกหลังรับการปลูกถ่ายไต (femoral neck fracture พบร้อยละ 78.8, lumbar fracture พบร้อยละ 78.1 [175]) ภาวะ bone disease ส่งผลให้ค่า bone mineral density (BMD) ลดลงอย่างชัดเจนในช่วงเวลา 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะ bone disease ได้แก่ การใช้ยา

กดภูมิคุ้มกันหลายขนาน, ภาวะ persistent hyperparathyroid hormone และ ความผิดปกติของ sex hormone

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดสามารถเพิ่มโอกาสการเกิด bone disease ได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังขึ้นกับระยะเวลาที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ยากดภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อการเกิด bone disease ได้แก่ corticosteroid, calcineurin inhibitor และ azathiopine การศึกษาในครั้งนี้พบ ความชุกของการใช้ยากลุ่ม corticosteroid มากกว่าร้อยละ 50 กลไกที่ corticosteroid ก่อให้เกิด bone disease เกี่ยวข้องกับ direct bone effect และ systemic effect และการเพิ่ม catabolism ของวิตามินดี corticosteroid กระตุ้นการทำงานของ 24 hydroxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลาย vitamin D metabolite ได้แก่ 25(OH)D_3 ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ direct bone effect corticosteroid ลดการสร้างและ differentiation ของ osteoblast และเพิ่ม bone resorption ทางด้าน systemic effect corticosteroid ลดการดูดซึมแคลเซียม เพิ่มภาวะ hypercalciuria ผลรวมของ corticosteroid ต่อ bone metabolism corticosteroid เร่งการเกิด negative calcium balance, กดการสร้าง adrenocorticotropic hormone (ACTH) ส่งผลลดการหลั่ง adrenal androgens และ estrogens ทำให้เกิดภาวะ hypogonaldism ก่อให้เกิด bone loss และยังยับยั้งการหลั่ง growth hormone ทำให้ลดการสร้าง bioactivity skeletal growth factor (insulin like growth factor) มีผลต่อ bone structure และ bone function [175]

การศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยหลังรับการปลูกถ่ายไตทุกรายได้รับ corticosteroid โดยขนาดของ corticosteroid ประมาณ 2.5-5 มิลลิกรัมต่อวัน แม้ดูเหมือนผู้ป่วยได้รับยาขนาดไม่มากหากพิจารณาระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ corticosteroid จะพบว่าผู้ป่วยได้รับ corticosteroid มาเป็นระยะเวลานาน โดยมีระยะเวลาตั้งแต่รับการปลูกถ่ายไตจนถึงเมื่อเริ่มการรักษาด้วยวิตามินดีเฉลี่ย 78.8+/-5.7 เดือน ในกลุ่มที่อาบแสงยูวีบีและในกลุ่มรับประทานวิตามินดีเฉลี่ย 62.6+/-4.5 เดือน นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกราย ระยะเวลาช่วงแรกหลังรับการปลูกถ่ายไตได้รับ corticosteroid ขนาดสูง ควบคู่กับการใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับจึงเสริมฤทธิ์ส่งผลต่อการเกิดภาวะวิตามินดีไม่เพียงพอ/ต่ำอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.003$) การศึกษาครั้งนี้พบว่าสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งการอาบแสงยูวีบีและการรับประทานวิตามินดีในช่วงระยะเวลาสั้น การศึกษาของ Sikqenc MM และคณะ ศึกษา pleotropic effects ของ vitamin D therapy กับภาวะ bone disease ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีในช่วงเวลาฉลี่ยประมาณ 2.72 เดือน มีการเพิ่มขึ้นของค่า BMD และยังพบว่าระดับ serum triglyceride ลดลง [174, 176] มีข้อมูลพบว่ายากลุ่ม calcinurin inhibitor ได้แก่ ciclosporin A และ tarcolimus มีผลต่อภาวะ bone disease โดยสามารถเพิ่มทั้ง bone resorption และ bone formation โดยพบว่ามีผลต่อ bone resorption มากกว่า การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า high dose CsA (15mg/kg) สามารถส่งผลก่อให้เกิด severe high turnover osteopenia และ low dose CsA (7 mg/kg) สามารถลดการเกิด bone resorption และเพิ่ม bone formation ได้ ในขณะที่ tacrolimus มีข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายับยั้งการการเกิด bone resorption และลดการหลั่ง gonadal steroid synthesis ได้ AZA สามารถเพิ่มจำนวนของ osteoclast มากขึ้น [173] ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ายากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะ

วิตามินดีไม่เพียงพอ/ต่ำอย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจเกิดจากมีการปรับลดหรือปรับเปลี่ยนทั้งชนิด, ขนาดและปริมาณของยากดภูมิคุ้มกันนอกจาก corticosteroid

ระดับวิตามินดีที่เพิ่มจากการอาบแสงยูวีบีและการรับประทานวิตามินดีไม่มีผลต่อระดับ PTH อย่างมีนัยสำคัญ พบว่าระดับ PTH ยังคงสูงอย่างไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ภาวะ PTH ที่สูงส่งผลต่อการเกิด bone disease ทั้ง osteopenia, osteoporosis และ osteonecrosis พบได้บ่อยในผู้ป่วย hyperparathyroidism หลังการปลูกถ่ายไตสาเหตุอาจสัมพันธ์กับมีระดับ phosphatonin ข้อมูลการศึกษาที่พบ phosphatonin ที่สำคัญได้แก่ FGF23 แต่ค่าที่สามารถตรวจวัดได้ในการศึกษาครั้งนี้คือระดับ serum PTH ระดับserum PTH ที่ยังคงสูงเชื่อว่าเป็นตัวยับยั้ง renal phosphate resorption กลไกควบคุม bone loss เกิดขึ้นหลังรับการปลูกถ่ายไตเกี่ยวข้องกับระยะเวลาที่แตกต่างกัน โดยในระยะแรกเกิดขึ้นในช่วงหลังปลูกถ่ายไตใหม่ๆ เป็นระยะที่จำเป็นต้องใช้ corticosteroid ขนาดสูง ดังนั้นในช่วงนี้ corticosteroid จึงเป็นตัวควบคุมที่สำคัญต่อการเกิดภาวะ bone loss แต่เมื่อระยะเวลาผ่านไปหลังการปลูกถ่ายไตมีการปรับลดระดับ corticosteroid ลง พบว่า serum PTH จะเป็นตัวกำหนดการเกิด bone loss อย่างไรก็ตามผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตส่วนใหญ่มีความจำเป็นต้องใช้ corticosteroid ร่วมด้วยแม้ระยะเวลาจะผ่านไปนานแล้ว ดังนั้น serum PTH จึงไม่ใช่ตัวแปรเดียวที่ควบคุมการเกิดภาวะ bone loss บทบาทของ corticosteroid ต่อการกิด bone loss โดย corticosteroid ออกฤทธิ์ผ่านทาง parathyroid-bone axis ซึ่งส่งผลเพิ่ม sensitivity ของ bone cell ต่อ PTH แม้ว่าขณะนั้นระดับ circulating PTH จะไม่สูง การกระตุ้นดังกล่าวยังสามารถส่งผลต่อกลไกอื่นๆ อีกมากมาย เช่น corticosteroid สามารถกระตุ้นและเพิ่มจำนวนของ PTH receptors บนเซล osteoblasts [177-178] เมื่อ PTH receptors มีจำนวนมากขึ้นจะยิ่งส่งเสริม sensitivity ของ PTH ให้มากขึ้นเช่นกัน [179] ระดับ serum PTH หลังการปลูกถ่ายไตมีปริมาณมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับว่าก่อนการปลูกถ่ายไตระดับ serum PTH มีปริมาณมากหรือไม่ซึ่งสัมพันธ์กับระดับ serum phosphate และภาวะวิตามินดีไม่เพียงพอ/ต่ำ ด้วย

การศึกษาของ Amra และ Chel ศึกษาในผู้ป่วย post-menopause และผู้สูงอายุที่มีระดับวิตามินดีไม่เพียงพอ/ต่ำและมีระดับ serum PTH สูง เมื่อทำการรักษาด้วยการอาบแสงยูวีบีเพื่อเพิ่มระดับวิตามินดีนานประมาณ 8-12 สัปดาห์พบว่าระดับวิตามินดีมีค่าเพิ่มขึ้นควบคู่กับค่า serum PTH ที่ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ [180-181] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาถึงภาวะ hyperparathyroidism ในผู้ป่วยหลังรับการปลูกถ่ายไตมาป็นระยะเวลานานซึ่งยังคงมีระดับ serum PTH สูงและพบว่ามีภาวะ high bone turnover โดยผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับวิตามินดีจะเพิ่มขึ้นหลังรับการปลูกถ่ายไต พบว่าระดับวิตามินดีที่เพิ่มและระดับ serum PTH นั้นมีความสัมพันธ์เป็นลักษณะ negative correlation นอกจากนี้ผลข้างเคียงของการใช้วิตามินดีรักษาคือ hypercalcemia โดยเชื่อว่าทั้งภาวะ hyperparathyroidism และ hypercalcemia เกี่ยวข้องกับ biochemical bone parameter เช่น osteocalcin , bone specific alkaline phosphatase (BAP) biochemical bone parameter เหล่านี้เป็นตัวควบคุมระดับ serum PTH มากกว่าระดับวิตามินดี [182-183]

การศึกษาครั้งนี้ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาเป็นระยะเวลานาน, มีระดับวิตามินดีต่ำและไม่ได้ตรวจวัดค่า bone marker แม้ว่าจะสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีได้อย่างมีนัยสำคัญ

(P<0.001) แต่ระดับวิตามินดีที่เพิ่มขึ้นยังไม่อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ค่าเฉลี่ยของระดับ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นยังน้อยกว่า 30 ng/ml) ร่วมกับระยะเวลาที่รักษาภาวะวิตามินดีไม่เพียงพอ/ต่ำ นั้นค่อนข้างสั้น ดังนั้นไม่อาจสรุปได้ว่าการรักษาด้วยการอาบแสงยูวีบีหรือการรับประทานวิตามินดีเพื่อเพิ่มระดับ 25(OH)D ไม่สามารถลดระดับ serum PTH คงต้องเพิ่มระยะเวลาเพื่อรักษาให้ระดับ 25(OH)D อยู่ในเกณฑ์ปกติก่อน อย่างไรก็ตามผลการรักษาด้วยการอาบแสงยูวีบีเพื่อเพิ่มระดับวิตามินดีในครั้งนี้ไม่ก่อภาวะ hypercalcemia

ในการศึกษาครั้งนี้พบภาวะเบาหวานสัมพันธ์กับระดับ 25(OH)D ต่ำ อย่างมีนัยสำคัญ (P<0.035) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตร้อยละ 17.5 เป็นเบาหวานและมีภาวะ vitamin D deficiency ซึ่งมีการศึกษาจำนวนมากระบุว่าภาวะวิตามินดีต่ำเพิ่มอัตราการเกิดภาวะ insulin resistance โดยเชื่อว่าวิตามินดีกระตุ้นการสร้างและการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนส่งผลลดอุบัติการณ์เป็นเบาหวาน อย่างไรก็ตามยังไม่อาจสรุปได้ว่าภาวะวิตามินดีไม่เพียงพอ/ต่ำ สามารถก่อให้เกิดเบาหวานได้หรือไม่ [42-44]

ผลการรักษาภาวะวิตามินดีต่ำทั้งวิธีการอาบแสงยูวีและการรับประทานวิตามินดีสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ได้ทั้งสองวิธี โดยวิธีการอาบแสงยูวีใช้ระยะเวลาสั้นเฉลี่ย 5 นาทีต่อครั้งซึ่งใช้ระยะเวลาในการเพิ่มระดับ 25(OH) D น้อยมาก เนื่องจากการอาบแสงยูวีนั้นสามารถกำหนดค่าความเข้มแสงในระดับที่ไม่เป็นอันตรายแต่สามารถกระตุ้นการทำงานของเซลชั้นผิวหนังเพื่อเพิ่มระดับ 25(OH)D ได้โดยวิธีการอาบแสงยูวีสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ในระดับที่สูงมากอย่างมีนัยสำคัญ พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการอาบแสงจะมีประสิทธิภาพมากถ้าระดับวิตามินดีแรกเริ่มมีค่าต่ำมากโดยเฉพาะถ้าระดับ 25(OH)D ก่อนการรักษามีค่าน้อยกว่า 10 ng/ml ซึ่งพบว่าอัตราการตอบสนองมากกว่าร้อยละ 100 ถ้าค่า 25(OH)D ก่อนการรักษาระดับ 25(OH)D ที่มีค่าประมาณ 11-20 ng/ml อัตราการตอบสนองของระดับ 25(OH)D ต่อการรักษาด้วยการอาบแสงเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 70-20 การตอบสนองของ 25(OH)D ต่อการรับประทานยาได้ผลดีใกล้เคียงกับการรักษาด้วยการอาบแสง จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายิ่งระดับ 25(OH)D ก่อนการรักษามีค่าต่ำมากเท่าใดการตอบสนองต่อการรักษาจะได้ผลดีมากขึ้นเท่านั้น

แม้การรักษาภาวะวิตามินดีต่ำสามารถรักษาได้ทั้งการฉายแสงและการรับประทานยาอย่างไรก็ตามการรับประทานวิตามินอาจก่อให้เกิดอันตรายได้ การศึกษาของ Joachim Bleys และคณะทำการศึกษาเกี่ยวกับ vitamin supplement ในการป้องกันภาวะ artherosclerosis โดยมีการให้ antioxidant (vitamin C, E, beta-carotene, selenium) และ B-vitamin (folate, vitamin B6 หรือ vitamin B12) (วิตามินเหล่านี้เป็นวิตามินที่ละลายในน้ำ) เพื่อป้องกันภาวะ artherosclerosis จากผล meta analysis พบว่าการรักษาด้วย vitamin mineral supplement ไม่สามารถชะลอการเกิดภาวะ artherosclerosis ทั้งยังพบว่าการรักษาด้วย oral vitamin supplement เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด restenosis ด้วยค่า RR เท่ากับ 0.82 และ R เท่ากับ 0.84 เมื่อมีการใช้ antioxidants และ B vitamin ตามลำดับ [184]

การศึกษาเกี่ยวกับวิตามินที่ละลายในไขมันพบว่าสามารถก่อให้เกิดอันตรายได้ จากข้อมูลของ U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) พบว่าวิตามินเอ ไม่สามารถช่วยป้องกันหรือลดการเกิด cardiovascular mortality ได้ นอกจากนี้ยังพบ inverse association ระหว่างการใช้วิตามินเอในการรักษามะเร็งลำไส้และมะเร็งเต้านมในกลุ่มผู้ป่วยหญิง [185-186] วิตามินอีเป็นวิตามินที่สามารถละลายได้ในไขมัน จากการศึกษาในกลุ่ม Finnish male ที่สูบบุหรี่พบว่าการรักษาด้วยวิตามินอีไม่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งปอดนอกจากนี้ยังพบว่าวิตามินอีไม่สามารถลดหรือป้องกัน cardiovascular disease [186]

การศึกษาเกี่ยวกับการให้ antioxidant หลายชนิด (vitamin C, E beta-carotene) ในการป้องกันมะเร็งพบว่าการให้ antioxidant supplement ก่อให้เกิด adverse effect มากขึ้นทั้งยังไม่ช่วยในการป้องกันภาวะ cardiovascular disease นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของ mortality ในกลุ่มผู้หญิงที่รับประทาน multiple vitamin combinations โดยผลข้างเคียงที่เกิดจากการรับประทาน vitamin supplement ได้แก่ การลดลงของ bone mineral density, hepatotoxic หรือ teratogenic The American Heart Association Dietary Guidelines: Revision 2000 ไม่แนะนำให้รับประทาน vitamin supplement เสริมแต่ควรได้รับจากการรับประทานอาหาร ผัก ผลไม้ แทน [186] นอกจากนี้ข้อมูลล่าสุดจาก The Iowa Women's Health Study พบว่าในกลุ่มผู้หญิงสูงอายุการรับประทาน vitamin-mineral supplements เพิ่ม total mortality risks [187] จากการศึกษาและข้อมูลข้างต้นแม้ยังไม่มีการศึกษาถึงผลเสียของการรับประทานวิตามินดี อย่างไรก็ตามวิตามินดีเป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน การเลือกใช้วิตามินดีเพื่อลดหรือป้องกันการเกิด all cause morbidity และ mortality อาจก่อให้เกิดผลเสียมากกว่าผลดีได้ ดังนั้นจากผลการศึกษาข้างต้นการรับประทานวิตามินดีอาจไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ในด้านต่างๆ อย่างชัดเจนแต่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้ อย่างไรก็ตามภาวะวิตามินดีต่ำยังถือว่าเป็นปัญหาที่สำคัญของทางสาธารณสุขและควรหาวิธีการเพิ่มระดับวิตามินดีโดยวิธีอื่นนอกจากการรับประทานซึ่งการอาบแสงยูวีบีนับเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการแก้ไขภาวะวิตามินดีต่ำ

ประโยชน์ของการเพิ่มระดับ 25(OH)D โดยวิธีการอาบแสงยูวีบีสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในชีวิตประจำวันได้โดยคาดคะเนได้ว่าในแต่ละพื้นที่ที่มีพลังงานแสงอาทิตย์ตกกระทบ ข้อมูลของกรมอุตุนิยมวิทยาเกี่ยวกับค่าดัชนีชี้วัดแสงยูวีที่อ้างอิงถึงการตกกระทบของแสงยูวีในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทย ซึ่งพบว่ามีระดับความแรงของแสงค่อนข้างมากโดยความแรงของแสงเหล่านี้สามารถถูกแปลงเป็นพลังงานในหน่วยจูลส์ต่อพื้นที่หนึ่งตารางเมตรต่อวินาที โดยปกติระดับพลังงานแสงอาทิตย์ที่สามารถแปลงจากดัชนีชี้วัดแสงยูวีไม่เพียงพอที่จะกระตุ้นการเพิ่มระดับ 25(OH)D เพราะมีค่าพลังงานน้อยเกินไปหากอาบแดดเพียงแค่ชั่วระยะเวลาสั้นๆ และพื้นที่ผิว (body surface area, BSA) ของร่างกายน้อยเกินไปต่อการรับแสงเพราะโดยปกติผู้ป่วยมีพื้นที่ผิวรับแสงเพียงบางส่วน เช่น บริเวณ แขน ขา เป็นต้น อย่างไรก็ตามถ้าทำการเพิ่มระยะเวลาและวันในการสัมผัสแสง การส่งเสริมการให้มี outdoor activity เชื่อว่าสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ได้ ทั้งยังเป็นการสนับสนุนในด้าน health promotion แก่ประชาชนชาวไทยด้วย

รายการอ้างอิง

[1] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. **Mayo Clin Proc** 2006;81:353-73.

[2] Soontrapa S, Chailurkit LO. Hypovitaminosis D in Thailand. **J Med Assoc Thai** 2009;92 Suppl5:S26-9.

[3] Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis Dfactors. **Osteo** in elderly women in Italy: clinical consequences and risk **poros Int** 2003;14:577-82.

[4] Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Jain A, Schreiber MJ, Jr., et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. **Am J Kidney Dis** 2011;58:536-43.

[5] Sahin G, Kirli I, Sirmagul B, Colak E, Yalcin AU. Loss via peritoneal fluid as a factor for low 25(OH)D3 level in peritoneal dialysis patients. **Int Urol Nephrol** 2009;41:989-96.

[6] Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. **Kidney Int** 2007;72:1004-13.

[7] Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. **Hemodial Int** 2007;11:315-21.

[8] Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Nutritional vitamin D in dialysis patients: what to D-iscern? **Nephrol Dial Transplant** 2011;26:764-6.

[9] Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. **Am J Clin Nutr** 2008;87:1631-8.

[10] Tokmak F, Quack I, Schieren G, Sellin L, Rattensperger D, Holland-Letz T, et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant** 2008;23:4016-20.

[11] Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency

in peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int** 2005;25:362-6.

[12] Sadlier DM, Magee CC. Prevalence of 25(OH) vitamin D (calcidiol) deficiency at time of renal transplantation: a prospective study. **Clin Transplant** 2007;21:683-8.

[13] Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:526-9.

[14] Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. **Am J Transplant** 2007;7:2546-52.

[15] Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, Frederiksen AM, Marckmann P. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. **Am J Clin Nutr** 2008;87:431-7.

[16] van Leeuwen JP, van Driel M, van den Bemd GJ, Pols HA. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. **Crit Rev Eukaryot Gene Expr** 2001;11:199-226.

[17] Sooy K, Sabbagh Y, Demay MB. Osteoblasts lacking the vitamin D receptor display enhanced osteogenic potential in vitro. **J Cell Biochem** 2005;94:81-7.

[18] Khoury RS, Weber J, Farach-Carson MC. Vitamin D metabolites modulate osteoblast activity by Ca+2 influx-independent genomic and Ca+2 influx-dependent nongenomic pathways. **J Nutr** 1995;125:1699S-703S.

[19] Weisman Y. Vitamin D deficiency rickets and osteomalacia in Israel. **Isr Med Assoc J** 2003;5:289-90.

[20] Buranasinsup S, Jangsangthong A, Bunyaratavej N. Bone markers in the healthy Thai people. **J Med Assoc Thai** 2011;94 Suppl 5:S96-101.

[21] Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. **Clin J Am Soc Nephrol** 2009;4:1515-22.

[22] RashidG. B, GreenJ. and BenchetritS. . Cardiovascular Events and Parathyroid Hormone—Suggestion of a Further Link **J Am Soc Nephrol** 2007;18:1023-6.

[23] Geleijnse. JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular disease: A review of the current evidence. . **Am J Hypertens** 2010;8:1-10.

[24] Kaseda R, Hosojima M, Sato H, Saito A. Role of megalin and cubilin in the metabolism of vitamin D(3). **Ther Apher Dial** 2011;15 Suppl 1:14-7.

[25] Verroust PJ, Christensen EI. Megalin and cubilin--the story of two multipurpose receptors unfolds. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17:1867-71.

[26] 2010;5:18 ODaRVT. Dent's disease. **Orphanet Journal of rare disease** 2010;5:1-8.

[27] Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. **Pediatr Nephrol** 2010;25:583-90.

[28] Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and kidney disease. **J Nephrol** 2010;23 Suppl 16:S136-44.

[29] Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl** 2009:S34-42.

[30] Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. **Clin J Am Soc Nephrol** 2010;5:1710-6.

[31] Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. **J Am Soc Nephrol** 2011;22:1913-22.

[32] Wolf M. FGF23: fashion or physiology? **Clin J Am Soc Nephrol** 2010;5:1727-9.

[33] Hewison M ZD, Bland R, Stewart PM. 1alpha-Hydroxylase and the action of vitamin D. **J Mol Endocrinol** 2000;25:141-8.

[34] Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. **N Engl J Med** 2008;359:584-92.

[35] Larsson TE. The role of FGF-23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: friend or foe? **Nephrol Dial Transplant** 2010;25:1376-81.

[36] Schiavi SC. Fibroblast growth factor 23: the making of a hormone. **Kidney Int** 2006;69:425-7.

[37] Akizawa T, Kamimura M, Mizobuchi M, Shiizaki K, Sumikado S, Sakaguchi T, et al. Management of secondary hyperparathyroidism of dialysis patients. **Nephrology (Carlton)** 2003;8 Suppl:S53-7.

[38] Zhang Z, Yuan W, Sun L, Szeto FL, Wong KE, Li X, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. **Kidney Int** 2007;72:193-201.

[39] Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. **Clin J Am Soc Nephrol** 2009;4:1523-8.

[40] Wang Y, Zhou J, Minto AW, Hack BK, Alexander JJ, Haas M, et al. Altered vitamin D metabolism in type II diabetic mouse glomeruli may provide protection from diabetic nephropathy. **Kidney Int** 2006;70:882-91.

[4] Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. **Kidney Int** 2008;73:163-71.

[42] Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2011;34:1081-5.

[43] Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. **Endocrine** 2009;35:11-7.

[44] Li. YC. Vitamin D and Diabetic Nephropath. **Current Diabetes Reports** 2008;8:464-9.

[45] Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? **J Am Coll Cardiol** 2008;52:1949-56.

[46] Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. **J Biol Chem** 2007;282:29821-30.

[47] Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Am J Clin Nutr** 2006;83:754-9.

[48] Ravenell RL, Kamen DL, Spence JD, Hollis BW, Fleury TJ, Janech MG, et al. Premature Atherosclerosis Is Associated With Hypovitaminosis D and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Non-use in Lupus Patients. **Am J Med Sci** 2012.

[49] Stojanovic OI, Lazovic M, Vuceljic M. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D. **Arch Med Sci** 2011;7:179-88.

[50] Smith DL, Morris BJ, Do YS, Law RE, Shaw KJ, Hseuh WA. Identification of cyclic AMP response element in the human renin gene. **Biochem Biophys Res Commun** 1994;200:320-9.

[51] Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2011;75:575-84.

[52] Garcia-Canton C, Bosch E, Ramirez A, Gonzalez Y, Auyanet I, Guerra R, et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. **Nephrol Dial Transplant** 2011;26:2250-6.

[53] Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol** 2009;4:1128-35.

[54] Giachelli CM. Vascular Calcification Mechanisms **J Am Soc Nephrol** 2004;15:2959-64.

[55] Kalpakian MA, Mehrotra R. Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients. **Semin Dial** 2007;20:139-43.

[56] Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. **Kidney Int** 2011;79:708-14.

[57] Cozzolino M, Brandenburg V. Paricalcitol and outcome: a manual on how a vitamin D receptor activator (VDRA) can help us to get down the "U". **Clin Nephrol** 2009;71:593-601.

[58] Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. **Kidney Int** 2011;79:702-7.

[59] Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeborg R, Byberg L, Sundstrom J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. **Am J Clin Nutr** 2010;92:841-8.

[60] Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. **Crit Care** 2011;15:R292.

[61] Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A, et al. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. **Am J Surg** 2012;203:379-82.

[62] Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, Griggs DD, Danner OK. Worsening severity of

vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. **Am J Surg** 2012.

[63] Scarlett WL. Ultraviolet radiation: sun exposure, tanning beds, and vitamin D levels. What you need to know and how to decrease the risk of skin cancer. **J Am Osteopath Assoc** 2003;103:371-5.

[64] Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. **Nutrients** 2010;2:482-95.

[65] Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. **Dermatol Ther** 2010;23:2-12.

[66] Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. **FASEB J** 2007;21:976-94.

[67] TB. F. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. . **Arch Dermatol** 1998;124:869-71.

[68] Goldman MP, Shiffman MA, SJ Mirrafati a, SM L. Simplified Facial Rejuvenation. **Springer** 2008:47-50.

[69] Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. **Nat Clin Pract Rheumatol** 2009;5:99-105.

[70] Grimes P, Nordlund JJ, Pandya AG, Taylor S, Rendon M, Ortonne JP. Increasing our understanding of pigmentary disorders. **J Am Acad Dermatol** 2006;54:S255-61.

[71] Holick MF, Smith E, Pincus S. Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxyvitamin D3. Use of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for treatment of psoriasis. **Arch Dermatol** 1987;123:1677-83a.

[72] Talakoub L, Wesley NO. Differences in perceptions of beauty and cosmetic procedures performed in ethnic patients. **Semin Cutan Med Surg** 2009;28:115-29.

[73] Pico MR, Lugo-Somolinos A, Sanchez JL, Burgos-Calderon R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. **Int J Dermatol** 1992;31:860-3.

[74] Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. **Am J Clin Nutr** 1998;67:1108-10.

[75] Masmoudi A, Ben Hmida M, Mseddi M, Meziou TJ, Walha N, Hachicha J, et al.

Cutaneous manifestations of chronic hemodialysis. Prospective study of 363 cases. **Presse Med** 2006;35:399-406.

[76] Khanna D, Singal A, Kalra OP. Comparison of cutaneous manifestations in chronic kidney disease with or without dialysis. **Postgrad Med J** 2010;86:641-7.

[77] Kenichi Tanaka YT, Jun Asai ,Fumihiko Nemoto, Yuki Kusano, Hodaka Suzuki, et al. . Skin autofluorescence is associated with renal function and cardiovascular diseases in pre-dialysis chronic kidney disease patients. . **Nephrol Dial Transplant** 2011;26:214-20.

[78] Lim HW, Gilchrest BA, Cooper KD, Bischoff-Ferrari HA, Rigel DS, Cyr WH, et al. Sunlight, tanning booths, and vitamin D. **J Am Acad Dermatol** 2005;52:868-76.

[79] Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. **Nutr J** 2010;9:65.

[80] Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. **Dermatol Ther** 2010;23:48-60.

[8]. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. **J Photochem Photobiol B** 2010;101:160-8.

[82] Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. **Am J Clin Nutr** 1995;61:638S-45S.

[83] Osterwalder U, Herzog B. Sun protection factors: world wide confusion. **Br J Dermatol** 2009;161 Suppl 3:13-24.

[84] Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. **Am J Clin Nutr** 1999;69:842-56.

[85] Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? **J Steroid Biochem Mol Biol** 2004;89-90:611-4.

[86] Biggar PH, Liangos O, Fey H, Brandenburg VM, Ketteler M. Vitamin D, chronic kidney disease and survival: a pluripotent hormone or just another bone drug? **Pediatr Nephrol** 2011;26:7-18.

[87] Iqbal SJ. Vitamin D metabolism and the clinical aspects of measuring metabolites. **Ann Clin Biochem** 1994;31 (Pt 2):109-24.

[88] Kamyar Kalantar-Zadeh aCPK. Clinical Outcomes with Active versus Nutritional Vitamin

D Compounds in Chronic Kidney Disease. **Clin J Am Soc Nephrol** 2009;4:1529-39.

[89] Querfeld U, Mak RH. Vitamin D deficiency and toxicity in chronic kidney disease: in search of the therapeutic window. **Pediatr Nephrol** 2010;25:2413-30.

[90] Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. **Altern Med Rev** 2008;13:6-20.

[91] Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. **Biochim Biophys Acta** 2011;1814:186-99.

[92] Sakaki T, Kagawa N, Yamamoto K, Inouye K. Metabolism of vitamin D3 by cytochromes P450. **Front Biosci** 2005;10:119-34.

[93] Weisman Y, Vargas A, Duckett G, Reiter E, Root AW. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in the nephrectomized pregnant rat. **Endocrinology** 1978;103:1992-6.

[94] Gray TK, Lester GE, Lorenc RS. Evidence for extra-renal 1 alpha-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy. **Science** 1979;204:1311-3.

[95] Li J, Byrne ME, Chang E, Jiang Y, Donkin SS, Buhman KK, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2008;112:122-6.

[96] Kogawa M, Anderson PH, Findlay DM, Morris HA, Atkins GJ. The metabolism of 25-(OH)vitamin D3 by osteoclasts and their precursors regulates the differentiation of osteoclasts. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2010;121:277-80.

[97] **Vitamin D. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. NHMRC [Internet]. 2005 [cited 2011 Oct 3]. Available from:** [http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf?q=publications/synopses/_files/n35.pdf]

[98] **Dietary supplement fact sheet vitamin D [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 3]. Available from:** [http://www.grc.com/health/pdf/NIH_GOV_Dietary_Supplement_Fact_Sheet.pdf]

[99] Klontz KC, Acheson DW. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication. **N Engl J**

Med 2007;357:308-9.

[100] Wootton AM. Improving the measurement of 25-hydroxyvitamin D. **Clin Biochem Rev** 2005;26:33-6.

[101] Ito H, Kinugasa E. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism and renal bone disease. **Clin Calcium** 2004;14:720-5.

[102] Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. **Clin Chem** 2006;52:1120-6.

[103] Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. **Ann Epidemiol** 2009;19:73-8.

[104] Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin d assays: influence of vitamin d binding protein concentration. **Clin Chem** 2012;58:543-8.

[105] Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. **Photochem Photobiol** 2005;81:1287-90.

[106] Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. **Mol Aspects Med** 2008;29:453-61.

[107] W0rld Health Organization. **Exposure to artificial UV radiation and skin cancer.** Lyon, France: International Agency for research on cancer (IARC); 2005.

[108] Fioletov V, Kerr JB, Fergusson A. The UV index: definition, distribution and factors affecting it. **Can J Public Health** 2010;101:I5-9.

[109] Ohnaka T. [Health effects of ultraviolet radiation]. **Ann Physiol Anthropol** 1993;12:1-10.

[110] Ultraviolet radiation related exposures: broad-spectrum ultraviolet (UV) radiation, UVA, UVB, UVC, solar radiation, and exposure to sunlamps and sunbeds. **Rep Carcinog** 2002;10:250-4.

[111] **Global Solar UV Index. A joint recommendation of: World Meteorological Organization, United Nations Environment Programme, International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICRP) [Internet].2002**

[cited 2011 Aug 8]. Available from:
[http://www.who.int/uv/publications/en/GlobalUVI.pdf]

[112] Gerbaudo M, Dionisio de Cabalier ME. Effect of UV index in the skin exposition. **Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba** 2010;67:32-9.

[113] **Thailand UV index forecast [internet]. 2011[cited 2011 Dec 12]. Available from:** [http://ozone.tmd.go.th/UV_index.htm]

[114] **Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme [Internet]. 2011[cited 2011 Nov 12]. Available from:** [http://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/en/index3.html.]

[115] Parisi AV, Wilson CA. Pre-vitamin D effective ultraviolet transmission through clothing during simulated wear. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 2005;21:303-10.

[116] Wang SQ, Kopf AW, Marx J, Bogdan A, Polsky D, Bart RS. Reduction of ultraviolet transmission through cotton T-shirt fabrics with low ultraviolet protection by various laundering methods and dyeing: clinical implications. **J Am Acad Dermatol** 2001;44:767-74.

[117] Tsiaras WG, Weinstock MA. Commentary: Ultraviolet irradiation and oral ingestion as sources of optimal vitamin D. **J Am Acad Dermatol** 2010;62:935-6.

[118] Cicarma E, Mork C, Porojnicu AC, Juzeniene A, Tam TT, Dahlback A, et al. Influence of narrowband UVB phototherapy on vitamin D and folate status. **Exp Dermatol** 2010;19:e67-72.

[119] Arca E, Tastan HB, Erbil AH, Sezer E, Koc E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. **J Dermatol** 2006;33:338-43.

[120] Takekoshi T, Asahina A, Komine M, Tamaki K. Treatment of psoriasis vulgaris with narrow-band UVB and topical Maxacalcitol. **Acta Derm Venereol** 2006;86:375-6.

[121] Schiener R, Behrens-Williams SC, Pillekamp H, Kaskel P, Peter RU, Kerscher M. Calcipotriol vs. tazarotene as combination therapy with narrowband ultraviolet B (311 nm): efficacy in patients with severe psoriasis. **Br J Dermatol** 2000;143:1275-8.

[122] Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med** 2011;155:827-38.

[123] Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. **Altern Med Rev** 2005;10:94-111.

[124] Diffey BL. Sources and measurement of ultraviolet radiation. **Methods** 2002;28:4-13.

[125] Mehta RV, Shenoi SD, Balachandran C, Pai S. Minimal erythema response (MED) to solar simulated irradiation in normal Indian skin. **Indian J Dermatol Venereol Leprol** 2004;70:277-9.

[126] Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. **Am J Clin Nutr** 2008;88:582S-6S.

[127] Gilchrest BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. **Am J Clin Nutr** 2008;88:570S-7S.

[128] Sage RJ, Lim HW. UV-based therapy and vitamin D. **Dermatol Ther** 2010;23:72-81.

[129] Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. **Bone Miner** 1990;11:267-72.

[130] Grant WB. An ecologic study of cancer mortality rates in Spain with respect to indices of solar UVB irradiance and smoking. **Int J Cancer** 2007;120:1123-8.

[131] Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? **Br J Dermatol** 2009;161 Suppl 3:54-60.

[132] A joint recommendation of: World Health Organization WMO, United Nations Environment Programme, International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNRP). Global Solar UV Index [Internet] 1995 [cited 2011 Sep 17] Available. 1995.

[133] Ulrich C, Stockfleth E. Azathioprine, UV light, and skin cancer in organ transplant patients--do we have an answer? **Nephrol Dial Transplant** 2007;22:1027-9.

[134] Tang JY, Parimi N, Wu A, Boscardin WJ, Shikany JM, Chren MM, et al. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. **Cancer Causes Control** 2010;21:387-91.

[135] Garland C, Gorham E, Mohr S, Garland F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. **Ann Epidemiol** 2009;19.

[136] Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with

narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. **J Am Acad Dermatol** 2000;42:245-53.

[137] Ritter CS, Brown AJ. Direct suppression of Pth gene expression by the vitamin D prohormones doxercalciferol and calcidiol requires the vitamin D receptor. **J Mol Endocrinol** 2011;46:63-6.

[138] Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. **Am J Clin Nutr** 2006;84:602-9.

[139] Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? **Nat Clin Pract Nephrol** 2009;5:24-33.

[140] Armas LA, Dowell S, Akhter M, Duthuluru S, Huerter C, Hollis BW, et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. **J Am Acad Dermatol** 2007;57:588-93.

[141] Armas L, Dowell S, Akhter M, Duthulurul S, Huerter C, Hollis B. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. **J Am Acad Dermatol** 2007;57:588-93.

[142] Vahavihu K, Ylianttila L, Kautiainen H, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Hasan T, et al. Narrowband ultraviolet B course improves vitamin D balance in women in winter. **Br J Dermatol** 2010;162:848-53.

[143] Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Interdependence between body surface area and ultraviolet B dose in vitamin D production: a randomized controlled trial. **Br J Dermatol** 2011;164:163-9.

[144] Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. **J Invest Dermatol** 2010;130:546-53.

[145] Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. A small suberythemal ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. **Br J Dermatol** 2012;166:430-3.

[146] Bikle DD. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. **J Bone Miner**

Res 2007;22 Suppl 2:V50-4.

[147] Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D Deficiency in Gastrointestinal Disease. **Practical Gastroenterology** 2006;52XXIX:53-72.

[148] Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, et al. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab** 2010;95:4251-7.

[149] Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. **Therap Adv Gastroenterol** 2011;4:49-62.

[150] Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. **Gastroenterology** 2001;121:1485-8.

[151] Barnes TC, Bucknall RC. Vitamin D deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)** 2004;43:393-4.

[152] 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** 2011;96:3838-45.

[153] Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. **Am J Respir Crit Care Med** 2010;181:699-704.

[154] Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. **J Clin Endocrinol Metab** 2007;92:2130-5.

[155] Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. **Anticancer Res** 2009;29:3713-20.

[156] Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, et al. Low

vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2010;121:462-6.

[157] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am J Clin Nutr** 2000;72:690-3.

[158] Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. **Obesity (Silver Spring)** 2008;16:90-5.

[159] Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Simvastatin does not affect vitamin d status, but low vitamin d levels are associated with dyslipidemia: results from a randomised, controlled trial. **Int J Endocrinol** 2010;2010:957174.

[160] Grimes DS. Statins and vitamin D : editorial to: "increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins?" by Bunyamin Yavuz et al. **Cardiovasc Drugs Ther** 2009;23:261-2.

[161] Snellman G, Melhus H, Gedeborg R, Byberg L, Berglund L, Wernroth L, et al. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. **PLoS One** 2010;5:e11555.

[162] Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, Sackrison JL, Jr., Miller AB, Parikh N, et al. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. **Clin Biochem** 2004;37:867-74.

[163] Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. **Nephrol Dial Transplant** 2007;22 Suppl 1:i4-10.

[164] Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. **J Am Soc Nephrol** 2004;15:1582-8.

[165] Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. **JAMA** 2006;296:2823-31.

[166] Parrish JA. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. **N Engl J Med** 2005;353:2712-3.

[167] Rama I, Grinyo JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. **Nat Rev Nephrol** 2010;6:511-9.

[168] Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. **Arch Dermatol** 2004;140:1079-85.

[169] Ingvar A, Smedby KE, Lindelof B, Fernberg P, Bellocco R, Tufveson G, et al. Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. **Nephrol Dial Transplant** 2010;25:2764-71.

[170] Dixon KM, Norman AW, Sequeira VB, Mohan R, Rybchyn MS, Reeve VE, et al. 1alpha,25(OH)-vitamin D and a nongenomic vitamin D analogue inhibit ultraviolet radiation-induced skin carcinogenesis. **Cancer Prev Res (Phila)** 2011;4:1485-94.

[171] Dixon KM, Deo SS, Wong G, Slater M, Norman AW, Bishop JE, et al. Skin cancer prevention: a possible role of 1,25dihydroxyvitamin D3 and its analogs. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2005;97:137-43.

[172] Ativitavas T, Jirasiritham S, Ngorsakun P, Pipatpannawong K, Mavichak V. Malignancies in renal transplant patients: 15 years experience in Thailand. **Transplant Proc** 2008;40:2403-4.

[173] Sprague SM. Mechanism of transplantation-associated bone loss. **Pediatr Nephrol** 2000;14:650-3.

[174] Sikgenc MM, Paydas S, Balal M, Demir E, Kurt C, Sertdemir Y, et al. Bone disease in renal transplantation and pleotropic effects of vitamin D therapy. **Transplant Proc** 2010;42:2518-26.

[175] Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. **Am J Med** 1998;104:459-69.

[176] De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. **J Am Soc Nephrol** 2002;13:1608-14.

[177] Ziegler R, Kasperk C. Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment.

Steroids 1998;63:344-8.

[178] Urena P, Iida-Klein A, Kong XF, Juppner H, Kronenberg HM, Abou-Samra AB, et al. Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 and OK cells. **Endocrinology** 1994;134:451-6.

[179] Yamamoto I, Potts JT, Jr., Segre GV. Glucocorticoids increase parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma cells (ROS 17/2). **J Bone Miner Res** 1988;3:707-12.

[180] Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Mellstrom D, Wennberg AM, Hulthen L, et al. UVB therapy increases 25(OH) vitamin D syntheses in postmenopausal women with psoriasis. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 2007;23:172-8.

[181] Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. **J Bone Miner Res** 1998;13:1238-42.

[182] Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Bresson C, Fournier V, Bouhaddi M, et al. No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. **Am J Kidney Dis** 1997;29:746-53.

[183] Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. **Nephrol Dial Transplant** 1998;13:436-42.

[184] Bleys J, Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Clin Nutr** 2006;84:880-7; quiz 954-5.

[185] Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. **N Engl J Med** 1996;334:1156-62.

[186] Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med** 2003;139:56-70.

[187] Mursu J, Robien K, Harnack LJ, Park K, Jacobs DR, Jr. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. **Arch Intern Med** 2011;171:1625-33.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	พญ. สมศรี อัศวินพร
วันเดือนปีเกิด	6 ธันวาคม 2519

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์	2544-2548
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี	2549-2553

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์	2548
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2553

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา