

ประสิทธิศักร์ของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

นางสาวนงลักษณ์ เพชรกระจายแสง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

EFFICACY OF SHORT-TERM VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN METABOLIC
SYNDROME PATIENTS

Miss Nongluk Phetkrajaysang

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้น
ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

โดย

นางสาวนงลักษณ์ เพชรกระจายแสง

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์สาริณีย์ กฤติยานันต์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันเอก นายแพทย์นครินทร์ ศันสนยุทธ์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพ็ชร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นารัต เกษตรทัต)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์สาริณีย์ กฤติยานันต์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันเอก นายแพทย์นครินทร์ ศันสนยุทธ์)

.....กรรมการ
(ดร.สิริพรรณ พัฒนาคดี)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.เนติ สุขสมบูรณ์)

นงลักษณ์ เพชรกระจายแสง : ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วย
กลุ่มอาการเมแทบอลิก. (EFFICACY OF SHORT-TERM VITAMIN D SUPPLEMENTATION
IN METABOLIC SYNDROME PATIENTS) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.สาริณีย์ กฤติยานันต์,
อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. พ.อ.นพ.นครินทร์ ศันสนยุทธ์, รศ.ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ,
112 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก
ในด้าน (1) ระดับของวิตามินดีในซีรัม (2) ความไวของอินซูลิน

วิธีดำเนินการวิจัย: การวิจัยเชิงทดลองแบบ randomized double - blinded, parallel design
ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่มีภาวะขาดวิตามินดี [25(OH)D น้อยกว่า 20 นาโนกรัม/
มิลลิลิตร] ที่แผนกตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือนมกราคม 2554 ถึงกันยายน
2554 ผู้ป่วยจำนวน 90 คน ถูกสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม ๆ ละ 30 คน กลุ่มที่ 1 ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/สัปดาห์ กลุ่ม
ที่ 2 ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU/สัปดาห์ กลุ่มที่ 3 ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU/สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 8
สัปดาห์

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 90 คน มี 84 คน ที่อยู่จนครบระยะเวลาการวิจัย ข้อมูล
พื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 63.65 ปี ค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีเมื่อ
เริ่มต้น เท่ากับ 15.19 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่เวลา 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่
3 มีค่าเฉลี่ยของระดับ 25(OH)D สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่ม ($p < 0.001$) คือ เพิ่มขึ้นจากเดิม 15.08 และ
14.29 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น 26.80 และ 30.03 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ และสูงขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยา
หลอก (จากเดิม 16.20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น 18.99 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)
อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ยของระดับ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้น หลังจากได้รับวิตามินดีสองในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่าง
กัน ($p = 0.053$) หลังจาก 8 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม 1, 2 และ 3 ที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วงปกติคิดเป็น
ร้อยละ 3.3, 33.3 และ 60.0 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่ทั้ง 3 กลุ่มมี
ความไวของอินซูลิน (HOMA - IR) ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.586$) อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากวิตามินดี
สองไม่แตกต่างกับยาหลอก ($p > 0.05$)

สรุปผลการวิจัย: การให้วิตามินดีสองทั้งขนาด 20,000 และ 40,000 IU/สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 8
สัปดาห์ สามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่การให้ขนาด 40,000 IU/สัปดาห์ ทำให้มี
จำนวนผู้ป่วยที่ระดับ 25(OH)D ในซีรัมอยู่ในช่วงค่าปกติได้มากกว่า ความไวของอินซูลิน (HOMA - IR) ไม่
แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม

ภาควิชา.....เภสัชกรรมปฏิบัติ.....	ลายมือชื่อ.....
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....	ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ปีการศึกษา.....2554.....	ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5276570533: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : EFFICACY / VITAMIN D SUPPLEMENTATION / METABOLIC SYNDROME

NONGLUK PHETKRAJAYSANG : EFFICACY OF SHORT-TERM VITAMIN D
SUPPLEMENTATION IN METABOLIC SYNDROME PATIENTS.

ADVISOR : ASSOC.PROF. SARINEE KRITTIYANUNT,

CO-ADVISOR : ASST.PROF.COLONEL NAKARIN SANSANAYUDH, M.D.,

ASSOC.PROF. SUPAKIT WONGWIWATTHANANUKIT, Ph.D., 112 pp.

Objectives: To study the effects of short-term vitamin D supplementation in metabolic syndrome patients in terms of: (1) serum 25(OH)D concentrations (2) insulin sensitivity.

Methods: A randomized, double-blinded, parallel study was conducted in metabolic syndrome patients with vitamin D deficiency [25(OH)D less than 20 nanogram/milliliter] at outpatient department, Phramongkutklao Hospital during January, 2011 to September, 2011. Ninety patients were randomly assigned into 3 groups, each of 30 patients: group 1 were given of 2 capsules of placebo/week, group 2 were given vitamin D₂ 20,000 IU/week, and group 3 were given vitamin D₂ 40,000 IU/week for 8 weeks.

Results: Of 90 patients enrolled, 84 patients completed the study. There was no significant difference in baseline characteristics among groups. The mean age of the patients was 63.65 years. At baseline, the mean serum 25(OH)D level of all patients was 15.19 ng/mL. At the end of the study (8 weeks), the mean serum 25(OH)D of group 2 and group 3 were significantly increased ($p < 0.001$) from 15.08 and 14.29 ng/mL to 26.80 and 30.03 ng/mL, respectively, and significantly increased ($p < 0.001$) more than the placebo group (from 16.20 to 18.99 ng/mL). However, the mean serum 25(OH)D concentrations increased in both vitamin D₂ treatment groups were not significantly different ($p = 0.053$). After 8 weeks of treatment, the number of patients achieved normal vitamin D level in group 1, 2 and 3 were 3.3, 33.3, and 60.0%, respectively, which were significantly different ($p < 0.001$). However, insulin sensitivity (HOMA-IR) among 3 groups was not different ($p = 0.586$). Adverse reactions in both vitamin D₂ treatment groups were not different from placebo group ($p > 0.05$).

Conclusions: Both 20,000 and 40,000 IU/week of vitamin D₂ supplementation for 8 weeks were able to increase serum 25(OH)D concentrations significantly. However, more patients in vitamin D₂ 40,000 IU/week treatment group achieved normal serum 25(OH)D level than those received 20,000 IU/week. Insulin sensitivity (HOMA-IR) was not significantly different in all 3 groups.

Department :.....Pharmacy Practice..... Student's Signature.....

Field of Study :.....Clinical Pharmacy..... Advisor's Signature.....

Academic Year :.....2011..... Co-advisor's Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้จากความกรุณาของรองศาสตราจารย์สาริณี กฤตยานันต์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้คำปรึกษาในการทำวิจัย และดูแลเอาใจใส่ผู้วิจัย ด้วยดีเสมอมา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันเอก นายแพทย์นครินทร์ ศันสนยุทธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้ให้คำปรึกษาและช่วยเหลือทั้งเรื่องการวางแผนโครงร่างวิทยานิพนธ์ การประสานงาน และการคัดเลือกผู้ช่วยเข้าร่วมวิจัย จนกระทั่งวิทยานิพนธ์สำเร็จด้วยความเรียบร้อย

รองศาสตราจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่เสียสละเวลาให้คำแนะนำในเรื่องการวิเคราะห์ผลการวิจัย และสถิติที่ใช้ในการวิจัย

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิจัย

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่ได้อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย และขอขอบคุณ แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ แผนกอายุรกรรม แผนกโรคหัวใจและหลอดเลือด และแผนกเวชศาสตร์ครอบครัวทุกท่านเป็นอย่างมากในการอำนวยความสะดวกและให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัย นอกจากนี้ขอขอบคุณผู้ช่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมืออย่างดีในการให้ข้อมูลและเข้าร่วมวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และพี่ชายของผู้วิจัยที่คอยดูแลและให้กำลังใจมาโดยตลอด และขอขอบคุณเพื่อนนิสิตปริญญาโททุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยในด้านต่างๆ

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณาจารย์สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิกทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทความรู้และอบรมสั่งสอนผู้วิจัยด้วยความรัก ความอบอุ่น ตลอดระยะเวลาที่ศึกษา ณ สถาบันแห่งนี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐานของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
การพิจารณาด้านจริยธรรม.....	4
นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
กลุ่มอาการเมแทบอลิก.....	6
สรีรวิทยาของวิตามินดี.....	10
การศึกษาเกี่ยวกับวิตามินดี และกลุ่มอาการเมแทบอลิก.....	17
การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน.....	21
แนวปฏิบัติทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษา และป้องกันภาวะขาดวิตามินดี.....	29
เภสัชภัณฑ์วิตามินดีที่มีจำหน่ายในประเทศไทย.....	31
ภาวะดื้อต่ออินซูลิน.....	31
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	33
ประชากร กลุ่มตัวอย่าง.....	34
เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย.....	34
เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย.....	35

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย (ต่อ)	หน้า
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	35
การจัดเตรียมอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	36
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	38
แผนภูมิสรุปขั้นตอนการวิจัย.....	40
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	41
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล.....	42
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย.....	43
4.2 ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อระดับวิตามินดี.....	51
4.3 ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อความไวของอินซูลิน.....	67
4.4 การเปรียบเทียบสถานะวิตามินดีภายหลังการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้น.....	70
4.5 การเปรียบเทียบราคายาต่อร้อยละของ25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นภายใน 8 สัปดาห์.....	72
4.6 ความปลอดภัยของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้น.....	74
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	77
สรุปผลการวิจัย.....	77
การประยุกต์ใช้ทางคลินิก.....	79
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	80
ข้อเสนอแนะของการวิจัย.....	80
รายการอ้างอิง.....	82
ภาคผนวก.....	97
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	98
ภาคผนวก ข เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	102
ภาคผนวก ค หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	109
ภาคผนวก ง แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....	110
ภาคผนวก จ ปฏิทินการรับประทานวิตามินดี.....	111
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	112

สารบัญญัตราจ

ตารางที่		หน้า
1	เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิกของหน่วยงานต่าง ๆ.....	8
2	ความแตกต่างของวิตามินดีสองและวิตามินดีสาม.....	13
3	การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน.....	21
4	ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย.....	45
5	ผลการตรวจร่างกายของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0).....	47
6	รายการยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (สัปดาห์ที่ 0).....	49
7	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0).....	50
8	ข้อมูลการตรวจร่างกายหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์.....	53
9	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์.....	58
10	ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลการตรวจร่างกายหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์.....	63
11	ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์.....	64
12	ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มหลังจากรับประทานยาครบ 8 สัปดาห์.....	71
13	จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์.....	74
14	ผลตรวจระดับเอนไซม์ตับ แคลเซียม ฟอสฟอรัส และการทำงานของไต.....	76

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	โครงสร้างของวิตามินดีสองและวิตามินดีสาม.....	11
2	เมแทบอลิซึมของวิตามินดี.....	12
3	พยาธิสรีรวิทยาของระบบหลอดเลือดและหัวใจในภาวะขาดวิตามินดี.....	16
4	แผนภูมิสรุปขั้นตอนการวิจัย.....	40
5	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยแยกตามกลุ่มยา.....	43
6	ค่าเฉลี่ยของระดับ 25(OH)D ก่อนและหลังได้รับการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วย...	60
7	ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีระหว่างกลุ่มผู้ป่วย.....	66
8	ค่า HOMA-IR เฉลี่ยก่อนและหลังได้รับการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วย.....	68
9	สัดส่วนของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจำแนกตามระดับของวิตามินดีภายหลังจาก รับประทานยาครบ 8 สัปดาห์.....	71

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

คำย่อ

1,25(OH) ₂ D	=	1,25 – Dihydroxyvitamin D
25(OH)D	=	25 – Hydroxyvitamin D
ACE	=	American College of Endocrinology
AHA	=	American Heart Association
ANOVA	=	Analysis of Variance
BMI	=	Body Mass Index
CI	=	Confidence interval
CLIA	=	Chemiluminescent immunoassay
cm	=	centimetre
EGIR	=	European Group for the study of Insulin Resistance
ESRD	=	End stage renal disease
FMD	=	Flow – mediated vasodilation
HOMA – IR	=	Homeostasis Model Assessment – insulin resistance
HOMA – IS	=	Homeostasis Model Assessment – insulin sensitivity
HR	=	Hazard ratio
hs-CRP	=	high sensitivity – C reactive protein
ICER	=	Incremental cost effectiveness ratio
IDF	=	International Diabetes Federation
IFG	=	Impaired Fasting Glucose
IL-6	=	Interleukin - 6
IL-10	=	Interleukin - 10
IU	=	International Unit
kg/m ²	=	kilogram per square meter
mcg	=	microgram
mg/dL	=	milligram per decilitre
mmHg	=	millimeter of mercury
mmol/L	=	millimole per liter

NCEP ATP III	=	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NEFA	=	nonesterified fatty acids
NFG	=	Normal Fasting Glucose
ng/mL	=	nanogram per milliliter
NHANES III	=	National Health and Nutrition Examination Survey III
NHLBI	=	National Heart Lung and Blood Institutes
nmol/L	=	nanomole per liter
OGIS	=	Oral glucose insulin sensitivity
OR	=	Odds ratio
PTH	=	parathyroid hormone
QUICKI	=	Quantitative insulin sensitivity check index
RAAS	=	Renin Angiotensin Aldosterone system
RCT	=	randomized controlled trial
TNF- α	=	Tumor necrosis factor - α
WHO	=	World Health Organization

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

กลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome) (1-3) เป็นกลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มอาการเมแทบอลิก ประกอบด้วย ภาวะดื้อต่ออินซูลินและ/หรือภาวะอ้วนลงพุง ความผิดปกติของไขมันในเลือด ความดันเลือด ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดที่เป็น prothrombotic และ proinflammatory

ความชุกของกลุ่มอาการเมแทบอลิก ขึ้นกับอายุ เชื้อชาติ และเพศ และเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัย การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบความชุกของกลุ่มอาการเมแทบอลิกตามเกณฑ์ของ NCEP ATP III ประมาณ ร้อยละ 25 ของประชากรทั้งประเทศ (4) ในประเทศสิงคโปร์พบร้อยละ 12.2 ในประชากรอายุระหว่าง 18-69 ปี แต่ถ้าใช้เกณฑ์เส้นรอบเอวของคนเอเชียตาม NCEP ATP III (≥ 90 cm หรือ 36 inches ในผู้ชาย และ ≥ 80 cm หรือ 32 inches ในผู้หญิง) ความชุกเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 17.9 และคนสิงคโปร์เชื้อสายอินเดียมีความชุกมากกว่าคนเชื้อสายมาเลย์และเชื้อสายจีนตามลำดับ (5) การศึกษาระบาดวิทยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทยจำนวน 2,252 ราย พบกลุ่มอาการเมแทบอลิก ตามเกณฑ์ของ NCEP ATP III ร้อยละ 59 (6)

ปัจจุบันมีเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิกหลายเกณฑ์ด้วยกัน เช่น WHO 1999 (7), European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) 1999 (8), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 2001 (9) American College of Endocrinology (ACE) 2002 (10) International Diabetes Federation (IDF) 2005 (11) และ Updated NCEP ATP III 2005 (12) อย่างไรก็ตามเกณฑ์ที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบันคือเกณฑ์ของ Updated NCEP ATP III (12)

วิตามินดี มีบทบาทสำคัญต่อกระดูก โดยช่วยป้องกันโรคกระดูกอ่อนในเด็ก (rickets) และโรคกระดูกน่วม (osteomalacia) ข้อมูลเชิงประจักษ์ในปัจจุบันระบุว่าวิตามินดียังมีบทบาทในโรคเรื้อรังหลายโรค เช่น โรคมะเร็ง โรคอโตอิมมูน โรคไตและโรคหลอดเลือดหัวใจ การศึกษาเชิงสังเกตพบที่มีความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีที่ต่ำกับโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคความดันเลือดสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน และโรคอ้วนลงพุง ทั้งยังเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหัวใจล้มเหลว (13, 14, 15) การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบและการวิจัยแบบอภิวเคราะห์ของการศึกษาแบบไปข้างหน้าเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจและการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งสิ้น 9

การศึกษา ระบุว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำมีความเสี่ยงต่ออุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจและการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้น 2 ถึง 5 เท่า (16) Tromso study (17) ซึ่งเป็นการศึกษาระยะยาวในประชากรทั่วไป ติดตามการตายโดยรวมและสาเหตุของการตายนานถึง 11 ปี พบว่าในผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วงต่ำสุดมีการตายโดยรวมมากกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วงสูงสุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 1.32; CI 1.07 – 1.62) ในขณะที่ผู้สูบบุหรี่ที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วงต่ำสุดก็พบการตายโดยรวมเพิ่มขึ้นในลักษณะเดียวกัน

ข้อมูลจาก NHANES III (18) พบว่า ระดับ 25(OH)D หรือ calcitriol ที่ต่ำ มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางเมแทบอลิก เช่น โรคความดันเลือดสูง โรคเบาหวาน ระดับไตรกลีเซอไรด์สูง โรคอ้วน และกลุ่มอาการเมแทบอลิก ในคนอ้วนมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคความดันเลือดสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน และการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และมีแนวโน้มที่จะขาดวิตามินดีด้วย เนื่องจากเซลล์ไขมันจับวิตามินดี นำไปสู่การกักเก็บในร่างกายน้อย แต่เอามาใช้ประโยชน์ได้น้อย และคนอ้วนไม่ชอบออกกำลังกายกลางแจ้งและชอบสวมใส่เสื้อผ้ามิดชิด ทำให้ได้รับแสงแดดน้อย และคนอ้วนยังบริโภคอาหารที่มีส่วนประกอบของวิตามินดีน้อย ดังนั้นจึงพบการขาดวิตามินดีในคนอ้วน ศุภศิลาภิ สุนทรภา และคณะ (19) ศึกษาหาความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในสตรีสูงอายุในเขตเทศบาลเมือง จังหวัดขอนแก่น ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 106 ราย พบความชุกของภาวะขาดวิตามินดีสูงถึงร้อยละ 66.3 ขณะที่ข้อมูลการศึกษาของ Young และคณะ (20) ยืนยันว่า ระดับ 25(OH)D สัมพันธ์แบบผกผันกับดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) และระดับไขมัน

วิตามินดียังมีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการหลั่งและการออกฤทธิ์ของอินซูลิน โดยพบเซลล์ตัวรับของวิตามินดี และเอนไซม์ 1- α -hydroxylase อยู่ที่ β - cells ในตับอ่อน วิตามินดีช่วยเพิ่มการออกฤทธิ์ของอินซูลินโดยกระตุ้นการแสดงออกของเซลล์ตัวรับของอินซูลิน และเพิ่มการตอบสนองของอินซูลินต่อกลูโคส ทั้งยังมีบทบาทต่อการทำงานของแคลเซียมในหลาย ๆ เนื้อเยื่อ เช่น กล้ามเนื้อลาย และเนื้อเยื่อไขมัน วิตามินดียังมีบทบาทในกระบวนการอักเสบในโรคเบาหวาน โดยลดการทำงานของ ไซโตไคน์ ที่ทำให้ β - cells แตกตายเอง (21)

The Endocrine Society (22) ได้กำหนดแนวทางเกี่ยวกับการประเมิน และป้องกันภาวะขาดวิตามินดี โดยให้คำจำกัดความของภาวะขาดวิตามินดีว่าหมายถึงมีระดับวิตามินดีรวม [25(OH)D] น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ng/mL (50 nmol/L) ระดับวิตามินดีที่เหมาะสมหมายถึงมีระดับวิตามินดีรวมอยู่ในช่วง 30 - 100 ng/mL (75 – 250 nmol/L) ขนาดวิตามินดีที่ใช้เพื่อรักษาภาวะขาดวิตามินดีแตกต่างจากขนาดที่ใช้เพื่อป้องกันภาวะขาดวิตามินดี ดังนี้ ขนาดที่ใช้เพื่อรักษาคือให้วิตามินดีสอง หรือวิตามินดีสาม 50,000 IU ทุกสัปดาห์หรือ 6,000 IU ทุกวัน เป็นระยะเวลา 8

สัปดาห์ หลังจากนั้นให้วิตามินดีสอง หรือวิตามินดีสาม ขนาด 1,500 – 2,000 IU ทุกวัน และควรติดตามระดับ 25(OH)D หลังจากให้วิตามินดีทดแทนไปแล้ว 2 เดือน ขนาดที่ใช้เพื่อป้องกันภาวะขาดวิตามินดีคือ 1,500 - 2,000 IU / วัน การเกิดพิษจากการให้วิตามินดีพบไม่บ่อย อาการที่เกิดขึ้น เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร สับสน ท้องผูก น้ำหนักลด ภาวะฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือดสูง ระดับวิตามินดีรวมที่วัดได้ไม่ควรเกินค่าปกติ คือ 100 ng/mL (250 nmol/L) หากอยู่ในช่วง 150-200 ng/mL (375-500 nmol/L) มีแนวโน้มจะเกิดพิษสูง ซึ่งในผู้ใหญ่ จะพบได้เมื่อรับประทานวิตามินดีทดแทนขนาด 50,000 IU / วัน เป็นเวลานานหลายเดือน (23)

การกำหนดปริมาณวิตามินดีอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันใช้หลักการของปริมาณวิตามินดีที่บริโภคพอเพียงในแต่ละวัน (Adequate Intake, AI) โดยไม่ต้องคำนึงถึงปริมาณแสงแดดที่ได้รับ และเนื่องจากไม่มีข้อมูลการวิจัยเกี่ยวกับผลของปริมาณการบริโภควิตามินดีต่อร่างกายในคนไทย ดังนั้น ค่า AI ของวิตามินดีสำหรับคนไทยจึงพิจารณาตามค่า AI ซึ่งเป็นข้อมูลจากผลการวิจัยของต่างประเทศเป็นสำคัญ กล่าวคือ สำหรับทารก เด็ก และผู้ใหญ่ที่อายุต่ำกว่า 50 ปี ทั้งเพศชายและเพศหญิง ค่า AI ของวิตามินดีถูกกำหนดไว้ที่ 5 mcg (200 IU) / วัน และสำหรับผู้ใหญ่ที่อายุ 51-70 ปี และตั้งแต่ 71 ปีขึ้นไป ทั้งเพศชายและเพศหญิง ค่า AI ของวิตามินดีถูกกำหนดไว้ที่ 10 mcg (400 IU) / วัน และ 15 mcg (600 IU) / วัน ตามลำดับ (24)

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ให้วิตามินดีทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ขาดวิตามินดี ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะศึกษาประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อระดับวิตามินดีและความไวของอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อศึกษา

1. ผลของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อระดับของวิตามินดี ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก
2. ผลของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อความไวของอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

3. สมมติฐานของการวิจัย

1. การให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นเพิ่มระดับวิตามินดีและความไวของอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก
2. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกไม่ต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

4. ขอบเขตของการวิจัย

ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ขาดวิตามินดี ณ แผนกผู้ป่วยอายุรกรรม แผนกโรคหัวใจและหลอดเลือด และแผนกเวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่เดือนมกราคม 2554 – กันยายน 2554

5. ข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษานี้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวนที่อาจมีผลต่อระดับวิตามินดีของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มทดลองได้ เช่น การได้รับแสงแดด การรับประทานอาหารที่มีวิตามินดี

6. การพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาระเบียบวิจัยและจริยธรรม จากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก เมื่อวันที่ 7 มกราคม 2554 (ลำดับ 109/2554)

7. นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย

7.1 ผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก ในการศึกษาี้ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าตามเกณฑ์ของ Updated NCEP ATP III (12) อย่างน้อย 3 ใน 5 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. ผู้ชาย: เส้นรอบเอว ≥ 90 cm (36 inches) ผู้หญิง: เส้นรอบเอว ≥ 80 cm (32 inches)
2. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดหลังอดอาหาร ≥ 150 mg/dL หรือได้รับยาลดไตรกลีเซอไรด์
3. ผู้ชาย: ระดับเอช-ดี-แอล คอเลสเตอรอลหลังอดอาหาร < 40 mg/dL
 ผู้หญิง: ระดับเอช-ดี-แอล คอเลสเตอรอลหลังอดอาหาร < 50 mg/dL
 หรือได้รับยาเพิ่มเอช-ดี-แอล คอเลสเตอรอล

4. ความดันเลือด $\geq 130/85$ mmHg หรือได้รับยาลดความดันเลือด

5. ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร ≥ 100 mg/dL

7.2 ภาวะขาดวิตามินดี (22) ในการศึกษาี้ หมายถึง ภาวะที่ระดับ 25(OH)D ในซีรัมหลังจากอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ng/mL หรือ 50 nmol/L

7.3 ความร่วมมือในการติดตามการรักษา (25) ในการศึกษาี้พิจารณาตามเกณฑ์ต่อไปนี้
 ความร่วมมือสูง หมายถึง ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตรงตามกำหนด ที่เวลาสิ้นสุดการศึกษา 8 สัปดาห์
 ความร่วมมือปานกลาง หมายถึง ผู้ป่วยมาพบแพทย์คลาดเคลื่อนกว่าวันที่กำหนด น้อยกว่า 1 สัปดาห์
 และความร่วมมือต่ำ หมายถึง ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์คลาดเคลื่อนกว่าวันที่กำหนด มากกว่า 1 สัปดาห์

7.4 Homeostasis Model Assessment-insulin resistance (HOMA-IR) (26) เป็นค่าที่แสดงถึงภาวะดื้อต่ออินซูลินทางอ้อม ค่า HOMA-IR ที่คำนวณได้สัมพันธ์กับวิธีการวัดความไวต่ออินซูลินโดยตรง คือ วิธี euglycemic hyperinsulinemic clamp ค่า HOMA-IR คำนวณได้จากสูตร

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Fasting plasma insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Fasting plasma glucose } (\text{mg/dL})}{405}$$

7.5 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา (27) หมายถึง การตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตรายและไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นในขนาดการใช้ยาตามปกติในมนุษย์ ไม่รวมถึงการได้รับยาเกินขนาด หรือการจงใจใช้ยาในทางที่ผิดจนเกิดอันตราย

8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลประสิทธิศักร์ และอาการไม่พึงประสงค์ ของการให้วิตามินดีทดแทน นำไปสู่การเลือกใช้วิตามินดีทดแทนได้อย่างเหมาะสมและปลอดภัย และอาจเป็นทางเลือกเสริมในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

บทที่ 2

เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในบทนี้จะกล่าวถึงเอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เรียงตามลำดับหัวข้อ ดังต่อไปนี้

1. กลุ่มอาการเมแทบอลิก
2. สรีรวิทยาของวิตามินดี
3. การศึกษาเกี่ยวกับวิตามินดี และกลุ่มอาการเมแทบอลิก
4. การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน
5. แนวทางเวชปฏิบัติทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษา และป้องกันภาวะขาดวิตามินดี
6. รูปแบบของวิตามินดีที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
7. ภาวะดื้อต่ออินซูลิน

1. กลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome)

คำจำกัดความ

กลุ่มอาการเมแทบอลิก (1-3) คือ กลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด ความผิดปกติดังกล่าวมีสาเหตุจากภาวะดื้อต่ออินซูลินและ/หรือภาวะอ้วนลงพุง ความผิดปกติดังกล่าวสามารถพบร่วมกันได้บ่อย ได้แก่ ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ระดับความดันเลือด ระดับน้ำตาล ตลอดจนปัจจัยที่เป็น prothrombotic และ proinflammatory

ปัจจุบันมีเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิกหลายเกณฑ์ด้วยกัน เช่น WHO 1999 (7), European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) 1999 (8), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 2001 (9) American College of Endocrinology (ACE) 2002 (10) International Diabetes Federation (IDF) 2005 (11) และ Updated NCEP ATP III 2005 (12) อย่างไรก็ตามเกณฑ์ที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบันคือ เกณฑ์ของ Updated NCEP ATP III (12)

เกณฑ์ของ NCEP ATP III (9) ในการวินิจฉัย metabolic syndrome จะต้องมีความผิดปกติอย่างน้อย 3 ข้อ ใน 5 ข้อต่อไปนี้ ได้แก่

1. อ้วนลงพุง (เส้นรอบเอว > 102 cm หรือ 40 inches ในผู้ชาย หรือ เส้นรอบเอว > 88 cm หรือ 35 inches ในผู้หญิง)
2. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด \geq 150 mg/dL
3. ระดับ เอช-ดี-แอล คอเลสเตอรอล \leq 40 mg/dL ในผู้ชาย หรือ \leq 50 mg/dL ในผู้หญิง

4. ความดันเลือด $\geq 130/85$ mmHg หรือรับประทานยาลดความดันเลือดอยู่
5. ระดับน้ำตาลหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ≥ 110 mg/dL

คำจำกัดความของภาวะน้ำหนักเกิน และโรคอ้วนในชาวเอเชียแตกต่างจากชาวตะวันตก เนื่องจากพบว่าดัชนีมวลกาย (BMI) ตั้งแต่ 23 kg/m^2 จะทำให้โอกาสการเกิดโรคเบาหวาน และโรคความดันเลือดสูงเพิ่มขึ้น และจะเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อดัชนีมวลกาย มีค่ามากกว่า 25 kg/m^2 ดังนั้นคำจำกัดความของภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนของชาวเอเชียจะใช้เกณฑ์ ≥ 23 และ 25 kg/m^2 ตามลำดับ และค่าเส้นรอบเอวที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจะถือเกณฑ์ ≥ 90 cm (36 inches) ในผู้ชาย หรือ ≥ 80 cm (32 inches) ในผู้หญิง ดังนั้นการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิกในชาวเอเชียจึงควรใช้ค่าดัชนีมวลกาย 25 kg/m^2 และเส้นรอบเอวควรใช้ค่า 90 cm ในผู้ชาย หรือ 80 cm ในผู้หญิง ตามลำดับ

International Diabetes Federation (11) ได้ให้เกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก ดังนี้คือ ผู้ที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มโรคดังกล่าว จะต้องมีความผิดปกติของอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมอีกอย่างน้อย 2 ข้อใน 4 ข้อ โดยคำจำกัดความของภาวะอ้วนลงพุงให้ใช้เส้นรอบเอวที่เป็นเกณฑ์ในแต่ละเชื้อชาติเป็นหลัก

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม 4 ประการดังกล่าว ประกอบด้วย

1. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ≥ 150 mg/dL
2. ระดับ เอช-ดี-แอล คอเลสเตอรอล ≤ 40 mg/dL ในผู้ชาย หรือ ≤ 50 mg/dL ในผู้หญิง
3. ความดันเลือด $\geq 130/85$ mmHg หรือรับประทานยาลดความดันเลือดอยู่
4. ระดับน้ำตาลหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ≥ 100 mg/dL

การที่มีการปรับเกณฑ์ของระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารลดลงจากเดิม ≥ 110 mg/dL เป็น ≥ 100 mg/dL เนื่องจากเกณฑ์ใหม่ในการวินิจฉัยภาวะ impaired fasting glucose prediabetes กำหนดให้ระดับน้ำตาลหลังอดอาหารมีค่า ≥ 100 mg/dL

เกณฑ์ใหม่ของ American Heart Association (AHA) ร่วมกับ National Heart Lung and Blood Institutes (NHLBI) ของประเทศสหรัฐอเมริกา (12) คล้ายกับเกณฑ์ของ International Diabetes Federation (IDF) แตกต่างกันตรงที่ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการเมแทบอลิก ไม่จำเป็นต้องมีความผิดปกติของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง แต่ต้องมีความผิดปกติอย่างน้อย 3 ข้อ ใน 5 ข้อ โดยเกณฑ์ทั้ง 5 ข้อนั้นเหมือนกับเกณฑ์ของ IDF และเกณฑ์ใหม่ของ AHA นี้ คล้ายคลึงกับเกณฑ์ของ NCEP ATP III เดิมเพียงแต่เปลี่ยนค่าเส้นรอบเอวตามแต่ละเชื้อชาติ และระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร ≥ 100 mg/dL

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิกของหน่วยงานต่าง ๆ

ผู้จัดทำ	ปัจจัยทาง anthropometric	ระดับไตรกลีเซอไรด์	ระดับเอช-ดี-แอล คอเลสเตอรอล (HDL-C)	ความดันเลือด	ภาวะดื้อต่อ อินซูลิน	อื่น ๆ
WHO 1998 ^a	สัดส่วนเอวต่อสะโพก > 0.9 ในผู้ชาย, > 0.8 ในผู้หญิง และ / หรือ ดัชนีมวลกาย > 30 kg/m ²	≥ 150 mg/dL และ/หรือ ได้รับยาลดระดับไตรกลีเซอไรด์	< 35 mg/dL ในผู้ชาย, < 39 mg/dL ในผู้หญิง และ/หรือ ได้รับยาเพิ่ม HDL-C	≥ 140 / 90 mmHg และ/หรือได้รับยาลดความดันเลือด	มีภาวะ impaired fasting glucose หรือ เป็นโรคเบาหวานชนิด 2	มีภาวะ microalbuminuria
NCEP ATP III 2001 ^b	รอบเอว > 102 cm ในผู้ชาย, > 88 cm ในผู้หญิง	≥ 150 mg/dL และ/หรือ ได้รับยาลดระดับไตรกลีเซอไรด์	< 40 mg/dL ในผู้ชาย, < 50 mg/dL ในผู้หญิง และ/หรือ ได้รับยาเพิ่ม HDL-C	≥ 130 / 85 mmHg และ/หรือได้รับยาลดความดันเลือด	FPG ≥ 110 mg/dL หรือเป็นโรคเบาหวานชนิด 2	-
IDF 2005 ^c	<u>คนเอเชีย</u> รอบเอว ≥ 90 cm ในผู้ชาย, ≥ 80 cm ในผู้หญิง	≥ 150 mg/dL และ/หรือ ได้รับยาลดระดับไตรกลีเซอไรด์	< 40 mg/dL ในผู้ชาย, < 50 mg/dL ในผู้หญิง และ/หรือ ได้รับยาเพิ่ม HDL-C	≥ 130 / 85 mmHg และ/หรือได้รับยาลดความดันเลือด	FPG ≥ 100 mg/dL หรือเป็นโรคเบาหวานชนิด 2	-
AHA 2005 ^b	<u>คนเอเชีย</u> รอบเอว ≥ 90 cm ในผู้ชาย, ≥ 80 cm ในผู้หญิง	≥ 150 mg/dL และ/หรือ ได้รับยาลดระดับไตรกลีเซอไรด์	< 40 mg/dL ในผู้ชาย, < 50 mg/dL ในผู้หญิง และ/หรือ ได้รับยาเพิ่ม HDL-C	≥ 130 / 85 mmHg และ/หรือได้รับยาลดความดันเลือด	FPG ≥ 100 mg/dL หรือเป็นโรคเบาหวานชนิด 2	-

^a กำหนดให้เกณฑ์หลักในการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก คือ ภาวะดื้อต่ออินซูลินร่วมกับอีก 2 ปัจจัย

^b เกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก คือ มี 3 ปัจจัยใน 5 ปัจจัย, ^c กำหนดให้เกณฑ์หลักในการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก คือ รอบเอว ร่วมกับอีก 2 ปัจจัย

สาเหตุของกลุ่มอาการเมแทบอลิก

สาเหตุหลักของกลุ่มอาการเมแทบอลิก มีอยู่ 2 ประการใหญ่ๆ คือ ความอ้วน และภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยเฉพาะความอ้วนบริเวณพุงเป็นสาเหตุทำให้เกิดความดันเลือดสูง ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เอช-ดี-แอล คอเลสเตอรอลในเลือดต่ำ น้ำตาลในเลือดสูงรวมทั้งการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด เนื่องจากการที่มีเซลล์ไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้น จะทำให้มีการหลั่งฮอร์โมนต่างๆ จากเซลล์ไขมันออกมาสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น เช่น nonesterified fatty acids (NEFA), cytokines และ PAI-1 เป็นผลให้เกิดความผิดปกติดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ในคนอ้วนจะพบว่า มีระดับฮอร์โมน adiponectin ในกระแสเลือดลดลง ซึ่งฮอร์โมน adiponectin ในเลือดต่ำนี้จะสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งเป็นตัวทำนายการเกิดโรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม และสาเหตุภายนอก เช่น ความอ้วน อายุที่มากขึ้น และการใช้ยาบางชนิด คนที่อ้วนลงพุงจะมีภาวะดื้อต่ออินซูลินมากกว่าคนที่อ้วนบริเวณสะโพก เนื่องจากไขมันบริเวณพุงจะสลายตัวเป็น NEFA ได้มากกว่าไขมันบริเวณสะโพก (28) NEFA ที่เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดจะยับยั้งเมแทบอลิซึมของกลูโคสที่กล้ามเนื้อ (29) และ NEFA ที่ออกมาจากไขมันบริเวณพุงจะเข้าสู่ตับโดยตรงได้มากกว่าไขมันบริเวณสะโพก

การรักษากลุ่มอาการเมแทบอลิก

การรักษากลุ่มอาการเมแทบอลิก ประกอบด้วยการแก้ไขปัจจัยที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ โรคอ้วน และภาวะดื้อต่ออินซูลิน นอกจากนี้การรักษาแต่ละปัจจัยเสี่ยงเพื่อให้ได้ตามเป้าหมายก็เป็นสิ่งที่มีความสำคัญอย่างมากเช่นกัน ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงวิถีชีวิต (lifestyle modification) จึงเป็นการรักษาหลักอันดับแรกที่ต้องปฏิบัติ (30)

หลักการรักษาโรคอ้วน หรือน้ำหนักเกินทำได้โดยเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหาร และการออกกำลังกายโดยให้ลดพลังงานจากอาหารที่รับประทาน และเพิ่มการออกกำลังกาย (31) การลดน้ำหนักที่ได้ผลมากที่สุดในระยะยาวคือ การลดพลังงานจากอาหารที่ควรได้รับประมาณวันละ 500-1,000 แคลอรี เป้าหมายที่เหมาะสมในการลดน้ำหนักคือ การลดน้ำหนักให้ได้อย่างน้อยร้อยละ 5-10 ในช่วง 6-12 เดือน การลดน้ำหนักในระยะยาวที่จะได้ผลดีนั้น ต้องมีการออกกำลังกายร่วมด้วยการลดน้ำหนักโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้ได้ น้ำหนักลดลงอย่างน้อยร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัวเริ่มต้น พบว่าทำให้ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับความดันเลือด ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลง และระดับ เอช-ดี-แอลคอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้น การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก พบว่า การลดน้ำหนัก โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดังกล่าวเป็นเวลาประมาณ 3 ปี สามารถป้องกันการเกิดโรคเบาหวานได้ (32)

การออกกำลังกาย นอกจากจะมีผลดีต่อการลดน้ำหนักตัวแล้ว ยังพบว่าลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ควรออกกำลังกายทุกวันอย่างน้อยวันละ 30 นาที ด้วยความแรงปานกลาง (moderate intensity) นอกจากนี้การออกกำลังกายในระยะเวลาดำเนินการ ครั้งละ 10-15 นาที เช่น การเดินเร็วๆ การทำงานบ้าน แต่ทำบ่อยๆ วันละหลายครั้ง ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กัน (33) ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกควรมีการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตร่วมกับการรักษาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ความดันเลือดสูง และระดับน้ำตาลในเลือดสูง (34)

2. สรีรวิทยาของวิตามินดี

วิตามินดี มีบทบาทสำคัญต่อกระดูก ช่วยป้องกันโรคกระดูกอ่อนในเด็ก (rickets) และโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ข้อมูลปัจจุบันระบุว่าวิตามินดียังมีบทบาทในโรคเรื้อรังหลายโรค เช่น โรคมะเร็ง โรคอหิวาต์ภูมิคุ้มกัน โรคไตและโรคหลอดเลือดหัวใจ การศึกษาเชิงสังเกตพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างระดับวิตามินดีที่ต่ำกับโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคความดันเลือดสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน และโรคอ้วนลงพุง ทั้งยังเกี่ยวข้องกับการเกิดอุบัติการณ์ทางโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหัวใจล้มเหลว (13, 14, 15) แต่ยังมีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกน้อยเกี่ยวกับการให้วิตามินดีทดแทน

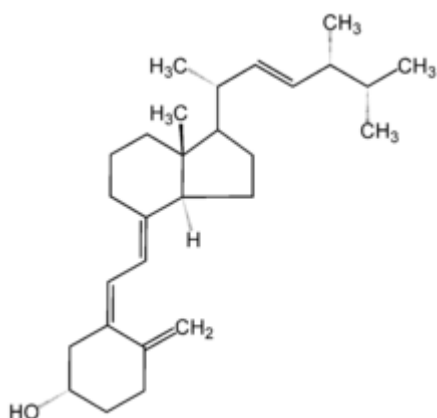
วิตามินดีเป็นวิตามินที่ละลายในไขมันที่มีความสัมพันธ์กับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (Parathyroid Hormone) วิตามินดีในรูป 1,25-dihydroxyvitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] หรือ calcitriol] ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลแคลเซียมและฟอสฟอรัสในร่างกาย เป็นที่ทราบกันดีว่าภาวะขาดวิตามินดีส่งผลต่อกระดูก โดยหากมีภาวะขาดวิตามินดีอย่างรุนแรงจะทำให้เกิดแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) และฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) ส่งผลทำให้เกิดโรคกระดูกนุ่มและกระดูกหักได้ (35) ร่างกายมนุษย์ได้รับวิตามินดี จาก 3 ทางด้วยกัน คือ จากแสงอาทิตย์จากการรับประทานอาหารที่มีวิตามินดี และจากการรับประทานวิตามินดีทดแทน วิตามินดีที่ได้รับจากแสงอาทิตย์นั้นเกิดจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต ชนิด B (ultraviolet B) เปลี่ยนสาร 7-dehydrocholesterol ในผิวหนังให้เป็นวิตามินดีสาม (vitamin D_3 ; cholecalciferol) (ดังภาพที่ 1) สำหรับวิตามินดีที่ได้จากการรับประทานอาหาร หรือจากการรับประทานวิตามินดีทดแทนนั้น มีทั้งในรูปแบบของ วิตามินดีสอง (vitamin D_2 ; ergocalciferol) (ดังภาพที่ 1) ซึ่งได้จากพืชเป็นส่วนใหญ่ หรือ วิตามินดีสาม ซึ่งได้มาจากสัตว์ วิตามินดีในรูปแบบใดก็ตาม จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้เป็น 25-Hydroxyvitamin D [$25(\text{OH})\text{D}$] (37) ซึ่งเป็นรูปที่อยู่ในร่างกายเป็นส่วนใหญ่ และแสดงถึงระดับวิตามินดีในร่างกายทั้งหมด แต่การออกฤทธิ์ต่ำ (36) การเปลี่ยนแปลงรูปแบบของ

วิตามินดีในขั้นตอนสุดท้าย จะเกิดขึ้นที่ไตได้เป็น 1,25 – Dihydroxyvitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] ซึ่งเป็นรูปของวิตามินดีที่ออกฤทธิ์

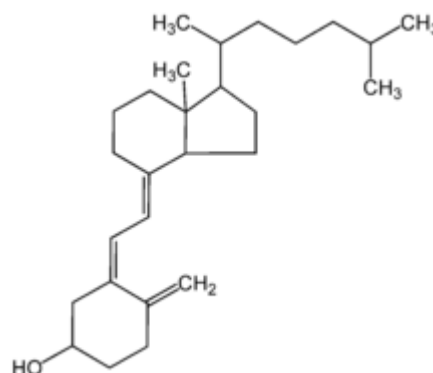
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของวิตามินดี เกิดจากการจับกันของ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ กับตัวรับของวิตามินดี (vitamin D receptor) (ดังภาพที่ 2) (13) นอกจากนี้ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ จะมีหน้าที่ในการควบคุมการดูดซึมแคลเซียมและสมดุลเกี่ยวกับกระดูกแล้ว ยังพบว่ามีผลสำคัญในการเป็นสารส่งสัญญาณ (autocrine and paracrine) ในหลายเนื้อเยื่ออีกด้วย (40)

เภสัชจลนศาสตร์ของวิตามินดี

วิตามินดีจะอยู่ในรูป $25(\text{OH})\text{D}$ เป็นส่วนใหญ่ในเลือด ค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 2 - 3 สัปดาห์ เป็นตัวที่ใช้ติดตามระดับวิตามินดีที่ดีที่สุด (43, 44) ขณะที่ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4 ชั่วโมง ดังนั้น $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ จะมีระดับต่ำกว่า $25(\text{OH})\text{D}$ เป็นพันเท่าในกระแสเลือด และถูกควบคุมโดย PTH แคลเซียม และฟอสฟอรัส ดังนั้นจึงไม่เหมาะสมในการใช้ติดตามระดับวิตามินดี อย่างไรก็ตามรูปแบบของวิตามินดี ขนาด และระยะเวลาที่ให้ที่แตกต่างกันจะส่งผลต่อระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ ที่เพิ่มขึ้นต่างกันด้วย

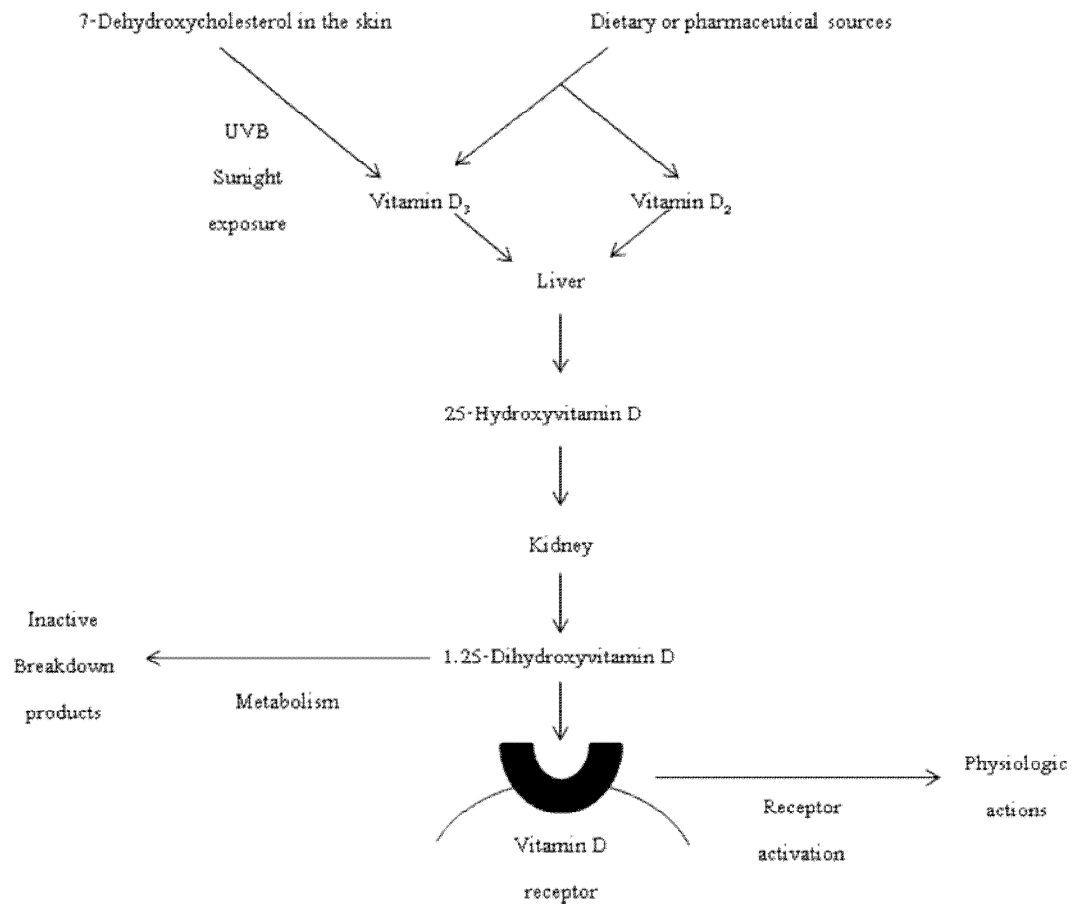


วิตามินดีสอง (Ergocalciferol)



วิตามินดีสาม (Cholecalciferol)

ภาพที่ 1 โครงสร้างของวิตามินดีสอง และ วิตามินดีสาม (41, 42)



ภาพที่ 2 เมแทบอลิซึมของวิตามินดี (13)

วิตามินดีทั้ง 2 รูปแบบ คือ วิตามินดีสอง และวิตามินดีสาม มีความแรงแตกต่างกัน ข้อมูลจากการวิจัยแบบอภิวเคราะห์ (45) พบว่า วิตามินดีสาม นั้นมีความแรงมากกว่าวิตามินดีสอง ประมาณ 3 เท่า เช่น 1 mcg ของวิตามินดีสาม มีความแรงเทียบเท่ากับวิตามินดีสอง 3 mcg ทั้งนี้ เนื่องจากวิตามินดีใน 2 รูปแบบนี้มีความแตกต่างกันทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อได้รับเข้าสู่ร่างกาย ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความแตกต่างของวิตามินดีสอง และวิตามินดีสาม

วิตามินดีสอง	วิตามินดีสาม	เอกสารอ้างอิง
ไม่สามารถสร้างได้ในมนุษย์ หรือสัตว์ เลี้ยงลูกด้วยนม	เมแทบอลิต์สร้างได้จากผิวหนัง	46
จับกับโปรตีนในพลาสมาได้น้อยกว่า วิตามินดีสาม	จับกับโปรตีนในพลาสมาได้มากกว่า วิตามินดีสอง	47
เมแทบอลิต์มีฤทธิ์น้อยกว่าวิตามินดี สาม	เมแทบอลิต์มีฤทธิ์มากกว่าวิตามินดี สอง	48
ถูกเปลี่ยนแปลงได้เฉพาะ mitochondrial 25- hydroxylase	ถูกเปลี่ยนแปลงได้ทั้ง mitochondrial และ microsomal 25-hydroxylases	49, 50
ระดับ 25(OH)D สูงขึ้นน้อยกว่าในคน สูงอายุ	ระดับ 25(OH)D สูงขึ้นเท่ากันใน วัยรุ่น และคนสูงอายุ	51, 52
มีความคงตัวน้อยกว่าวิตามินดีสาม	มีความคงตัวมากกว่าวิตามินดีสอง	53

การเกิดพิษจากการให้วิตามินดีทดแทนพบไม่บ่อย อาการพิษที่พบ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร สับสน ท้องผูกและน้ำหนักลด ภาวะพอสเฟตในเลือดสูง และแคลเซียมในเลือดสูง ส่งผลต่อการทำงานของหัวใจ ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ส่วนใหญ่จะยอมรับว่าระดับ วิตามินดีไม่ควรเกินค่าบนของค่าปกติ คือ 100 ng/mL (250 nmol/L) หากระดับวิตามินดีอยู่ในช่วง 150-200 ng/mL (375-500 nmol/L) มีแนวโน้มจะเกิดพิษสูง (23)

ไม่พบรายงานการเกิดพิษจากการได้รับวิตามินดีสอง ในขนาดสูง มีเพียงรายงาน กรณีศึกษาของผู้ป่วยหญิงอายุ 56 ปี 1 ราย ซึ่งได้รับวิตามินดีสอง ขนาด 150,000 IU ทุกวันเป็นเวลา 28 ปี ก็ไม่พบการเกิดพิษใดๆ (54) ผู้รายงานได้ให้เหตุผลว่าเนื่องจากวิตามินดีสอง มีประสิทธิภาพน้อยกว่าวิตามินดีสาม และผู้ป่วยไม่ได้รับแคลเซียมร่วมด้วย การศึกษาของ Houghton และคณะ(55) ในสัตว์ที่ได้รับวิตามินดีสอง พบว่า เมแทบอลิต์ของวิตามินดีสอง จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ต่ำ ส่งผลให้มีค่าครึ่งชีวิตสั้น และเพิ่มการขจัดออกของวิตามินดีสอง มากขึ้น นอกจากนี้พบว่าเอนไซม์ hepatic 25-hydroxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์แรกในการเปลี่ยนวิตามินดีให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ จับกับวิตามินดีสาม ได้ดีกว่าวิตามินดีสอง ถึง 5 เท่า Harrington DD และคณะ(56) รายงานว่าในม้าก็พบว่าวิตามินดีสอง เกิดพิษน้อยกว่าวิตามินดีสาม เช่นกัน

แหล่งของวิตามินดี

วิตามินดีที่ได้จากการสังเคราะห์ทางผิวหนังจะสามารถอยู่ในกระแสเลือดได้นานกว่าวิตามินดีที่ได้จากการรับประทานอาหาร 2 เท่า อาหารที่พบตามธรรมชาติส่วนใหญ่ไม่ค่อยมีวิตามินดี ปัจจุบันในประเทศอเมริกาและแคนาดา รวมไปถึงประเทศสวีเดน ฟินแลนด์ และหลายประเทศในยุโรป ได้มีการปรุงแต่งอาหารจำพวกนม ชนมปัง น้ำส้ม ซีเรียล โยเกิร์ต และชีส ด้วยวิตามินดี ทำให้ความชุกของการเกิดโรคกระดูกอ่อนในเด็กและโรคกระดูกน่วมลดลงมาก อย่างไรก็ตามยังพบว่าประชากร 1 พันล้านคนทั่วโลก ยังพบภาวะขาดวิตามินดี โดย อายุ ฤดูกาล การทำงานของตับและไต และอีกหลายปัจจัยล้วนมีผลต่อสถานะของวิตามินดีในร่างกาย ปัจจัยเสี่ยงของภาวะขาดวิตามินดี มีดังต่อไปนี้ (57-60)

- การได้รับแสงแดดไม่เพียงพอ
- มีสีผิวเข้ม
- อายุมาก
- ขาดการออกกำลังกาย
- ได้รับอาหารที่มีวิตามินดีไม่เพียงพอ
- อาศัยอยู่ในที่สูง โดยบริเวณที่อยู่ในละติจูดต่ำกว่า 33° การสร้างวิตามินดีทางผิวหนังจะเกิดขึ้นน้อยมากหรือไม่เกิดขึ้นเลย
- การใช้ผลิตภัณฑ์กันแดด
- มีการดูดซึมของระบบทางเดินอาหารที่ผิดปกติ
- ได้รับยาเร่งเมแทบอลิซึมของ 1,25(OH)₂D เช่น phenytoin, phenobarbital และ corticosteroids
- โรคไตเรื้อรัง (Chronic Kidney Disease)
- ตับทำงานบกพร่อง
- โรคอ้วน

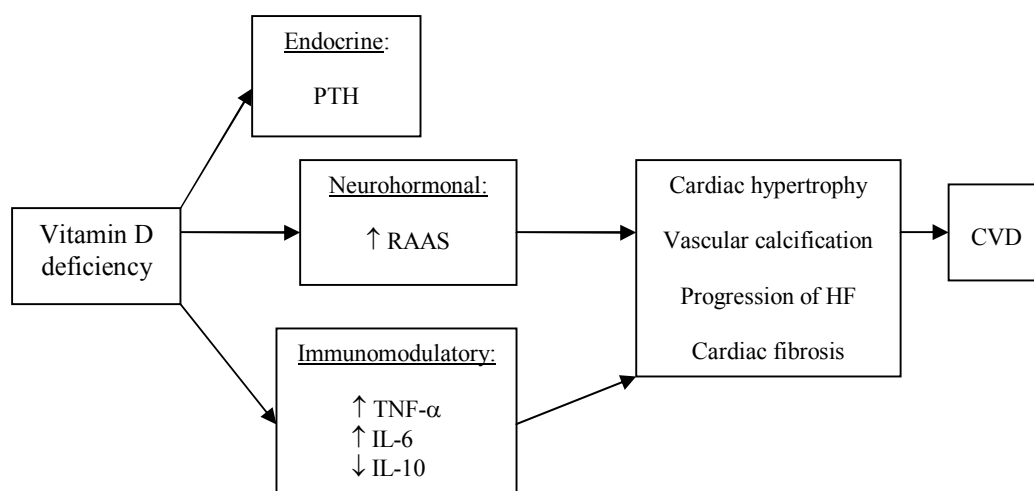
ปัจจุบัน พบว่าภาวะขาดวิตามินดีในร่างกายสัมพันธ์กับโรคเรื้อรังหลายโรค เช่น โรคกระดูกพรุน โรคมะเร็ง โรคอโตอิมมูน และโรคทางหลอดเลือดหัวใจ ความชุกของภาวะขาดวิตามินดีที่สูงขึ้น นำมาซึ่งการศึกษาในด้านความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการเมแทบอลิก และโรคทางหลอดเลือดหัวใจ ดังรายละเอียดที่จะกล่าวต่อไปนี้

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะขาดวิตามินดี กับโรคทางหลอดเลือดหัวใจ

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินดี และการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติในหนูทดลอง พบว่า ภาวะขาดวิตามินดี เกี่ยวข้องกับ ภาวะหัวใจโต (cardiac hypertrophy) การเกิดพังผืด (fibrosis) และความดันเลือดสูง นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียม พาราไทรอยด์ฮอร์โมน และระดับเรนิน (renin) ผลการศึกษายืนยันว่าวิตามินดี มีบทบาทต่อการทำงานของหัวใจทั้งผลโดยตรงของ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ต่อกลิ้ามเนื้อหัวใจ และผลโดยอ้อมที่มีต่อฮอร์โมนในเลือดและแคลเซียม (61-63)

รายงานชิ้นแรกที่พบว่า ภาวะขาดวิตามินดี อาจเกี่ยวข้องกับโรคทางหลอดเลือดหัวใจในมนุษย์ ได้มาจากผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (end – stage renal disease ; ESRD) เนื่องจากไตไม่สามารถ เปลี่ยน $25(\text{OH})\text{D}$ ให้เป็น $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ได้ ระดับ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ที่ไม่เพียงพอจึงทำให้พาราไทรอยด์ฮอร์โมน มีระดับสูงขึ้นในเลือด (64) จนเพิ่มความดันเลือดและเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ หัวใจที่บีบตัวเป็นเวลานาน ส่งผลให้เกิดหัวใจโต มีพังผืดที่หัวใจ และหัวใจล้มเหลวตามลำดับ (ภาพที่ 3) (65) การให้วิตามินดี ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ หรือ อนุพันธ์] แก่ ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) สามารถลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) (66) และการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ เนื่องจากการเพิ่มระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนทำให้การทำงานของหัวใจผิดปกติ อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนไม่ใช่สาเหตุเดียวของการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ ระดับวิตามินดียังส่งผลโดยตรงต่อการทำงานของหัวใจด้วย

ตัวรับของวิตามินดี กระจายอยู่ทั่วร่างกายในหลายๆเนื้อเยื่อ เช่น เม็ดเลือดขาว เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์ตับ และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (66) ดังนั้น วิตามินดี จึงมีบทบาทอื่นนอกเหนือจากการควบคุมสมดุลของแคลเซียม วิตามินดีในรูปแบบ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ที่จับกับตัวรับ บริเวณกล้ามเนื้อหัวใจจะควบคุมการผ่านเข้าออกของแคลเซียมเข้าไปในเซลล์ ซึ่งมีผลเปลี่ยนแปลงการบีบตัวของหัวใจ และควบคุมการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ (67, 68) การศึกษาในสัตว์ ถึงบทบาทของตัวรับของวิตามินดีต่อการทำงานของหัวใจ (69,70) พบว่า หนูที่ขาดตัวรับของวิตามินดี มีเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโตกว่าหนูปกติ และมีสัดส่วนของน้ำหนักรหัวใจต่อน้ำหนักตัวมากกว่าด้วย นอกจากนี้ยังพบภาวะหัวใจโต หัวใจมีพังผืด และคอลลาเจนลดลงในหนูที่ขาดตัวรับของวิตามินดี จึงยืนยันถึงบทบาทที่สำคัญของตัวรับของวิตามินดี ต่อสรีรวิทยาของหัวใจ



ภาพที่ 3 พยาธิสรีรวิทยาของระบบหลอดเลือดและหัวใจในภาวะขาดวิตามินดี (65)

การศึกษายังทำให้ทราบถึงผลโดยอ้อมของวิตามินดีต่อระบบ renin – angiotensin – aldosterone system (RAAS) (ภาพที่ 3) ผู้วิจัยกลุ่มหนึ่งพบว่า ในหนูที่ขาดตัวรับของวิตามินดี จะมี mRNA ของเรนิน มากกว่า 3 เท่าของปกติ และระดับของแองจิโอเทนซิน 2 (angiotensin II) เพิ่มขึ้น มากกว่า 2.5 เท่า เมื่อเทียบกับหนูปกติ (71)

นอกจากนี้ ยังพบว่า มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (ภาพที่ 3) โดยการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และการมีแคลเซียมเกาะที่ลิ้นหัวใจ (valvular calcification) และยังมีบทบาททำให้ไขมันที่เกาะบริเวณหลอดเลือดไม่คงตัว แตกได้ง่าย (72) สำหรับการสร้างไซโตไคน์ (cytokine) เกี่ยวกับการอักเสบที่เพิ่มขึ้นนำไปสู่การพัฒนาไปเป็นโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) (73) ข้อมูลจากการศึกษาในห้องทดลองพบว่า วิตามินดีมีบทบาทในการควบคุมไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและด้านการอักเสบหลายชนิด (74-76) เช่น พบว่า interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor (TNF - α) ลดลง เมื่อโมโนไซต์ (monocyte) ได้รับ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าการสร้างไซโตไคน์ Interleukin-10 (IL-10) เพิ่มขึ้น เมื่อเซลล์เดนไดรติก (dendritic cells) ได้รับ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ จากข้อมูลทั้งหมดจึงสรุปได้ว่า วิตามินดี มีบทบาทโดยตรงในการควบคุมไซโตไคน์ทางระบบภูมิคุ้มกันหลายชนิด ส่งผลโดยรวมในการลดการอักเสบ

3. การศึกษาเกี่ยวกับวิตามินดีและกลุ่มอาการเมแทบอลิก

วิตามินดีและโรคความดันเลือดสูง

ข้อมูลจากการศึกษาในห้องทดลองซึ่งพบว่าการขาดวิตามินดีสัมพันธ์กับการกระตุ้น RAAS ทำให้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับความดันเลือดในมนุษย์ (77-79) Duprez และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 25 คนที่เป็นโรคความดันเลือดสูง พบว่า ระดับ 25(OH)D มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับค่าความดันซิสโตลิก ค่าความดัน ไดแอสโตลิกและความต้านทานของหลอดเลือดที่น้อง ดังนั้นจึงความสัมพันธ์เชิงบวกกับเลือดที่ไหลไปเลี้ยงที่น้อง (77) Kristal-Boneh และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ชายที่มีระดับความดันเลือดปกติพบความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างระดับ 1,25(OH)₂D กับค่าความดันซิสโตลิก อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง 1,25(OH)₂D กับ ค่าความดันไดแอสโตลิก (78) การศึกษาโดย Scragg และคณะไม่พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยความดันเลือดสูงกับกลุ่มควบคุมมีระดับ 25(OH)D ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (79) อาจเป็นเพราะว่า ในการศึกษาที่วินิจฉัยว่าเป็นความดันเลือดสูงจากการวัดค่าความดันเลือดเพียงครั้งเดียว ดังนั้นอาจมีคนที่ความดันเลือดปกติ ถูกจัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยความดันเลือดสูงด้วย

การศึกษารูปแบบภาคตัดขวาง (cross – sectional studies) ขนาดใหญ่ที่ชื่อว่า The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (80) กระทำในชาวอเมริกัน ช่วงปี 1988 – 1994 เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับความดันเลือดกับระดับวิตามินดี (80) โดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยตอบคำถามทางสุขภาพ มีการรายงานระดับความดันเลือดที่วัดได้และเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัดระดับ 25(OH)D ผู้ป่วยทั้งสิ้น 12,644 คนที่เข้าร่วมการศึกษานี้ พบว่าความดันเลือดเฉลี่ยแปรผกผันกับระดับ 25(OH)D และยังพบความสัมพันธ์นี้หลังจากปรับอายุ เพศ เชื้อชาติ และการออกกำลังกายแล้ว แต่อีกการศึกษาหนึ่งโดย Snijder และคณะ ทำการวิจัยในกรุงอัมสเตอร์ดัม ผู้ป่วย 1,205 คน ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าความดันเลือดกับระดับ 25(OH)D (81) สาเหตุที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีกับความดันเลือดสูง อาจเป็นเพราะการศึกษานี้มีเพียง 10% ของผู้ป่วยเท่านั้นที่ขาดวิตามินดี แต่การศึกษา NHANES III มีผู้ป่วยมากกว่า 20% ที่ขาดวิตามินดี

จากการศึกษา 5 การศึกษา พบความสัมพันธ์ระหว่างความดันเลือดสูงกับการขาดวิตามินดี ใน 3 การศึกษา ถึงแม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาเชิงสังเกตเหล่านี้ขัดแย้งกัน แต่การศึกษาที่ขนาดใหญ่ที่สุด (>12,000 คน) ก็ได้แสดงว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (80)

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาถึงความเสี่ยงในการเกิดโรคความดันเลือดสูงในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินดี รูปแบบ cohort 2 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วย มากกว่า 1,800 คน (82) โดยผู้ชายมาจากการศึกษา ที่ชื่อ Health Professional's Follow – Up study (HPFS) และผู้หญิงจาก Nurses' Health Study (NHS I) ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่เป็นโรคความดันเลือดสูงมาก่อน วัดระดับ 25(OH)D และติดตามระดับความดันเลือด เป็นเวลา 4 ปี พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคความดันเลือดสูงจะเพิ่มขึ้นหากระดับ 25(OH)D น้อยกว่า 15 ng/mL เมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับ 25(OH)D มากกว่า 30 ng/mL

วิตามินดีและโรคเบาหวาน

ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และ/หรือ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เกิดจากการทำงานที่เสื่อมลงของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนทำให้การสร้างอินซูลินบกพร่องไป และความไวต่ออินซูลินที่ลดลงทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน รวมถึงการเกิดการอักเสบในร่างกาย (83, 84) ปัจจุบันพบว่าวิตามินดีอาจเกี่ยวข้องกับการหลังอินซูลิน และความไวต่ออินซูลิน (85, 86) กลไกแรก พบว่าที่เบต้าเซลล์ในตับอ่อน มีตัวรับของวิตามินดีอยู่และพบเอนไซม์ 1α -hydroxylase (87) ดังนั้นจึงมี $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ที่ตับอ่อนซึ่งช่วยสร้างและปลดปล่อยอินซูลินจากเบต้าเซลล์ได้ กลไกที่สอง คือ calbindin ซึ่งเป็น vitamin D-dependent Ca-binding protein ที่พบในตับอ่อน เป็นตัวควบคุมการสร้างอินซูลินที่สำคัญ (88, 89) โดยมีหน้าที่ควบคุมระดับความเข้มข้นของแคลเซียมในเบต้าเซลล์ กลไกอื่นๆ เช่น การอักเสบที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ส่งผลให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (90, 91) เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ที่ทำให้เบต้าเซลล์ตาย วิตามินดีจะช่วยยับยั้งไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบและการตายของเบต้าเซลล์ (92) ซึ่งจะทำให้ความไวต่ออินซูลินเพิ่มขึ้น และเบต้าเซลล์มีจำนวนมากขึ้น (93) Scragg และคณะ (94) รายงานว่า ระดับ 25(OH)D สัมพันธ์แบบผกผันกับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และการเพิ่มขึ้นของภาวะดื้อต่ออินซูลินในชาวอเมริกัน (อายุ 40-74 ปี) ค่า OR สำหรับโรคเบาหวาน เท่ากับ 0.25 (95% CI 0.11-0.60) ในชาวผิวขาวที่มีระดับ 25(OH)D ≥ 32.4 ng/mL เปรียบเทียบกับระดับ 25(OH)D ≥ 17.6 ng/mL การศึกษา รูปแบบภาคตัดขวางของ Framingham offspring study (95) ในคนที่ไม่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 808 คน พบว่าระดับ 25(OH)D (ค่าเฉลี่ย 18.9 ng/mL) สัมพันธ์อย่างผกผันกับระดับ fasting plasma glucose, insulin และค่า HOMA-IR หลังจากปรับปัจจัยต่างๆ แล้ว ผู้ที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วงสูง (25(OH)D ≥ 21.4 ng/mL) มีค่า fasting plasma glucose ต่ำกว่าคิดเป็น 1.6% (P = 0.007), fasting plasma insulin ต่ำกว่า คิดเป็น 9.8 % (P = 0.001) และ ค่า HOMA-IR ต่ำกว่า คิดเป็น 12.7 % (P < 0.001) เมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วงต่ำสุด (25(OH)D ≤ 15.4 ng/mL) สำหรับค่า HOMA-IR นั้น ลดลงเฉพาะในผู้ที่มีระดับ 25(OH)D > 32.4 ng/mL

Forouhi และคณะ (96) รายงานว่า ระดับ 25(OH)D สัมพันธ์อย่างผกผันกับความเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในช่วง 10 ปี (10-year risk of hyperglycaemia) ภาวะดีต่ออินซูลิน และการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิก การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบโดย Pittas และคณะ(97) โดยใช้ข้อมูลจาก 4 การศึกษาพบว่าค่า OR ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ 25(OH)D และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ของกลุ่มวิตามินดีสูง (25 - 38 ng/mL) เทียบกับกลุ่มวิตามินดีต่ำสุด (10 - 23 ng/mL) เท่ากับ 0.54 (95% CI 0.23-1.27) สำหรับความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างระดับ 25(OH)D กับ HbA_{1c} จะพบได้มากกว่าในคนอ้วน (98)

วิตามินดีและโรคอ้วน

มีหลายการศึกษาพบว่าความอ้วนเป็นตัวทำนายเชิงลบของระดับวิตามินดี การศึกษาระยะยาวที่ชื่อ Tromso (99) แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่าง 25(OH)D กับดัชนีมวลกายในคน 10,000 คน Hypponen & power (100) พบว่า 80% ของผู้ที่มี BMI > 30 kg/m² จะมีระดับ 25(OH)D < 30 ng/mL การศึกษาในผู้ใหญ่ (101) 243 คน (BMI 28-50 kg/m²) พบว่าระดับ 25(OH)D สัมพันธ์แบบผกผันกับน้ำหนัก (P = 0.0009), ดัชนีมวลกาย (P = 0.005) และเส้นรอบเอว (P = 0.03) การศึกษานี้ระบุว่า การลดลงของระดับ 25(OH)D 0.3 ng/mL จะเพิ่ม BMI 1 kg/m² (101) Compston และคณะ (102) อธิบายว่าการที่ระดับ 25(OH)D สัมพันธ์แบบผกผันกับมวลไขมันนั้น อาจเป็นเพราะคนอ้วนใช้เวลาในการทำกิจกรรมนอกร้านน้อยทำให้โอกาสที่จะได้รับรังสี UVB น้อย Bell และคณะ (103) เสนอว่าระบบการควบคุมวิตามินดีในคนอ้วนเปลี่ยนแปลงไปโดยมีการสร้าง 1,25(OH)₂D เพิ่มขึ้นแล้วเกิดการควบคุมย้อนกลับให้ดับสังเคราะห์ 25(OH)D ลดลง นอกจากนี้ การศึกษาในสัตว์พบว่า 1,25(OH)₂D เพิ่มการสร้างไขมัน (lipogenesis) และลดการสลายไขมัน (lipolysis) (104, 105) ดังนั้นจึงทำให้เป็นโรคอ้วนได้ อย่างไรก็ตามการสร้างวิตามินดีที่ผิวหนังไม่ได้บ่งชี้ไปคนอ้วน แต่เนื้อเยื่อไขมันจะกักเก็บวิตามินดีในรูป 25(OH)D ไว้มาก จึงทำให้มีอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดน้อย ดังนั้นคนอ้วนจึงมักจะมีระดับ 25(OH)D ต่ำ (106)

วิตามินดีและภาวะไขมันในเลือดสูง

วิตามินดีสัมพันธ์แบบผกผันกับความผิดปกติของระดับไขมัน แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังเป็นที่ขัดแย้งกันอยู่ หลายการศึกษา (107-109) ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างระดับ 25(OH)D และระดับไตรกลีเซอไรด์ Martins และคณะ (108) แสดงให้เห็นว่าในชาวอเมริกันที่มีระดับ 25(OH)D สูง (≥ 37 ng/mL) จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์ต่ำกว่าผู้ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำ (< 21 ng/mL) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ 25(OH)D กับระดับคอเลสเตอรอล

รวม ในการศึกษา การศึกษาในผู้ใหญ่สุขภาพดีที่มีภาวะทนต่อกลูโคสจำนวน 126 คน Chiu และคณะ (110) พบความสัมพันธ์เชิงผกผันระหว่าง 25(OH)D กับ คอเลสเตอรอลรวม และ แอลดีแอล คอเลสเตอรอล (ปรับอายุ เพศ เชื้อชาติ ฤดูกาล ค่าความดันซิสโตลิก และไดแอสโตลิก ดัชนีมวลกาย และสัดส่วนเอวต่อสะโพก) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ 25(OH)D กับ เอชดีแอล คอเลสเตอรอล หรือไตรกลีเซอไรด์ในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง 25(OH)D และ เอชดีแอล คอเลสเตอรอล Wang และคณะ(111) พบว่าในผู้ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำกว่า 15 ng/mL จะมีค่าคอเลสเตอรอลรวม : เอชดีแอล คอเลสเตอรอล สูงกว่าผู้ที่มีระดับ 25(OH)D สูง

วิตามินดีและการอักเสบ

โรคอ้วนทำให้เกิดการอักเสบอย่างเรื้อรังในร่างกาย ส่งผลให้เกิดความผิดปกติทางระบบเมแทบอลิก และโรคหลอดเลือดหัวใจ (112, 113) proinflammatory cytokines ประกอบด้วย IL-1, IL-6 และ TNF- α (114) ขณะที่ IL-10 เป็น anti-inflammatory (115) C-reactive protein (CRP) เป็นตัวชี้วัดอย่างหนึ่งที่นิยมใช้ และใช้กันอย่างกว้างขวางทางคลินิก ซึ่งบ่งชี้การอักเสบในร่างกาย ถูกกระตุ้นการสร้างโดย IL-6 และ TNF- α โดยไซโตไคน์การอักเสบ และ CRP สูงขึ้นในผู้ที่เป็นโรคอ้วน โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และกลุ่มอาการเมแทบอลิก (116-118) การศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 459 คน พบว่าระดับ CRP ในผู้ที่มี 25(OH)D < 20 ng/mL (119) มีค่าสูงกว่าผู้ที่มีระดับ 25(OH)D > 20 ng/mL อย่างไรก็ตามการศึกษา รูปแบบภาคตัดขวางของ the Framingham offspring study (120) (n =1381; อายุ 35-89 ปี) แสดงให้เห็นว่าระดับ 25(OH)D ไม่มีความสัมพันธ์กับการอักเสบโดยรวม ใช้ตัวชี้วัดเป็นดัชนีการอักเสบ คือ ผลรวมของไซโตไคน์การอักเสบ 14 ตัว พบว่าระดับ 25(OH)D ไม่มีความสัมพันธ์กับไซโตไคน์ใดเลยยกเว้น IL-6 (P = 0.02) ขณะที่ Peterson & Heffernan (121) แสดงให้เห็นว่าในผู้หญิงสุขภาพดีจำนวน 69 คน อายุ 25-82 ปี ระดับ 25(OH)D มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ TNF- α แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับ IL-6, IL-10 หรือ CRP

4. การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน

ชื่อผู้ศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ผลลัพธ์ปฐมภูมิ	ผลลัพธ์ทุติยภูมิ	ผลการศึกษา
Nagpal et al (122)	ผลของการให้วิตามินดีทดแทน ในช่วงสั้นต่อความไวของอินซูลิน ในผู้ชายอายุ ≥ 35 ปี และรอบ เอว ≥ 78 cm	RCT, กลุ่มทดลอง (50 คน) ได้รับ วิตามินดีสาม 120,000 IU ทุก 2 สัปดาห์ (± 2 วัน) 3 ครั้ง และกลุ่ม ควบคุมได้ยาหลอกทุก 2 สัปดาห์ (± 2 วัน) 3 ครั้ง ระยะเวลาศึกษา ทั้งสิ้น 6 สัปดาห์	OGIS Index (Oral Glucose Insulin Sensitivity)	HOMA – IR HOMA % B HOMA – 2 QUICKI lipid profile hs-CRP blood pressure	- ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่ต่างกัน ยกเว้นระดับวิตามินดีที่เริ่มต้น การศึกษาของกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสูง กว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมี นัยสำคัญ (P = 0.046) หลังการศึกษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีมีระดับ 25(OH)D สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ - การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ OGIS (Δ - OGIS) เป็นบวกในกลุ่มทดลอง และเป็นลบในกลุ่มควบคุม โดยมี นัยสำคัญทางสถิติที่ (P = 0.038) เมื่อ วิเคราะห์แบบ per-protocol แต่ไม่มี นัยสำคัญเมื่อวิเคราะห์โดย intention-to-treat (P = 0.055) สำหรับ ผลลัพธ์ทุติยภูมิ ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่าง กันอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน (ต่อ)

ชื่อผู้ศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ผลลัพธ์ปฐมภูมิ	ผลลัพธ์ทุติยภูมิ	ผลการศึกษา
Von Hurst et al (123)	ผลของวิตามินดีต่อปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มอาการเมแทบอลิกในผู้หญิงชาวเอเชียใต้ที่ติดต่ออินซูลิน (HOMA-IR \geq 1.93) และขาดวิตามินดี (25(OH) D < 50 nmol/L)	RCT, กลุ่มทดลอง (42 คน) ได้รับวิตามินดีสาม 100 μ g (4000 IU) ต่อวัน 6 เดือนและกลุ่มควบคุม (39 คน) ได้ยาหลอก 6 เดือน ติดตามผลที่ 3 เดือนและ 6 เดือน (สิ้นสุดการศึกษา)	25(OH)D HOMA 2%S HOMA 2%B HOMA 1-IR Fasting serum insulin Fasting serum glucose hs-CRP C-peptide	-	- ที่เวลา 3 เดือน และ 6 เดือน กลุ่มทดลองมีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ - HOMA1-IR ของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มทดลอง HOMA1-IR ลดลง แต่กลุ่มควบคุม ค่า HOMA1-IR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (P = 0.03) - ไม่พบความแตกต่างของ Fasting serum glucose, HOMA 2%B, C-peptide และhs-CRP ภายในกลุ่มการรักษาเดียวกันและระหว่างกลุ่ม - กลุ่มทดลอง มีค่า HOMA2%S เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (P = 0.01) ขณะที่ Fasting serum insulin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (P = 0.02)

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน (ต่อ)

ชื่อผู้ศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ผลลัพธ์ปฐมภูมิ	ผลลัพธ์ทุติยภูมิ	ผลการศึกษา
Jorde and Figenschau (124)	ผลของการให้วิตามินดีทดแทนต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุในช่วง 21-75 ปี และเป็นโรคเบาหวานมาอย่างน้อย 1 ปี	RCT, กลุ่มทดลอง (16 คน) ได้รับวิตามินดีสาม 40,000 IU / สัปดาห์ และกลุ่มควบคุม (16 คน) ได้รับยาหลอกเป็นเวลา 6 เดือน	HbA _{1c}	Blood pressure Waist – hip ratio Fasting Plasma glucose Fasting serum insulin C-peptide Fructosamine HOMA–Insulin secretion HOMA–Insulin resistance serum calcium PTH 25(OH)D Lipid profile	-การเปลี่ยนแปลงของ HbA _{1c} จากเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (delta value) พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (-0.2 ± 0.9% และ -0.2 ± 0.5%, P=0.90) กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีผลลัพธ์ทุติยภูมิไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นมีการเพิ่มขึ้นของ 25(OH)D และมีการลดลงของ serum PTH ในกลุ่มทดลองเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน (ต่อ)

ชื่อผู้ศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ผลลัพธ์ปฐมภูมิ	ผลลัพธ์ทุติยภูมิ	ผลการศึกษา
Sugden JA et al (125)	ผลของการให้วิตามินดีสองขนาดสูง ต่อหน้าที่การทำงานของหลอดเลือด ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำ (< 50 nmol/L)	RCT, กลุ่มทดลอง (17คน) ได้วิตามินดีสอง 100,000 IU ครั้งเดียว และกลุ่มควบคุม (17 คน) ได้ยาหลอก ติดตามผลที่ 8 สัปดาห์	Flow-mediated vasodilation (FMD) ที่ brachial artery ต่อการตอบสนอง hyperaemia และ sublingual glyceryl trinitrate	Glycemic Control Blood pressure Renin-angiotensin levels 25(OH)D PTH	-กลุ่มทดลองมีระดับ 25(OH)D สูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (+22.9 nmol/L vs.+7.6 nmol/L, P = 0.02) -ผู้ป่วยกลุ่มทดลอง FMD ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (2.35 vs. 0.06%, P = 0.048) -กลุ่มทดลองมีค่า office systolic blood pressure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (-7.3 vs. + 6.6 mmHg, P=0.001) -ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการควบคุมระดับน้ำตาล (HbA _{1c}) และความไวต่ออินซูลิน (HOMA-IS) อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน (ต่อ)

ชื่อผู้ศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ผลลัพธ์ปฐมภูมิ	ผลลัพธ์ทุติยภูมิ	ผลการศึกษา
Pittas AG et al (126)	ผลของการให้แคลเซียมร่วมกับวิตามินดีที่มีต่อระดับกลูโคสในเลือดและค่าบ่งชี้การอักเสบในผู้ที่สุขภาพดี อายุ ≥ 65 ปี	RCT, ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับคำแนะนำให้รับประทานอาหารตามปกติ และหลีกเลี่ยงการรับประทานแคลเซียมและวิตามินดี กลุ่มทดลองจะได้รับวิตามินดีสาม 700 IU 1 เม็ด และแคลเซียมซิเตรต 1 เม็ด ขณะที่กลุ่มควบคุมก็จะได้รับยาหลอกแยกเม็ด 2 เม็ด ลักษณะเดียวกัน ระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 3 ปี	FPG HOMA – IR C-reactive protein Interleukin-6	-	<p>- เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดพบว่ากลุ่มควบคุมมีผลลัพธ์ปฐมภูมิไม่แตกต่างกับกลุ่มทดลอง โดยมีการเปลี่ยนแปลงของ FPG (0.18 vs. 0.12 mmol/L, P=0.29) การเปลี่ยนแปลงของ HOMA-IR (0.42 vs. 0.18, P=0.08) จึงวิเคราะห์ผลกลุ่มย่อย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ Normal Fasting glucose (NFG) และ Impaired Fasting glucose (IFG)</p> <p>- พบว่ากลุ่ม IFG ที่ได้รับแคลเซียม + วิตามินดี มีการเพิ่มขึ้นของ FPG ใน 3 ปีต่อมาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (0.02 ± 0.09 vs. 0.34 ± 0.11 mmol/L, P=0.042)</p> <p>- พบว่ากลุ่ม IFG ที่ได้รับยาหลอกมีค่า HOMA-IR เพิ่มขึ้น ขณะที่กลุ่มที่ได้รับแคลเซียม + วิตามินดี ค่า HOMA-IR ไม่เปลี่ยนแปลง (0.91 ± 0.31 vs. 0.05 ± 0.19, P=0.31)</p> <p>- ไม่พบความแตกต่างของ C-reactive protein หรือ interleukin-6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองของทั้ง 2 กลุ่มย่อย</p>

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน (ต่อ)

ชื่อผู้ศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ผลลัพธ์ปฐมภูมิ	ผลลัพธ์ทุติยภูมิ	ผลการศึกษา
Jorde R et al (127)	เปรียบเทียบผลของการให้วิตามินดีขนาดสูงเทียบกับยาหลอกในผู้ที่อายุ 21-70 ปี และมี BMI 28-47 kg/m ²	ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีสาม ขนาด 20,000 IU / แคปซูล โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้ กลุ่ม 1 (DD) ได้รับวิตามินดีสาม 2 แคปซูล / สัปดาห์ กลุ่ม 2 (DP) ได้รับวิตามินดีสาม 1 แคปซูล และยาหลอก 1 แคปซูล / สัปดาห์ กลุ่ม 3 (PP) ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับแคลเซียม 500 mg ทุกวันร่วมด้วยระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 1 ปี	25(OH)D PTH serum calcium Lipid profile Blood pressure Fasting serum glucose Fasting serum insulin HbA _{1c} HOMA-IR QUICKI	-	- การให้วิตามินดีสาม 20,000 หรือ 40,000 IU / สัปดาห์เป็นเวลา 1 ปี ทำให้ระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้น 42.8 ± 22.5 nmol/L (P < 0.001) และ 79.3 ± 31.2 nmol/L (P < 0.001) ตามลำดับ แต่ไม่ได้ทำให้ความทนต่อกลูโคส ระดับความดันเลือด หรือระดับไขมันของผู้ป่วยดีขึ้น

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน (ต่อ)

ชื่อผู้ศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ผลลัพธ์ปฐมภูมิ	ผลลัพธ์ทุติยภูมิ	ผลการศึกษา
Zittermann et al (128)	ผลของการให้วิตามินดี ทดแทนต่อน้ำหนักตัวและ ปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือด หัวใจในผู้ที่อายุ 18-70 ปี ที่ มี BMI > 27 kg/m ²	RCT, กลุ่มทดลอง (100 คน) ได้รับวิตามินดีสาม รูป oil 5 หยด ต่อวันเทียบเท่ากับ 83.3 µg (3332 IU) และกลุ่ม ควบคุม (100 คน) ได้รับยา หลอก ระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 1 ปี	น้ำหนักตัว และ มวลไขมัน	ระดับ 25(OH)D ระดับแคลเซียม ฮอริโมนพาราไทรอยด์ ความดันเลือด ระดับไขมัน ไซโตไคน์การอักเสบ ระดับน้ำตาล	- การให้วิตามินดีทดแทนไม่ทำให้ให้น้ำหนักตัวลดลง อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม หลังการศึกษากลุ่ม ทดลอง มีค่าเฉลี่ย 25(OH)D และ calcitriol เพิ่มขึ้น กว่ากลุ่มควบคุม (P < 0.0001) ขณะที่กลุ่มทดลองพบ การลดลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ (-13.5% vs.+3.0% ; P < 0.001) และ TNF - α (-10.2% vs. -3.2% ; P = 0.049) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม พบการเพิ่มขึ้นของระดับ LDL-C ในกลุ่ม ทดลองด้วย (+5.4% vs. -2.5% ; P < 0.001)

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่มีการให้วิตามินดีทดแทน (ต่อ)

ชื่อผู้ศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ผลลัพธ์ปฐมภูมิ	ผลลัพธ์ทุติยภูมิ	ผลการศึกษา
Sneve M et al (129)	ผลของการให้วิตามินดีทดแทนในผู้ที่อายุ 21-70 ปี และมีน้ำหนักเกิน หรือ อ้วน (BMI 28-47 kg/m ²)	RCT, ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีสาม ขนาด 20,000 IU / แคปซูล โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้ กลุ่ม 1 (DD) ได้รับวิตามินดีสาม 2 แคปซูล / สัปดาห์ กลุ่ม 2 (DP) ได้รับวิตามินดีสาม 1 แคปซูล และยาหลอก 1 แคปซูล/ สัปดาห์ กลุ่ม 3 (PP) ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับแคลเซียม 500 mg ทุกวันร่วมด้วย ระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 1 ปี	Weight BMI Waist circumference Hip circumference Waist to hip ratio Body fat (%) Serum 25(OH)D Serum calcium Serum PTH Urinary calcium	-	- น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย รอบเอว รอบสะโพก สัดส่วนเอวต่อสะโพก เปอร์เซ็นต์ของไขมันในร่างกายของทั้ง 3 กลุ่มทดลอง ไม่แตกต่างกันจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษาถึงสิ้นสุดการศึกษา และระหว่างกลุ่มทดลอง - ระดับ 25(OH)D ของกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม ทั้ง 2 กลุ่ม สูงขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม 40,000 IU / สัปดาห์ มีระดับ 25(OH)D สูงขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม 20,000 IU / สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม 40,000 IU / สัปดาห์ และ 20,000 IU / สัปดาห์ มีระดับ PTH ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - ทั้ง 3 กลุ่มทดลอง ระดับแคลเซียมในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง

5. แนวปฏิบัติทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษา และป้องกันภาวะขาดวิตามินดี

แนวปฏิบัติของสมาคมต่อมไร้ท่อ ประเทศสหรัฐอเมริกา (130) ระบุว่าคนอเมริกันควรมีระดับวิตามินดีในเลือด 30 - 60 ng/mL และได้ให้คำจำกัดความภาวะพร่องวิตามินดีไว้ว่า หมายถึงระดับ 25(OH)D อยู่ในช่วง 21 - 29 ng/mL ภาวะขาดวิตามินดี หมายถึงระดับ 25(OH)D ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 20 ng/mL ภาวะวิตามินดีเพียงพอ หมายถึงระดับ 25(OH)D อยู่ในช่วง 30 -100 ng/mL ภาวะพร่องวิตามินดี และภาวะขาดวิตามินดีนั้นแตกต่างกันไปในแต่ละประชากร พบความชุกอยู่ในช่วง 20% ถึง 100% สาเหตุหลักของภาวะขาดวิตามินดี เป็นเพราะได้รับแสงแดดไม่เพียงพอ และมีการใช้ผลิตภัณฑ์กันแดดมากขึ้นเนื่องจากความกังวลเกี่ยวกับโรคมะเร็งผิวหนัง

เมื่อคนได้รับแสงแดดน้อยลง จึงหันมารับประทานอาหารที่เป็นแหล่งของวิตามินดีมากขึ้น เนื่องจากยังคงต้องการให้ได้รับวิตามินดีเพียงพอในแต่ละวัน อย่างไรก็ตามวิตามินดีที่ได้จากอาหารนั้นไม่เพียงพอ เพราะมีน้อยในอาหาร การดื่มนมวันละ 6 แก้ว หรือน้ำส้มวันละ 6 แก้ว ร่วมกับการรับประทานปลาแซลมอนทุกวันถึงจะได้วิตามินดีเพียงพอ (131)

สำหรับการรับประทานวิตามินดีทดแทนเพื่อป้องกันการขาดวิตามินดีและรักษาภาวะขาดวิตามินดีนั้น (130) แนะนำให้รับประทานวิตามินรวมซึ่งประกอบด้วยวิตามินดีสอง หรือวิตามินดีสาม หรือรับประทานวิตามินเดี่ยว (เฉพาะวิตามินดีสอง หรือ วิตามินดีสาม เท่านั้น)

ปริมาณวิตามินดีที่ควรได้รับในแต่ละวันสำหรับแต่ละช่วงอายุเป็นดังนี้

- (1) เด็กทารก - อายุ 1 ปี ควรได้รับวิตามินดี อย่างน้อย 400 IU
- (2) เด็ก - ผู้ใหญ่อายุ 70 ปี ควรได้รับวิตามินดี อย่างน้อย 600 IU
- (3) ผู้ใหญ่อายุมากกว่า 70 ปี ควรได้รับวิตามินดี อย่างน้อย 800 IU
- (4) หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ต้องการวิตามินดี อย่างน้อย 600 IU
- (5) เด็กหรือผู้ใหญ่ที่อ่อนแอ หรือมีการใช้ยาต้านอาการชัก กลูโคคอร์ติคอยด์ ยาต้านเชื้อรา ยาต้านไวรัสเอดส์ ต้องการวิตามินดีเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 - 3 เท่าของระดับปกติในแต่ละช่วงอายุ

อย่างไรก็ตามแนวปฏิบัติไม่ได้ระบุว่าระดับวิตามินดีที่แนะนำนี้จะทำให้กระดูกและกล้ามเนื้อแข็งแรงหรือสมบูรณ์หรือไม่ หากเป็นคนอ่อนแอจะต้องการวิตามินดีมากกว่าระดับปกติที่แนะนำ 2 - 3 เท่า ดังนั้นอาจคัดกรองภาวะขาดวิตามินดีในคนอ่อนแอเป็นพิเศษและให้การรักษา ไม่แนะนำให้คัดกรองภาวะนี้ในคนสุขภาพดี แต่ควรกระทำในผู้ที่มีโอกาสขาดวิตามินดีสูง สมาคมต่อมไร้ท่อสหรัฐอเมริกา ได้แนะนำให้ตรวจคัดกรองภาวะขาดวิตามินดีในกลุ่มคนต่อไปนี้ (132-134)

- โรคกระดูกอ่อนในเด็ก โรคกระดูกน่วม โรคกระดูกพรุน
- โรคไตเรื้อรัง โรคตับวาย
- กลุ่มอาการที่มีการดูดซึมผิดปกติ
- มีภาวะ Hyperparathyroidism
- หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ผู้สูงอายุที่มีประวัติการหกล้ม หรือกระดูกหัก
- เด็กหรือผู้ใหญ่ที่เป็นโรคอ้วน ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)
- รับประทานยบางชนิด เช่น ยาด้านอาการชัก กลูโคคอร์ติคอยด์ ยาด้านเชื้อรา ยารักษาโรคเอดส์ หรือ cholestyramine

Institute of Medicine (135) รายงานว่าชาวอเมริกันควรได้รับวิตามินดีจากอาหารในแต่ละวัน เท่ากับ 600 IU ซึ่งต่างจาก Endocrine Society (130) ที่ระบุว่าควรกำหนดตามช่วงอายุ

การรักษาภาวะขาดวิตามินดี ควรเริ่มโดยให้วิตามินดีสอง หรือวิตามินดีสาม ในขนาดสูง ดังนี้

(1) เด็กทารก - อายุ 1 ปี ควรให้วิตามินดี เพื่อรักษาภาวะขาดวิตามินดี 2,000 IU / วัน หรือ 50,000 IU / สัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์

(2) เด็กวัยรุ่น - เด็กอายุ 18 ปี ควรให้วิตามินดี เพื่อรักษาภาวะขาดวิตามินดี 2,000 IU / วัน หรือ 50,000 IU / สัปดาห์ อย่างต่ำเป็นเวลา 6 สัปดาห์ จากนั้นให้ maintenance ขนาด 600 -1,000 IU / วัน

(3) ผู้ใหญ่ควรให้วิตามินดี เพื่อรักษาภาวะขาดวิตามินดี 50,000 IU / สัปดาห์ หรือ 6,000 IU / วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ จากนั้นให้ maintenance ขนาด 1,500-2,000 IU / วัน

(4) คนอ้วน ผู้ที่มีการดูดซึมในทางเดินอาหารผิดปกติ หรือใช้ยาที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของวิตามินดี แนะนำให้ใช้วิตามินดีในขนาดสูงขึ้น (2 - 3 เท่า ; อย่างน้อย 6,000 - 10,000 IU / วัน)

(5) ผู้ที่ไตทำงานบกพร่อง แนะนำให้ตรวจวัดระดับ 25(OH)D และแคลเซียมเป็นระยะ ๆ ในช่วงการรักษาด้วยวิตามินดี เพื่อป้องกันภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

(6) ผู้ที่มีภาวะ primary hyperparathyroidism และภาวะขาดวิตามินดี ให้วิตามินดีตามความเหมาะสมโดยวัดระดับแคลเซียมในเลือดร่วมด้วย

แนะนำให้ใช้วิตามินดีเพื่อป้องกันภาวะกระดูกหักจากการหกล้มเท่านั้น (130) ไม่ควรใช้วิตามินดีปริมาณสูงกว่าปริมาณที่ควรได้รับประจำวัน เพื่อวัตถุประสงค์ในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ ป้องกันการตาย หรือเพิ่มคุณภาพชีวิต

6. เกสซ์ภัณฑ์วิตามินดีที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

วิตามินดีที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีอยู่หลายรูปแบบ ทั้งรูปแบบที่เป็นวิตามินดีอย่างเดียว ร่วมกับวิตามินชนิดอื่น ร่วมกับแคลเซียม หรือร่วมกับบิสฟอสโฟเนต มีจำหน่ายทั้งในรูปแบบวิตามินดีสอง และวิตามินดีสาม นอกจากนี้ยังแบ่งตามลักษณะการออกฤทธิ์เป็นวิตามินดีที่ต้องเปลี่ยนแปลงรูปก่อนออกฤทธิ์ (inactive form) และวิตามินดีที่พร้อมออกฤทธิ์ (active form) ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. วิตามินดีที่ต้องเปลี่ยนแปลงรูปก่อนออกฤทธิ์ (inactive form) วิตามินดีชนิดนี้ต้องถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็น 25 – Hydroxyvitamin D [25(OH)D] ซึ่งเป็นรูปที่อยู่ในร่างกายเป็นส่วนใหญ่ แต่การออกฤทธิ์ต่ำ หลังจากนั้นจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ไตได้เป็น 1,25 – Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] ซึ่งเป็นวิตามินดีรูปแบบที่ออกฤทธิ์

1.1 วิตามินดีสอง (ergocalciferol) ได้แก่ Calciferol BD[®] (ขนาด 20,000 IU)

1.2 วิตามินดีร่วมกับวิตามินหรือแร่ธาตุอื่น ซึ่งมีทั้งวิตามินดีสอง และวิตามินดีสาม ขนาดของวิตามินดีแตกต่างกันตั้งแต่ 100-1,000 IU

1.3 วิตามินดีร่วมกับแคลเซียม หรือยาบิสฟอสโฟเนต ปัจจุบันมีหลายชนิด แต่ละชนิดมีขนาดของแคลเซียมและวิตามินดีแตกต่างกัน

2. วิตามินดีที่พร้อมออกฤทธิ์ (active form) วิตามินดีรูปแบบนี้สามารถออกฤทธิ์ได้โดยจำเป็นต้องถูกเปลี่ยนแปลงที่ไต แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

2.1 Alfacalcidol (1- α -hydroxyvitamin D₃) ในกลุ่มนี้จัดเป็น vitamin D analog

ได้แก่ One-alpha[®] (0.25 และ 1 ไมโครกรัม), Bon-one[®] (0.25 และ 0.5 ไมโครกรัม), Alpha D₃[®] (0.25 และ 0.5 ไมโครกรัม)

2.2 Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) ได้แก่ Rocaltrol[®], Calcit SG[®], Meditrol SG[®], OsteoD[®], Decostriol Soft[®] โดยทุกชนิดมีขนาด 0.25 ไมโครกรัม

7. ภาวะดื้อต่ออินซูลิน

ภาวะดื้อต่ออินซูลิน หมายถึง ภาวะที่อินซูลินในร่างกายตอบสนองในการขจัดกลูโคสและยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับลดลง ภาวะดื้อต่ออินซูลินมีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และยังเกี่ยวข้องกับโรคอื่น ๆ เช่น โรคอ้วน โรคความดันเลือดสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงกลุ่มอาการเมแทบอลิก ดังนั้นปัจจุบันจึงมีความพยายามในการหาเครื่องมือเพื่อตรวจสอบความไวหรือภาวะดื้อต่ออินซูลินในมนุษย์หลายแบบ เพื่อให้มีความเหมาะสมในการนำไปใช้ ผลที่ได้ถูกต้อง และประยุกต์ใช้ทางคลินิกได้ดี

Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) เป็นค่าที่ใช้ในการติดตามความไวต่ออินซูลินทางอ้อม ซึ่งนิยมใช้มากในการวิจัย ถูกพัฒนาขึ้นในปี 1985 ค่าที่คำนวณได้สัมพันธ์กับวิธีการวัดความไวต่ออินซูลินโดยตรงด้วยวิธี euglycemic hyperinsulinemic clamp ค่า HOMA-IR นี้ แสดงถึงสมดุลกลูโคส และอินซูลินในร่างกายในสภาวะคงที่ (steady-state) ผู้ที่มีความไวต่ออินซูลินปกติ ค่า HOMA-IR จะเท่ากับ 1 ยิ่งค่า HOMA-IR มีค่าสูง แสดงถึงความไวต่ออินซูลินที่ต่ำ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาค่าที่ใช้วัดความไวของอินซูลินตัวใหม่ที่ชื่อว่า Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) โดยคำนวณจาก $QUICKI = 1 / [\log(\text{fasting insulin}) + \log(\text{fasting glucose})]$ ยิ่งค่า QUICKI มีค่าสูง แสดงถึงความไวของอินซูลินสูง

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย แบ่งเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ และอภิปรายผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

1.1 การทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เพื่อศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับวิตามินดี กลุ่มอาการเมแทบอลิก งานวิจัยที่เกี่ยวข้องที่มีผู้ศึกษามาก่อน ระเบียบวิธีวิจัย แผนการดำเนินงานและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ผล

1.2 การคัดเลือกโรงพยาบาลที่จะทำการวิจัย

การดำเนินการวิจัยนี้ได้คัดเลือกโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วย มีจำนวนผู้ป่วยเพียงพอที่เข้าร่วมการวิจัย และให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล ผู้วิจัยดำเนินการขออนุญาตเก็บข้อมูลโดยผ่านผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

1.3 ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ก. ประชากร

ผู้ป่วยนอกกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ข. กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยนอกกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา

วิธีการวัดรอบเอว

1. วัดในท่ายืน
2. วัดในขณะที่หายใจออกจนสุด
3. วางสายวัดให้ขนานกับพื้น
4. รััดกำลังดีไม่แน่นหรือหลวมเกินไป
5. ตำแหน่งของรอบเอวที่ใช้วัดนั้น อยู่ที่ส่วนบนสุดของกระดูกสะโพก

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าศึกษา

1. อายุ ≥ 20 ปี
2. ระดับ 25(OH)D ≤ 50 nmol/L (≤ 20 ng/mL)
3. ระดับแคลเซียมในเลือดปกติ (8.1-10.4 mg/dL)
4. การทำงานของตับปกติ (AST < 31 U/L และ ALT < 31 U/L)
5. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการศึกษา

1. ตั้งครรภ์
2. เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการเปลี่ยนแปลงยารักษาภายใน 3 เดือนก่อนการคัดเข้าศึกษา
3. ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน
4. รับประทานวิตามินดี วิตามินรวม แคลเซียม ยาในกลุ่ม bisphosphonates, orlistat หรือยาเร่งเมแทบอลิซึมของวิตามินดี เช่น phenytoin, phenobarbital และ corticosteroids
5. มีการดูดซึมในทางเดินอาหารผิดปกติ
6. ได้รับการบำบัดและทดแทนการทำงานของไตโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือการล้างช่องท้องด้วยน้ำยา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างคำนวณโดยอ้างอิงตามการศึกษาของ Jorde R และคณะ (127) โดยใช้โค้งของลักษณะที่ใช้ปฏิบัติการ (operating characteristic curves) (136, 137)

μ_i = ค่าเฉลี่ยของระดับ 25(OH)D ที่เปลี่ยนแปลงในแต่ละกลุ่มทดลอง เนื่องจากในประเทศไทยมีวิตามินดีจำหน่ายเฉพาะรูปแบบวิตามินดีสอง เท่านั้นซึ่งมีความแรงน้อยกว่าวิตามินดีสาม 2-3 เท่า ดังนั้นจึงต้องปรับค่า μ_i มาเป็นค่าที่เทียบเท่ากับการใช้วิตามินดีสอง โดยคูณด้วย 0.5

$$\bar{\mu} = (1/a) \sum \mu_i = (1/3) (-1.6+21.4+39.65) = 19.82$$

$$\tau_1 = \mu_1 - \bar{\mu} = (-1.6)-19.82 = (-21.42)$$

$$\tau_2 = \mu_2 - \bar{\mu} = 21.4-19.82 = 1.58$$

$$\tau_3 = \mu_3 - \bar{\mu} = 39.65-19.82 = 19.83$$

$$\sum \tau^2 = (-21.42)^2 + (1.58)^2 + (19.83)^2 = 854.58$$

$$\sigma^2 = \text{Pooled variance} = (112-1)(16.8)^2 + (104-1)(22.5)^2 + (114-1)(31.2)^2 / (112+104+114-3) = 591.65$$

สูตร $\phi^2 = n \sum \tau^2 / a \sigma^2$, กำหนด $\alpha = 0.05$ (two-sided) และ $a =$ ระดับของขนาดวิตามินดี ซึ่งมี 3 ระดับ

ค่าอิสระ (degree of freedom) ($\gamma_1 = a-1 = 2$, $\gamma_2 = a(n-1) = 3(n-1)$)

$$\phi^2 = n(854.58)/(3(591.65)) = 0.48n$$

n	ϕ^2	ϕ	a(n-1)	β	1- β
5	2.40	1.55	12	0.48	0.52
10	4.80	2.19	27	0.18	0.82
15	7.20	2.68	42	0.03	0.97
20	9.60	3.09	57	< 0.01	> 0.99

จาก OC curves (137) ทดลองใส่ตัวเลขขนาดตัวอย่าง(n) ต่าง ๆ แล้วนำไปแทนค่าใน สูตรของ ϕ^2 หาค่า ϕ และ degree of freedom: a(n-1) จากนั้นดูที่กราฟ OC Curves จะได้ค่า β เมื่อกำหนดค่า (1- β) = 0.97 ขนาดตัวอย่างจะเท่ากับ 15

จากการศึกษาของ Jorde R และคณะ (127) ที่ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย 438 คน สิ้นสุด การศึกษาเหลือ 330 คน คิดเป็น % drop-out เท่ากับ 25% อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ ประมาณ การณ์ว่า drop-out 30% ซึ่งมากกว่าการศึกษาของ Jorde R และคณะ (127) เนื่องจากการศึกษา ครั้งนี้คัดเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่มีภาวะขาดวิตามินดีเข้าร่วมการวิจัย แต่ผลการตรวจ ระดับวิตามินดี 25(OH)D ต้องใช้เวลาประมาณ 1 สัปดาห์ จึงจะทราบผล ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ให้ยา หลอกหรือวิตามินดีสองแก่ผู้ป่วยไปก่อนตามแผนการสุ่ม เมื่อได้ผลการตรวจระดับวิตามินดีแล้ว จึง โทรศัพทไปแจ้งผู้ป่วยว่าจะต้องรับประทานยาหลอกหรือวิตามินดีหรือไม่ (ถ้าผู้ป่วยไม่ได้ขาดวิตามิน ดีก็จะคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา) หากผู้ป่วยต้องรับประทานยา ผู้วิจัยจะโทรศัพทติดตาม ผลการวิจัยกับผู้ป่วยทุกสัปดาห์ ในการศึกษาครั้งนี้จึงต้องการตัวอย่างอย่างน้อย 24 คนต่อกลุ่ม จำนวน 3 กลุ่ม แบ่งโดยการสุ่มให้ได้รับยาหลอก วิตามินดีสอง ขนาด 20,000 IU / สัปดาห์ หรือ วิตามินดีสอง ขนาด 40,000 IU / สัปดาห์

1.4 การจัดเตรียมอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1.4.1 วิตามินดีสอง ชนิดแคปซูล ขนาด 20,000 IU ของบริษัทอังกฤษตรางู

Lot number N20053 จำนวน 5,000 เม็ด

1.4.2 ยาหลอกของบริษัทอังกฤษตรางู Lot number RD021110 - CC01

จำนวน 5,000 เม็ด

1.4.3 แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)

1.4.4 เอกสารชี้แจงข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข)

1.4.5 หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (consent form)

(ภาคผนวก ค)

- 1.4.6 แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm)
(ภาคผนวก ง)
- 1.4.7 ปฏิทินการรับประทานวิตามินดี (ภาคผนวก จ)
- 1.4.8 โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS for windows version 17.0 (SPSS Co.,
Ltd., Bangkok Thailand)
- 1.4.9 การตรวจวัดระดับวิตามินดีในเลือด ใช้เครื่อง LIAISON[®] ซึ่งตรวจวัด
ระดับวิตามินดีรวม 25(OH)D โดยใช้เทคนิค chemiluminescent
immunoassay (CLIA)
- 1.4.10 การตรวจวัดระดับอินซูลินในเลือด ใช้เครื่อง IMMULITE[®] โดยใช้เทคนิค
chemiluminescent immunoassay (CLIA)

การคำนวณมูลค่าของการให้วิตามินดีทดแทนต่อร้อยละของ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้น

ราคาของวิตามินดีสอง ขนาด 20,000 IU แคปซูลละ 1.50 บาท (โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า)

มูลค่าต่อ 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

$$= \text{จำนวนแคปซูลวิตามินดีสอง} \times \text{ราคาของวิตามินดีสอง}$$

$$= 8 \times 1.50 = 12 \text{ บาท}$$

มูลค่าต่อ 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

$$= \text{จำนวนแคปซูลวิตามินดีสอง} \times \text{ราคาของวิตามินดีสอง}$$

$$= 16 \times 1.50 = 24 \text{ บาท}$$

ค่าใช้จ่ายต่อระดับ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

$$= \frac{\text{มูลค่าต่อ 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์}}{\text{ร้อยละการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์}}$$

ค่าใช้จ่ายต่อระดับ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

$$= \frac{\text{มูลค่าต่อ 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์}}{\text{ร้อยละการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์}}$$

ค่าความแตกต่างของมูลค่าต่อ 2 เดือนระหว่าง 2 กลุ่มการรักษา เท่ากับ $24 - 12 = 12$ บาท หากการได้รับวิตามินดีสอง ขนาด 20,000 IU และ 40,000 IU / สัปดาห์ เพิ่มระดับ 25(OH)D ได้ ร้อยละ X และ Y ตามลำดับ

The incremental cost effectiveness ratio (ICER) คำนวณโดย
$$= \frac{(24 - 12) \text{ บาท}}{(Y - X)}$$

หมายถึง การทำให้ระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้น ร้อยละ 1 ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ต้องเสียค่าใช้จ่ายมากกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ เท่ากับ $\frac{(24 - 12) \text{ บาท}}{(Y - X)}$

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลอง (experimental design) แบบสุ่ม มีการปิดบังสองทาง (prospective randomized double-blind placebo controlled trial) โดยใช้การสุ่มแบบบล็อก เพื่อแบ่งผู้ป่วยให้ได้รับการรักษา 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

กลุ่มที่ 1 ได้รับวิตามินดีสอง (แคปซูลละ 20,000 IU) จำนวน 2 แคปซูล

กลุ่มที่ 2 ได้รับวิตามินดีสอง (แคปซูลละ 20,000 IU) จำนวน 1 แคปซูล และยาหลอก 1 แคปซูล

กลุ่มที่ 3 ยาหลอก 2 แคปซูล

โดยให้ทุกกลุ่มรับประทานยาครั้งละ 2 แคปซูล สัปดาห์ละ 1 ครั้งในวันเดียวกันของแต่ละ สัปดาห์ จนครบ 8 สัปดาห์

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. ผู้ป่วยนอกที่มารับการรักษาที่ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่เข้าเกณฑ์กลุ่มอาการ เมแทบอลิกที่มีอายุ ≥ 20 ปี และไม่เข้าตามเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา จะได้รับการคัดกรองเข้า การวิจัยเบื้องต้น

2. ผู้วิจัยอธิบายรายละเอียดของโครงการและตอบข้อซักถามของผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรอง เบื้องต้น และมีความประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัย หลังจากนั้นจึงให้ผู้ป่วยลงนามในใบยินยอม เข้าร่วมวิจัย

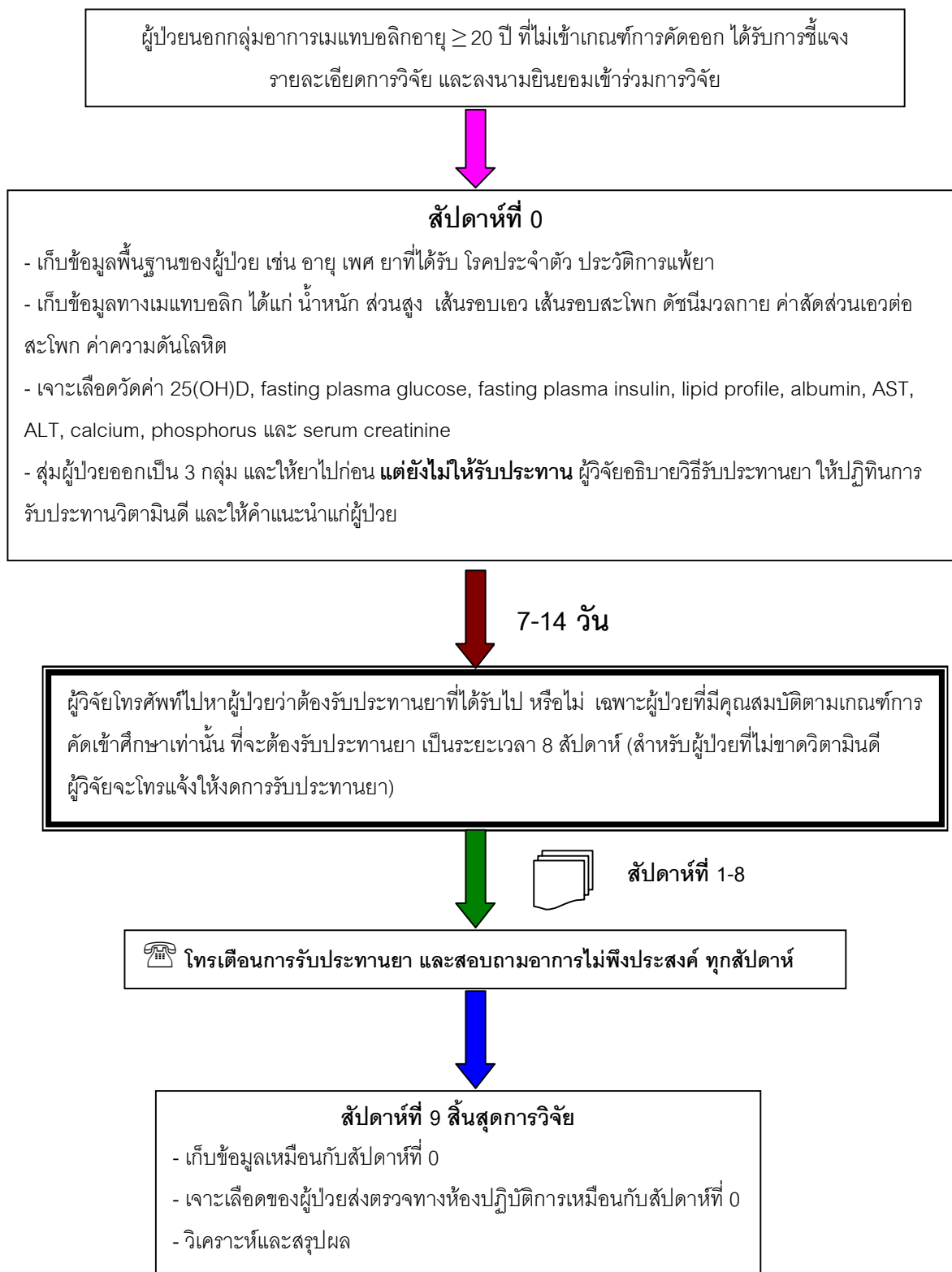
3. ผู้วิจัยเก็บข้อมูลพื้นฐานต่าง ๆ ของผู้ป่วย หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับใบสั่งเจาะเลือด เพื่อตรวจระดับวิตามินดี [25(OH)D] และค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ (fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, lipid profile, albumin, AST, ALT, calcium, phosphorus และ serum creatinine) ก่อนมาพบแพทย์ตามนัดครั้งถัดไป (การนัดผู้ป่วยแต่ละครั้งห่างกันประมาณ 2 เดือน) ผลตรวจที่ได้จะนับเป็นสัปดาห์ที่ 0 ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น (baseline)

4. ที่สัปดาห์ที่ 0 ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูล ส่วนสูง น้ำหนัก รอบเอว รอบสะโพก เป็นค่าเริ่มต้นไว้ เนื่องจากการตรวจระดับวิตามินดี (25(OH)D) ในเลือดจะได้ผลออกมาช้ากว่าผลตรวจอย่างอื่น คือ ได้ผลหลังจากการเจาะเลือดประมาณ 1 - 2 สัปดาห์ ซึ่งภาวะขาดวิตามินดีเป็นเกณฑ์หนึ่งของเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าศึกษา ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับวิตามินดีทดแทนในเวลาใกล้เคียงกับผลการตรวจเลือดมากที่สุด ผู้วิจัยจะสุ่มให้ผู้ป่วยรับยาอย่างใดอย่างหนึ่งใน 3 กลุ่มการรักษา ตามแผนการสุ่มแบบบล็อกไปก่อน โดยผู้วิจัยจะอธิบายวิธีรับประทานยา พร้อมทั้งให้ปฏิทินการรับประทานวิตามินดีและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย แต่ยังไม่ให้รับประทานจนกว่าผู้วิจัยจะโทรศัพท์ติดต่อไป เมื่อได้ผลของ 25(OH)D แล้ว และผู้ป่วยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้าศึกษา ผู้วิจัยจึงจะโทรศัพท์ไปหาผู้ป่วยว่าต้องรับประทานยาที่ได้รับไปเมื่อสัปดาห์ที่ 0 หรือไม่

5. ผู้ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้าจะต้องรับประทานยาตามที่ผู้วิจัยแนะนำคือครั้งละ 2 แคปซูล สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในแต่ละสัปดาห์ผู้วิจัยจะโทรศัพท์ไปเตือนผู้ป่วย 1 วันก่อนถึงวันรับประทานยา และในตอนเย็นของวันที่ต้องรับประทานยาเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ลืมรับประทานยา และสอบถามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในระหว่างนี้จะบอกให้ผู้ป่วยหยุดยาและมาพบแพทย์ และคัดผู้ป่วยออกจากการวิจัยทันที

6. ในสัปดาห์ที่ 9 เมื่อสิ้นสุดการศึกษา (ภายหลังการรับประทานยาสัปดาห์ที่ 8 หนึ่งสัปดาห์) ผู้ป่วยจะต้องเจาะเลือดเพื่อตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการเหมือนสัปดาห์ที่ 0 และวัดส่วนสูง น้ำหนัก รอบเอว รอบสะโพก อีกครั้ง

7. เมื่อรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยได้จนครบ จึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย แผนภูมิสรุปขั้นตอนการวิจัย แสดงดังภาพที่ 4



ภาพที่ 4 แผนภูมิสรุปขั้นตอนการวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ และสรุปผล

3.1 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดจะถูกวิเคราะห์แบบเจตนาปฏิบัติ (intention to treat) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS for window version 17.0 (SPSS Co., Ltd., Bangkok Thailand) ใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมานในการวิเคราะห์ข้อมูล การทดสอบสมมติฐานกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 (two-sided) และพลังการทดสอบกำหนดไว้ที่ 0.90

1) ใช้สถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละและความถี่) ในการแจกแจงข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย รวมถึงข้อมูลประสิทธิศักร์ ได้แก่ HOMA-IR, fasting plasma insulin, fasting plasma glucose, 25(OH)D และข้อมูลด้านความปลอดภัย

2) สถิติเชิงอนุมาน

2.1) ใช้สถิติ Chi-Square Test หรือ Fisher's Exact Test ในการเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัว อาชีพ

2.2) ใช้วิธีทดสอบ one-way ANOVA ในการเปรียบเทียบความแตกต่างข้อมูลเชิงปริมาณจากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาซึ่งมี 3 กลุ่ม วิเคราะห์ความแปรปรวนด้วยค่าสถิติ F หากพบความแตกต่างกันของค่าเฉลี่ยอย่างน้อย 1 คู่ จะใช้การทดสอบ Tukey's Honestly Significant Difference ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเป็นคู่ ๆ ทุกคู่

3.2 ทำการวิเคราะห์ และประเมินผล

- 1) วิเคราะห์ลักษณะทั่วไปของแต่ละกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย
- 2) ประเมินประสิทธิศักร์ของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อระดับวิตามินดีและความไวของอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก ในการวิจัยครั้งนี้ ตัววัดผลหลัก (primary outcome) คือ ค่า 25(OH)D และHOMA-IR
- 3) ประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยใช้ Naranjo's algorithm (138)
- 4) หามูลค่าของวิตามินดีทดแทนต่อร้อยละของ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้น

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

บทที่ 4

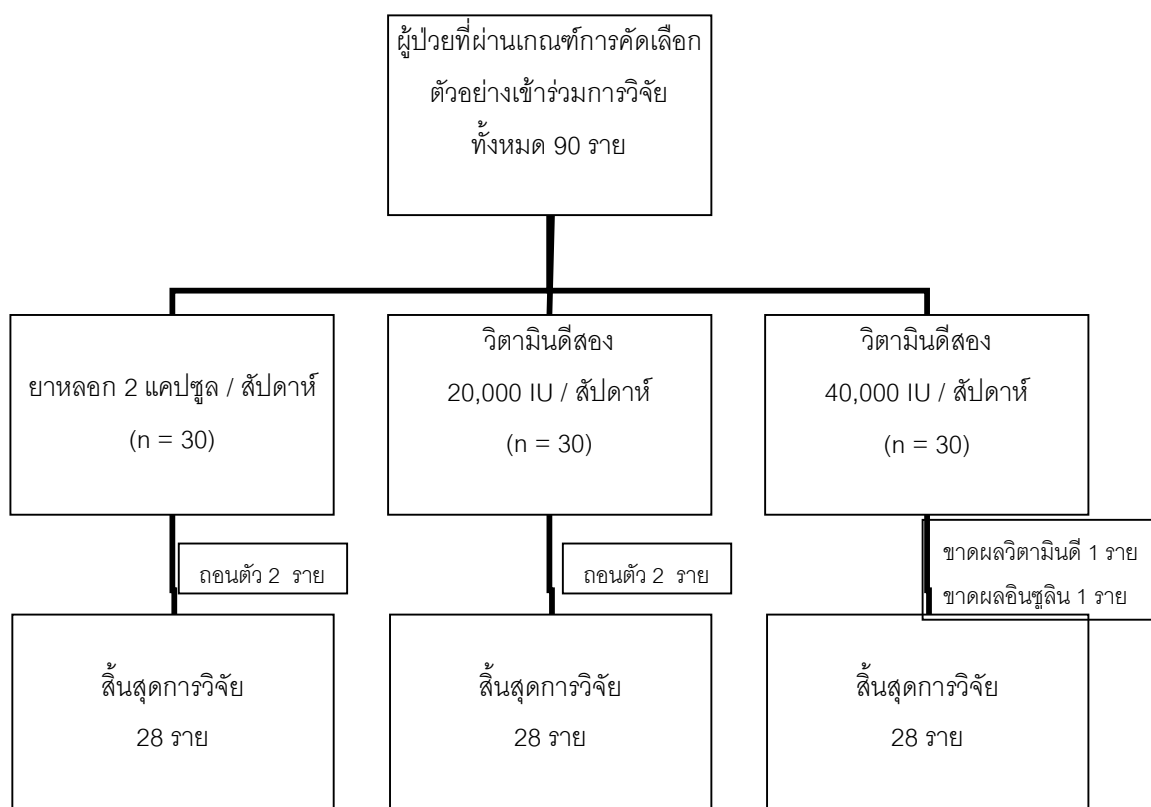
ผลการวิจัย และการอภิปรายผล

ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น 6 หัวข้อ ดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย
2. ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อระดับวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์
3. ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อความไวของอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์
4. การเปรียบเทียบสถานะวิตามินดีภายหลังการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้น ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์
5. การเปรียบเทียบราคาอย่างต่อเนื่องของ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นภายใน 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์
6. ความปลอดภัยของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย

จากผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก 300 ราย มีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ทั้งหมด 90 ราย ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยาตามกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง ดังนี้ กลุ่มที่ (1) ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ กลุ่มที่ (2) ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และกลุ่มที่ (3) ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ จำนวนกลุ่มละ 30 ราย จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจนครบ 8 สัปดาห์ มีทั้งหมด 84 ราย (drop out = 6.66%) โดยผู้ป่วย 6 ราย ที่ถอนตัวออกจากการศึกษา เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ 2 ราย เช่นเดียวกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ ที่มีผู้ป่วย 2 ราย ขอลงตัวจากการวิจัย เนื่องจากไม่สะดวกในการมาติดตามการรักษาที่สัปดาห์ที่ 9 ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ มีผู้ป่วย 2 ราย ที่ต้องคัดออกจากการวิจัย เนื่องจากตัวอย่างเลือดที่จะนำมาวิเคราะห์ระดับวิตามินดีที่สัปดาห์ที่ 9 สูญหายไป 1 ราย และตัวอย่างเลือดที่จะนำมาวิเคราะห์อินซูลินสูญหายไปอีก 1 ราย ดังแสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยแยกตามกลุ่มยา

ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัยในทั้ง 3 กลุ่ม มีลักษณะไม่แตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 4 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยเป็นเพศชาย และเพศหญิง คิดเป็นร้อยละ 51.1 และ 48.9 ตามลำดับ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดคือ 63.65 ± 11.69 ปี (ช่วงอายุ 36 - 89 ปี) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย อยู่ในวัยสูงอายุเป็นส่วนมาก เนื่องจากการศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก ซึ่งเป็นภาวะที่ประกอบด้วยความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ระดับความดันเลือด ระดับน้ำตาล และภาวะอ้วนลงพุงซึ่งพบได้บ่อยในคนสูงอายุเนื่องจากมีเมแทบอลิซึมที่ผิดปกติ

เมื่อจำแนกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย โดยใช้ค่าดัชนีมวลกาย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้ง 3 กลุ่มจัดอยู่ในเกณฑ์อ้วน ($BMI \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$) จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่จัดอยู่ในเกณฑ์อ้วน คิดเป็นร้อยละ 70 ซึ่งสอดคล้องกับกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่มักพบภาวะอ้วนลงพุงร่วมด้วย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับราชการ คือ ร้อยละ 41.1 แบ่งเป็นข้าราชการ ร้อยละ 27.8 และข้าราชการบำนาญ ร้อยละ 13.3 รองลงมาคือ พ่อบ้าน/แม่บ้าน ร้อยละ 26.7 สำหรับสิทธิการรักษานั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลโดยใช้สิทธิข้าราชการจ่ายตรงกรมบัญชีกลาง คิดเป็นร้อยละ 65.6 รองลงมาคือสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า (บัตรทอง 30 บาท) ร้อยละ 24.4 เนื่องจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเป็นโรงพยาบาลทหาร ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงเป็นข้าราชการทหาร และครอบครัวซึ่งมีสิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลจากต้นสังกัดได้

ผู้ป่วย 15 ราย มีประวัติแพ้ยาที่ระบุไว้ในเวชระเบียน โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ มีประวัติแพ้ยาจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 13.3) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ มีประวัติแพ้ยา จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 16.7) และ ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ มีประวัติแพ้ยา จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 20.0) โดยยาที่ผู้ป่วยแพ้ประกอบด้วย ยาด้านจุลชีพ (กลุ่มซัลฟาและเพนนิซิลลิน) ยาต้านการชัก (phenytoin) ยาทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ (enalapril, aspirin, amlodipine, atorvastatin)

เมื่อจำแนกตามประวัติการเจ็บป่วย พบภาวะไขมันในเลือดสูงมากที่สุด คือ 68 คน (ร้อยละ 75.6) รองลงมาคือโรคความดันเลือดสูง 66 คน (ร้อยละ 73.3) โรคเบาหวาน 43 คน (ร้อยละ 47.8) และโรคหลอดเลือดหัวใจ 30 คน (ร้อยละ 33.3) โดยผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคประจำตัวดังกล่าวไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$)

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				χ^2	p value
	(1) PP (N=30)	(2) D ₂ P (N=30)	(3) D ₂ D ₂ (N=30)	รวม (N=90)		
<u>เพศ</u>						
-ชาย	15 (50%)	15 (50%)	16(53.3%)	46(51.1%)	0.668	0.716 ^a
-หญิง	15 (50%)	15 (50%)	14(46.7%)	44(48.9%)		
<u>อายุ (ปี)</u>						
-Mean	65.07	63.61	62.29	63.65	0.392	0.677 ^c
-Standard deviation	(11.31)	(13.25)	(10.63)	(11.69)		
-Range	43 - 84	36 - 89	42 - 82	36 - 89		
<u>ดัชนีมวลกาย</u>					4.045	0.743 ^b
- < 18.5 (ต่ำกว่าเกณฑ์)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)		
- 18.5-22.9 (เหมาะสม)	3 (10.0)	5 (16.7)	2 (6.7)	10 (11.1)		
- 23.0-24.9(น้ำหนักเกิน)	6 (20.0)	4 (13.3)	6 (20.0)	16 (17.8)		
- ≥ 25.0 (อ้วน)	20 (66.7)	21 (70.0)	22 (73.3)	63 (70.0)		
<u>อาชีพ</u>					11.140	0.501 ^b
- แม่บ้าน	11 (36.7)	6 (20.0)	7 (23.3)	24 (26.7)		
- ช่างราชการ	8 (26.7)	8 (26.7)	9 (30.0)	25 (27.8)		
- ช่างราชการบำนาญ	4 (13.3)	5 (16.7)	3 (10.0)	12 (13.3)		
- กิจการส่วนตัว	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (10.0)	5 (5.6)		
- เกษตรกร	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)		
- รับจ้าง	2 (6.7)	8 (26.7)	5 (16.7)	15 (16.7)		
- อื่นๆ	3 (10.0)	2 (6.7)	3 (10.0)	8 (8.9)		
<u>สิทธิการรักษา</u>					1.918	0.964 ^b
- เบิกได้	20 (66.7)	20 (66.7)	19 (63.3)	59 (65.6)		
- บัตรทอง	8 (26.7)	6 (20.0)	8 (26.7)	22 (24.4)		
- ประกันสังคม	1 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	5 (5.6)		
- ชำระเงินเอง	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	4 (4.4)		
<u>ประวัติการแพ้ยา</u>					0.487	0.784 ^a
- แพ้ยา	4 (13.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	15 (16.7)		
- ไม่แพ้ยา	26 (86.7)	25 (83.3)	24 (80.0)	75 (83.3)		

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				χ^2	p value
	(1) PP (N=30)	(2) D ₂ P (N=30)	(3) D ₂ D ₂ (N=30)	รวม (N=90)		
<u>ประวัติการเจ็บป่วย</u>						
- โรคความดันเลือดสูง	24 (80.0)	21 (70.0)	21 (70.0)	66 (73.3)	1.273	0.528 ^a
- โรคเบาหวาน	17 (56.7)	14 (46.7)	12 (40.0)	43 (47.8)	1.836	0.399 ^a
- โรคไขมันในเลือดสูง	25 (83.3)	23 (76.7)	20 (66.7)	68 (75.6)	1.524	0.467 ^a
- โรคหลอดเลือดหัวใจ	9 (30.0)	10 (33.3)	11 (36.7)	30 (33.3)	0.311	0.856 ^a
- โรคหลอดเลือดสมอง	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (4.8)	1.764	0.700 ^a
- โรคกระดูกพรุน	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1.512	0.450 ^a
- โรคอื่นๆ [†]	6 (20.0)	4 (13.3)	7 (23.3)	17 (18.9)	1.461	0.482 ^a
<u>เกณฑ์ของกลุ่มอาการ</u>						
<u>เมแทบอลิก</u>						
- รอบเอว	21 (75.0)	24 (85.7)	25 (89.3)	70 (83.3)	2.082	0.434 ^a
- ระดับไตรกลีเซอไรด์	26 (92.9)	27 (96.4)	26 (92.9)	79 (94.0)	0.611	1.000 ^a
- ระดับเฮซ-ดี-แอล	26 (92.9)	27 (96.4)	26 (92.9)	79 (94.0)	0.611	1.000 ^a
<u>คอเลสเตอรอล</u>						
- ระดับความดันเลือด	26 (92.9)	30 (100)	27 (96.4)	81 (96.4)	1.891	0.770 ^a
- ระดับน้ำตาล	18 (64.3)	15 (53.6)	19 (67.9)	52 (61.9)	1.313	0.519 ^a

PP = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

D₂P = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

D₂D₂ = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

SD = Standard deviation

^a จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Chi-Square test

^b จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Fisher's Exact test

^c จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ One-way ANOVA

[†] ประวัติการเจ็บป่วยอื่นๆ ได้แก่ โรคกระเพาะอาหารอักเสบ โรคเกาต์ โรคข้อเข่าเสื่อม

ผลการตรวจร่างกายพื้นฐาน ดังแสดงในตารางที่ 5 พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนัก และส่วนสูงเฉลี่ย 69.40 ± 11.74 kg และ 160.78 ± 8.35 cm ตามลำดับ ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.80 ± 3.79 kg/m² โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีดัชนีมวลกาย มากกว่าหรือเท่ากับ 25.0 kg/m² (ร้อยละ 70) ซึ่งจัดว่าเป็นโรคอ้วนตามเกณฑ์การแบ่งค่าดัชนีมวลกายในผู้ป่วยชาวเอเชียขององค์การอนามัยโลก (138) เนื่องจากโรคอ้วนจะเพิ่มความเสี่ยงต่ออัตราการเจ็บป่วย และอัตราการตาย ดังนั้นเภสัชกรจึงควรประเมิน และ

ให้คำปรึกษาแนะนำเรื่องอาหาร การออกกำลังกาย และการควบคุมน้ำหนักตัว ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้จากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิต ควบคู่ไปกับการให้คำแนะนำเรื่องการรักษาวิตามินดีด้วย

ตารางที่ 5 ผลการตรวจร่างกายพื้นฐานของตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0)

พารามิเตอร์	ค่าเฉลี่ย (\pm SD)				F	p [†] value
	(1) PP (N=30)	(2) D ₂ P (N=30)	(3) D ₂ D ₂ (N=30)	รวม (N=90)		
น้ำหนัก (kg)	65.61(\pm 10.34)	72.29(\pm 11.92)	70.30(\pm 12.26)	69.40(\pm 11.74)	2.476	0.090
ส่วนสูง (cm)	159.11(\pm 7.80)	161.77(\pm 7.98)	161.46(\pm 9.23)	160.78(\pm 8.35)	0.850	0.431
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	25.88 (\pm 3.40)	27.63 (\pm 4.20)	26.90(\pm 3.65)	26.80(\pm 3.79)	1.533	0.222
รอบเอว (cm)	90.00 (\pm 7.86)	94.39(\pm 8.02)	94.11(\pm 8.73)	92.83 (\pm 8.36)	2.508	0.088
- ชาย	90.00 (\pm 7.41)	95.20 (\pm 7.70)	96.38 (\pm 9.23)	93.95 (\pm 8.54)	2.745	0.076
- หญิง	90.40 (\pm 8.48)	93.46 (\pm 8.58)	91.08 (\pm 7.32)	91.60 (\pm 8.08)	0.522	0.598
รอบสะโพก (cm)	97.75 (\pm 7.67)	101.57(\pm 7.79)	99.68(\pm 5.15)	99.67(\pm 7.07)	2.100	0.129
สัดส่วนเอวต่อสะโพก	0.92 (\pm 0.05)	0.93(\pm 0.06)	0.94(\pm 0.06)	0.93(\pm 0.06)	0.988	0.377
- ชาย	0.94 (\pm 0.04)	0.97 (\pm 0.04)	0.97 (\pm 0.05)	0.96 (\pm 0.05)	2.108	0.134
- หญิง	0.90 (\pm 0.05)	0.88 (\pm 0.04)	0.91 (\pm 0.05)	0.90 (\pm 0.05)	1.056	0.358
ความดันซิสโตลิก (mmHg)	136.46(\pm 14.9)	135.71(\pm 14.7)	134.32(\pm 17.0)	135.50(\pm 15.47)	0.135	0.874
ความดันไดแอสโตลิก (mmHg)	80.25(\pm 23.18)	78.54(\pm 11.47)	76.57(\pm 12.62)	78.45(\pm 16.48)	0.344	0.710

PP = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

D₂P = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

D₂D₂ = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

SD = Standard deviation

[†] ใช้สถิติ One-way ANOVA เปรียบเทียบพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของผู้ป่วยกลุ่ม (1), (2) และ (3)

สำหรับรอบเอวของผู้ป่วยเฉลี่ยเท่ากับ 92.83 ± 8.36 cm ซึ่งจัดว่ารอบเอวเกินกว่ามาตรฐานตามเกณฑ์ของ Updated NCEP ATP III (12) ซึ่งถือว่าหากผู้หญิงมีรอบเอวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 cm หรือผู้ชายมีรอบเอวมากกว่าหรือเท่ากับ 90 cm จะนับเป็นข้อหนึ่งของการจัด

ประเภทผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก นอกจากนี้ผู้ป่วยมีรอบสะโพกเฉลี่ยเท่ากับ 99.67 ± 7.07 cm และสัดส่วนเอวต่อสะโพกเฉลี่ย 0.93 ± 0.06 ซึ่งเมื่อวิเคราะห์แยกตามเพศแล้วพบว่าเกินกว่าเกณฑ์ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (138) ที่กำหนดว่าเพศชายไม่ควรมีส่วนเอวต่อสะโพกมากกว่า 0.90 cm และเพศหญิงไม่ควรมีส่วนเอวต่อสะโพกมากกว่า 0.85 cm ตามลำดับ

ผู้ป่วยมีความดันซิสโตลิก (SBP) เฉลี่ย 135.50 ± 15.47 mmHg และความดันไดแอสโตลิก (DBP) เฉลี่ย 78.45 ± 16.48 mmHg แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการควบคุมระดับความดันเลือดได้ดีเนื่องจากมีระดับความดันซิสโตลิก น้อยกว่า 140 mmHg หรือความดันไดแอสโตลิก น้อยกว่า 90 mmHg ตามเกณฑ์ของ JNC 7 (139) และจัดอยู่ในเกณฑ์ข้อหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกตาม updated NCEP ATP III (12) (ความดันซิสโตลิกมากกว่าหรือเท่ากับ 130 mmHg) ไม่พบความแตกต่างของผลการตรวจร่างกายพื้นฐาน (สัปดาห์ที่ 0) ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$; ทุกพารามิเตอร์) เมื่อวิเคราะห์โดยใช้สถิติ One-way ANOVA

สำหรับรายการยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมแต่ละชนิด (สัปดาห์ที่ 0) ดังแสดงในตารางที่ 6 พบว่ากลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด คือ ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statins ร้อยละ 82.2 รองลงมาคือ Aspirin ร้อยละ 54.4 และลำดับถัดมาคือ ยาลดความดันเลือดสูงกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ร้อยละ 50 โดยไม่พบความแตกต่างกันของกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) ($p > 0.05$; ทั้งหมด) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลโรคที่เป็นร่วมด้วยของผู้ป่วยที่พบว่าเป็นโรคไขมันในเลือดสูงมากที่สุด สำหรับยา aspirin ใช้มากเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้ว (140) กรณีผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เข้าร่วมการวิจัย จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาลดระดับน้ำตาลที่ใช้ร่วมระหว่างการวิจัย

ตารางที่ 7 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 90 ราย (สัปดาห์ที่ 0) และการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) ได้แก่ 25(OH)D, FPG, Insulin, HOMA-IR, AST, ALT, calcium, phosphorus, albumin, serum creatinine, BUN, Total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C และ HbA_{1c} โดยใช้สถิติ One-way ANOVA กรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และใช้ kruskal wallis H test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มเมื่อเริ่มต้นการศึกษา ($p > 0.05$; ทุกพารามิเตอร์)

ตารางที่ 6 รายการยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (สัปดาห์ที่ 0)

กลุ่มยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) [†]				χ^2	p value ^a
	(1) PP (N=30)	(2) D ₂ P (N=30)	(3) D ₂ D ₂ (N=30)	รวม (N=90)		
Statins	26 (86.7)	25 (83.3)	23 (76.7)	74 (82.2)	1.512	0.589
Aspirin	21 (70.0)	13 (43.3)	15 (50.0)	49 (54.4)	5.094	0.078
CCBs	13 (43.3)	12 (40.0)	20 (66.7)	45 (50.0)	5.456	0.065
Beta- blockers	17 (56.7)	13 (43.3)	12 (40.0)	42 (46.7)	1.239	0.538
ARBs	10 (33.3)	12 (40.0)	13 (43.3)	35 (38.9)	2.096	0.351
ACEIs	10 (33.3)	10 (33.3)	10 (33.3)	30 (33.3)	0.446	0.800
Metformin	10 (33.3)	11 (36.7)	9 (30.0)	30 (33.3)	0.429	0.807
Fibrates	11 (36.7)	8 (26.7)	10 (33.3)	29 (32.2)	1.050	0.592
HCTZ	10 (33.3)	12 (40.0)	6 (20.0)	28 (31.1)	1.782	0.410
Sulfonylureas	10 (33.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	21 (23.3)	2.667	0.264
Nitrates	5 (16.7)	6 (20.0)	8 (26.7)	19 (21.1)	1.917	0.383
Clopidogrel	2 (6.7)	6 (20.0)	4 (13.3)	12 (13.3)	3.052	0.325
TZDs	1 (3.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	8 (8.9)	4.496	0.121
อื่นๆ ^b	6 (20.0)	6 (20.0)	4 (13.3)	16 (17.8)	0.618	0.734

PP = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

D₂P = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

D₂D₂ = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors

ARBs = angiotensin receptor blockers

CCBs = calcium channel blockers

HCTZ = hydrochlorothiazide

TZDs = thiazolidinediones

[†] จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาในแต่ละกลุ่ม

^a วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-Square test หรือ Fisher's Exact test

^b อื่นๆ ได้แก่ ยาระบบทางเดินอาหาร ยาต้านอวกเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาปฏิชีวนะ

ตารางที่ 7 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0)

ข้อมูล (ค่าปกติ)	ค่าเฉลี่ย (±SD) (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)				F หรือ H test	p [†] value
	(1) PP (N=30)	(2) D ₂ P (N=30)	(3) D ₂ D ₂ (N=30)	รวม (N=90)		
25(OH)D (30 -100 ng/mL)	16.20 (2.99) (7.88, 19.40)	15.08 (3.16) (8.35, 19.80)	14.29 (3.35) (7.68, 19.60)	15.19 (3.23) (7.68, 19.80)	2.563	0.083
FPG (68 -110 mg/dL)	113.89 (26.74) (66, 204)	112.39 (32.47) (85, 237)	122.89 (53.28) (72, 305)	116.39 (38.99) (66, 305)	0.588	0.558
Median	110.0	101.5	105.0	106.0	0.979	0.613
Insulin (< 2 μU/mL)	4.78 (3.47) (2.00, 14.20)	6.35 (4.34) (2.00, 19.90)	6.86 (4.61) (2.00, 19.10)	5.99 (4.21) (2.00, 19.90)	1.895	0.157
Median	3.14	5.85	5.65	5.26	3.408	0.182
HOMA-IR (1)	1.32 (1.03) (0.43, 4.34)	1.66 (1.03) (0.43, 4.32)	2.05 (1.55) (0.45, 6.13)	1.67 (1.25) (0.43, 6.13)	2.444	0.093
Median	0.94	1.51	1.71	1.41	4.555	0.103
AST (0 – 31 U/L)	27.82 (11) (15, 30)	26.18 (12.30) (15, 29)	24.93 (8.05) (13, 31)	26.31 (10.54) (13, 31)	0.525	0.594
ALT (0 – 31 U/L)	24.96 (10.03) (10, 31)	24.00 (13.36) (9, 31)	25.07 (11.06) (8, 30)	24.68 (11.44) (8, 31)	0.073	0.930
Calcium (8.1 – 10.4 mg/dL)	9.50 (0.42) (8.60, 10.30)	9.39 (0.42) (8.40, 10.20)	9.66 (0.68) (8.90, 12.50)	9.51 (0.52) (8.40, 12.50)	1.940	0.150
Phosphorus (2.7 – 4.5 mg/dL)	3.45 (0.49) (2.20, 4.30)	3.35 (0.36) (2.70, 4.00)	3.21 (0.48) (2.30, 4.10)	3.34 (0.45) (2.20, 4.30)	2.054	0.135
Albumin (2.6 – 5.2 mg/dL)	4.43 (0.28) (3.80, 5.10)	4.44 (0.33) (3.80, 5.20)	4.47 (0.35) (3.40, 5.00)	4.45 (0.32) (3.40, 5.20)	0.156	0.856
SCr (0.51 – 0.95 mg/dL)	1.05 (0.41) (0.50, 2.10)	0.94 (0.30) (0.40, 1.50)	1.05 (0.33) (0.50, 1.70)	1.01 (0.35) (0.40, 2.10)	1.035	0.360
BUN (6 – 20 mg/dL)	16.00 (6.4) (8.10, 31.40)	14.18 (3.85) (7.10, 20.30)	18.00 (9.63) (6.20, 53.60)	16.06 (7.13) (6.20, 53.60)	2.074	0.132
Tol – C (120 – 200 mg/dL)	174.29 (38.90) (126, 261)	166.89 (20.95) (135, 209)	180.36 (34.43) (123, 252)	173.85 (32.43) (123, 261)	1.217	0.301
TG (50 – 160 mg/dL)	129.46 (59.75) (56, 315)	132.29 (62.36) (53, 347)	139.32 (61.26) (68, 267)	133.69 (60.53) (53, 347)	0.193	0.825

ตารางที่ 7 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) (ต่อ)

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย (±SD) (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)				F หรือ H test	p [†] value
	(1) PP (N=30)	(2) D ₂ P (N=30)	(3) D ₂ D ₂ (N=30)	รวม (N=90)		
HDL - C (> 65.01 mg/dL)	53.43 (12.73) (39, 80)	52.36 (11.86) (30, 82)	53.18 (12.46) (24, 88)	52.99 (12.21) (24, 88)	0.058	0.944
LDL - C (< 99.99 mg/dL)	102.50 (29.51) (60, 168)	96.68 (19.96) (58, 134)	107.00 (27.46) (50, 165)	102.06 (26.00) (50, 168)	1.112	0.334
HbA _{1c} (4.2 – 5.8 %)	6.38 (0.68) (5.30, 8.30)	6.56 (1.10) (5.40, 10.10)	6.73 (1.83) (5.40, 14.70)	6.55 (1.29) (5.30, 14.70)	0.513	0.600
Median	6.25	6.15	6.30	6.25	0.005	0.997

PP = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

D₂P = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

D₂D₂ = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

SD = Standard deviation

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; FPG= fasting plasma glucose ; HOMA-IR = homeostasis model

assessment- insulin resistant ; AST = aspartate aminotransferase ; ALT = alanine aminotransferase ; SCr =

serum creatinine ; BUN = blood urea nitrogen ; Tol - C = total cholesterol ; TG = triglyceride ; HDL-C =

high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}

† เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) กรณีแจกแจงปกติโดยใช้สถิติ One-way ANOVA และเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยข้อมูลระดับ FPG, Insulin, HOMA-IR และ HbA_{1c} กรณีแจกแจงไม่ปกติ โดยใช้สถิติ Kruskal Wallis H test

**2. ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อระดับวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่ม
อาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU
/ สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์**

ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะเวลานี้สั้นต่อผลการตรวจร่างกายในผู้ป่วย
ก่อนและหลังได้รับยา (1) ยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ (2) วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

(3) วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ จำนวนกลุ่มละ 30 ราย ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ วิเคราะห์โดยใช้สถิติ paired t-test ผลการวิเคราะห์แยกตามกลุ่มยา แสดงในตารางที่ 8

ผู้ป่วยกลุ่มที่ (1) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของรอบเอว สัดส่วนเอวต่อสะโพก และความดันซิสโตลิก มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยพบว่าหลังจากได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ รอบเอวเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 90.00 ± 7.86 cm เป็น 91.14 ± 8.06 cm ($p = 0.025$) สัดส่วนเอวต่อสะโพกเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 0.92 ± 0.05 เป็น 0.94 ± 0.05 ($p = 0.007$) ระดับความดันโลหิตซิสโตลิกเฉลี่ยลดลงจาก 136.46 ± 14.99 mmHg เป็น 129.50 ± 14.98 mmHg ($p = 0.005$) สำหรับน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย รอบสะโพก และความดันโลหิตไดแอสโตลิก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ (2) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ของการตรวจร่างกายพื้นฐานใด ๆ เลย เป็นเวลา 8 สัปดาห์

ผู้ป่วยกลุ่มที่ (3) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยของรอบเอวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเมื่อเริ่มต้น โดยพบว่าหลังจากได้รับวิตามินดีสอง ครบ 8 สัปดาห์ รอบเอวเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 94.11 ± 8.73 cm เป็น 94.75 ± 8.44 cm ($p=0.026$) สำหรับการตรวจร่างกายอื่นๆ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่าง 3 กลุ่ม โดยใช้สถิติ ANOVA พบว่ามีความแตกต่างเฉลี่ยของรอบเอวอย่างน้อย 1 คู่ ($p = 0.035$) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ต่อไปโดยใช้การทดสอบ multiple comparison พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์มีค่าเฉลี่ยของรอบเอวแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ ($p = 0.029$) เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของรอบเอวเพิ่มขึ้น แต่กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ มีค่าเฉลี่ยของรอบเอวลดลง หลังจากรับประทานยาครบ 8 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามความแตกต่างที่พบนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากเมื่อควบคุมความผิดพลาดชนิดที่ 1 จะพิจารณาว่ามีนัยสำคัญต่อเมื่อค่า p value ของการทดสอบ multiple comparison น้อยกว่า 0.016 โดยความแตกต่างของการตรวจร่างกายพื้นฐานต่าง ๆ ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ อาจเกิดจากปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้ และไม่สามารถวัดได้อย่างเที่ยงตรง เช่น การออกกำลังกาย การรับประทานอาหาร

เช่นเดียวกับการศึกษาของ Nagpal และคณะ (122) ที่ทำการศึกษาในผู้ชายที่สุขภาพดีวัยกลางคน จำนวน 100 คน โดยกลุ่มทดลองให้วิตามินดีสาม ขนาด 120,000 IU ทุก 2 สัปดาห์ (สัปดาห์ละ 60,000 IU) และกลุ่มควบคุมให้ยาหลอก ระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 6 สัปดาห์ พบว่าเมื่อเริ่มต้นการศึกษาทั้งสองกลุ่มมีดัชนีมวลกาย รอบเอว และสัดส่วนเอวต่อสะโพกไม่ต่างกัน

ตารางที่ 8 ข้อมูลการตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ที่เปลี่ยนแปลง หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (N =90)

พารามิเตอร์	(1) PP (N = 30)			(2) D ₂ P (N = 30)			(3) D ₂ D ₂ (N = 30)			p value ^b ระหว่างกลุ่ม
	ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^c	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^c	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^c	p value ^a (ก่อน-หลัง)	
น้ำหนัก (kg)	65.61 ± 10.34 (43 – 87)	65.74 ± 10.38 (42.80 – 85)	0.673	72.29 ± 11.92 (55 – 102)	71.82 ± 11.05 (54.8 – 100.0)	0.211	70.30 ± 12.26 (53 – 92.50)	70.37 ± 12.21 (53 – 93)	0.850	0.401
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	25.88 ± 3.40 (17.9 – 33.6)	25.91 ± 3.30 (17.8 – 32.6)	0.761	27.63 ± 4.20 (21.5 – 38.5)	27.45 ± 3.85 (21.5 – 37.0)	0.202	26.90 ± 3.65 (18.6 – 35.8)	26.92 ± 3.56 (18.6 – 34.5)	0.898	0.466
รอบเอว (cm)	90.00 ± 7.86 (74 – 105)	91.14 ± 8.06 (74 – 105)	0.025*	94.39 ± 8.02 (77 – 116)	94.18 ± 7.26 (79 – 114)	0.501	94.11 ± 8.73 (77 – 111)	94.75 ± 8.44 (79 – 111)	0.026*	0.035*
รอบสะโพก (cm)	97.75 ± 7.67 (83 – 114)	97.50 ± 7.44 (83 – 114)	0.447	101.57 ± 7.79 (89 – 119)	101.21 ± 8.05 (89 – 118)	0.404	99.68 ± 5.15 (88 – 110)	99.86 ± 5.30 (89 – 108)	0.705	0.619
สัดส่วนเอวต่อ สะโพก	0.92 ± 0.05 (0.8 – 1.0)	0.94 ± 0.05 (0.8 – 1.02)	0.007*	0.93 ± 0.06 (0.81 – 1.08)	0.93 ± 0.06 (0.81 – 1.04)	0.760	0.94 ± 0.06 (0.81 – 1.06)	0.95 ± 0.06 (0.84 – 1.06)	0.242	0.147
SBP (mmHg)	136.46 ± 14.99 (110 – 167)	129.50 ± 14.98 (95 – 156)	0.005*	135.71 ± 14.79 (103 – 161)	134.18 ± 18.49 (100 – 162)	0.664	134.32 ± 17.03 (108 – 184)	132.29 ± 13.31 (109 – 176)	0.480	0.350

พารามิเตอร์	(1) PP (N = 30)			(2) D ₂ P (N = 30)			(3) D ₂ D ₂ (N = 30)			p value ^b ระหว่างกลุ่ม
	ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^c	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^c	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^c	p value ^a (ก่อน-หลัง)	
DBP (mmHg)	80.25 ± 23.18 (43 – 184)	74.43 ± 9.29 (59 – 97)	0.180	78.54 ± 11.47 (48 – 98)	78.50 ± 11.72 (50 – 97)	0.990	76.57 ± 12.62 (54 – 98)	76.04 ± 8.23 (65 – 97)	0.772	0.359

SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, SD = standard deviation

^a ใช้สถิติ paired t – test เปรียบเทียบ mean ± SD ของน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย รอบเอว รอบสะโพก สัดส่วนเอวต่อสะโพก ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว และความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัว ก่อนและหลังได้รับยาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

^b ใช้สถิติ One – way ANOVA; multiple comparisons: Tukey 's honestly significance difference test เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย รอบเอว รอบสะโพก สัดส่วนเอวต่อสะโพก ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว และความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัว ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

^c วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายไปด้วยค่าเฉลี่ย โดยแต่ละกลุ่มมี N = 28

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$ โดยความแตกต่างของรอบเอวระหว่างกลุ่มยาแต่ละคู่ (multiple comparisons: Tukey 's honestly significance difference test) กลุ่มยาหลอกเทียบกับกลุ่มวิตามินดี 20,000 IU ($p = 0.029$), กลุ่มยาหลอกเทียบกับกลุ่มวิตามินดี 40,000 IU ($p = 0.603$), กลุ่มวิตามินดี 20,000 IU เทียบกับกลุ่มวิตามินดี 40,000 IU ($p = 0.231$)

($p > 0.05$) หลังจากครบระยะเวลาศึกษาการเปลี่ยนแปลงของพารามิเตอร์ดังกล่าวของทั้งสองกลุ่มก็ไม่ต่างกัน ($p = 0.895$, $p = 0.756$, และ $p = 0.441$ ตามลำดับ) ไม่ว่าจะวิเคราะห์ด้วยวิธี intention-to-treat หรือ per protocol ก็ตาม

การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยในทั้ง 3 กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ มีค่าดัชนีมวลกายก่อนและหลัง และระหว่างกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งไม่สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาของ Young และคณะ (20) ที่ยืนยันว่าระดับ 25(OH)D สัมพันธ์แบบผกผันกับดัชนีมวลกายหมายถึงหากระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้น ดัชนีมวลกายมีแนวโน้มที่จะลดลง หรือการศึกษาระยะยาวที่ชื่อ Tromso (99) ที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่าง 25(OH)D กับดัชนีมวลกายในคน 10,000 คน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้กระทำในระยะเวลา 8 สัปดาห์ อาจเห็นผลการเปลี่ยนแปลงของดัชนีมวลกายน้อย

เช่นเดียวกับ Major และคณะ (141) ทำการศึกษาในผู้หญิงสุขภาพดีที่อ้วน จำนวน 63 คน โดยกลุ่มทดลองให้วิตามินดีร่วมกับแคลเซียม (แคลเซียม 600 มิลลิกรัม + วิตามินดีสาม 200 IU ต่อวัน) และกลุ่มควบคุมให้ยาหลอก ทั้งสองกลุ่มจะถูกควบคุมให้ได้รับอาหารที่มีพลังงาน 700 กิโลแคลอรี ต่อวัน ระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 15 สัปดาห์ พบว่าทั้งสองกลุ่มมีรอบเอวเริ่มต้นไม่แตกต่างกัน เมื่อเวลาผ่านไปจนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยรอบเอวลดลงแต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของรอบเอวที่เวลา 15 สัปดาห์ ($p = 0.93$)

การศึกษายังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์หลังจากได้รับยา 8 สัปดาห์ ความดันซิสโตลิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ กลับไม่พบความแตกต่างของระดับความดันซิสโตลิกก่อนและหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.350$) ของการเปลี่ยนแปลงระดับความดันซิสโตลิกระหว่าง 3 กลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ มีระดับความดันไดแอสโตลิกก่อนและหลังได้รับยา และระหว่างกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาในประเด็นของความสัมพันธ์ระหว่างความดันเลือดสูงกับภาวะขาดวิตามินดียังค่อนข้างขัดแย้งกัน เช่น การศึกษาโดย Scragg และคณะ (79) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยความดันเลือดสูงกับกลุ่มควบคุมมีระดับ 25(OH)D ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การศึกษารูปแบบภาคตัดขวางขนาดใหญ่ที่ชื่อว่า The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 12,644 คน เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับความดันเลือดกับ

ระดับวิตามินดี (80) พบว่าความดันเลือดเฉลี่ยแปรผกผันกับระดับ 25(OH)D และยังพบความสัมพันธ์นี้หลังจากปรับอายุ เพศ เชื้อชาติ และการออกกำลังกายแล้ว ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แสดงว่าขนาดวิตามินดีเท่าใดจึงจะลดระดับความดันเลือดได้ ดังนั้นการศึกษาคั้งนี้ที่ยังไม่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงระดับความดันซิสโตลิกหรือไดแอสโตลิก อาจเป็นเพราะขนาดไม่เพียงพอ หรืออาจต้องให้ในระยะเวลาานานมากขึ้น

จากการศึกษาต่าง ๆ ที่ผ่านมา แสดงให้เห็นว่าการให้วิตามินดีทดแทนไม่ปรากฏผลที่ชัดเจนต่อปัจจัยทาง anthropometric เช่น ดัชนีมวลกาย รอบเอว หรือสัดส่วนเอวต่อสะโพก

ประสิทธิศักย์ของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะเวลาสั้นต่อระดับวิตามินดี และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา (1) ยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ (2) วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ (3) วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ จำนวนกลุ่มละ 30 ราย ที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์ วิเคราะห์โดยใช้สถิติ paired t-test ผลการวิเคราะห์แยกตามกลุ่มยา ดังแสดงในตารางที่ 9 ดังนี้

ผู้ป่วยกลุ่มที่ (1) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดี มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยพบว่าหลังจากได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ ระดับวิตามินดีเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 16.20 ± 2.99 ng/mL เป็น 18.99 ± 6.71 ng/mL ($p=0.017$) สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ (2) ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยพบว่าหลังจากได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ ระดับวิตามินดีเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 15.08 ± 3.16 ng/mL เป็น 26.80 ± 6.37 ng/mL ($p < 0.001$) สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ (3) ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยพบว่าหลังจากได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ ระดับวิตามินดีเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 14.29 ± 3.35 ng/mL เป็น 30.03 ± 6.97 ng/mL ($p < 0.001$) สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่าง 3 กลุ่ม ของการเปลี่ยนแปลงระดับวิตามินดีก่อนและหลังการให้ยา โดยใช้สถิติ ANOVA พบว่ามีความแตกต่างของระดับวิตามินดีอย่างน้อย 1 คู่ ($p < 0.001$) ซึ่งเมื่อทดสอบต่อโดยใช้ multiple comparison ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเป็นคู่ ๆ ทุกคู่ โดยมีการควบคุมความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 จากจำนวนครั้งของการทดสอบเปรียบเทียบในที่นี่ คือ 3 ครั้ง ดังนั้นการพิจารณาว่าแต่ละคู่ที่ทดสอบจะมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ ค่า p -value ต้องน้อยกว่า 0.016 (คำนวณจาก $0.05 / 3$) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี 20,000 IU / สัปดาห์ ($p < 0.001$) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี 40,000 IU / สัปดาห์ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับวิตามินดี 20,000 IU / สัปดาห์ ก็พบความแตกต่างของระดับวิตามินดี เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี 40,000 IU / สัปดาห์ โดยระดับวิตามินดีของกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี 40,000 IU / สัปดาห์สูงกว่าแต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.040$) (ภาพที่ 6) ดังนั้นการให้วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับ 25 (OH)D ไม่แตกต่างกับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยในทั้ง 3 กลุ่ม ที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ มีระดับไขมันทุกชนิดก่อนและหลังได้รับยาและระหว่างกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลในปัจจุบันเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของวิตามินดีกับความผิดปกติของระดับไขมัน ยังเป็นที่ขัดแย้งกันอยู่ หลายการศึกษา (107-109) ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างระดับ 25(OH)D และระดับไตรกลีเซอไรด์ Martins และคณะ (108) แสดงให้เห็นว่าในชาวอเมริกัน ที่มีระดับ 25(OH)D สูง (≥ 37 ng/mL) จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์ต่ำกว่าผู้ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำ (< 21 ng/mL) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ 25(OH)D กับระดับคอเลสเตอรอลรวม ในการศึกษาี้ การศึกษาในผู้ใหญ่สุขภาพดีที่มีภาวะทนต่อกลูโคสจำนวน 126 คน Chiu และคณะ (110) พบความสัมพันธ์เชิงผกผันระหว่าง 25(OH)D กับ คอเลสเตอรอลรวม และ แอลดีแอล คอเลสเตอรอล (ปรับอายุ เพศ เชื้อชาติ ฤดูกาล ค่าความดันซิสโตลิก และไดแอสโตลิก ดัชนีมวลกาย และ สัดส่วนเอวต่อสะโพก) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ 25(OH)D กับ เอชดีแอล คอเลสเตอรอล หรือไตรกลีเซอไรด์ในการศึกษาี้ อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง 25(OH)D และ เอชดีแอล คอเลสเตอรอล Wang และคณะ(111) พบว่า ในผู้ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำกว่า 15 ng/mL จะมีค่าคอเลสเตอรอลรวม : เอชดีแอล คอเลสเตอรอล สูงกว่าผู้ที่มีระดับ 25(OH)D สูง

ตารางที่ 9 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (N =90)

พารามิเตอร์	(1) PP (N = 30)			(2) D ₂ P (N = 30)			(3) D ₂ D ₂ (N = 30)			p value ระหว่างกลุ่ม
	ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^d	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^d	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^d	p value ^a (ก่อน-หลัง)	
25(OH)D (ng/mL)	16.20± 2.99 (7.88 – 19.40)	18.99 ±6.71 (6.35 – 40.50)	0.017 [†]	15.08± 3.16 (8.35 – 19.80)	26.80 ±6.37 (15.20– 40.50)	< 0.001 [†]	14.29 ±3.35 (7.68 – 19.60)	30.03± 6.97 (19.20 – 52.90)	< 0.001 [†]	< 0.001* ^b
FPG (mg/dL)	113.89 ±26.74 (66 – 204)	116.14± 28.29 (76 – 195)	0.636	112.39± 32.47 (85 – 237)	113.07 ±22.53 (88 – 169)	0.857	122.89± 53.28 (72 – 305)	126.89± 48.21 (83 – 269)	0.415	0.392 ^c
Insulin (μU/mL)	4.78 ±3.47 (2 – 14.20)	5.91± 5.29 (2 – 23.90)	0.075	6.35 ±4.34 (2 – 19.9)	6.20± 4.04 (2 – 14.50)	0.803	6.86 ±4.61 (2 – 19.10)	7.03± 5.70 (2 – 22.80)	0.760	0.425 ^c
HOMA-IR	1.32 ±1.03 (0.43 – 4.34)	1.76 ±1.70 (0.38 – 6.31)	0.059	1.66 ±1.03 (0.43 – 4.32)	1.65± 1.01 (0.44 – 3.44)	0.959	2.05± 1.55 (0.45 – 6.13)	2.34 ±2.29 (0.44 – 8.78)	0.197	0.360 ^c
T-Cholesterol (mg/dL)	174.29 ±38.90 (126 – 261)	175.96 ±39.12 (128 – 262)	0.766	166.89± 20.95 (135 – 209)	170.54± 39.83 (112 – 293)	0.606	180.36± 34.43 (123 – 252)	182.04 ±31.00 (128 – 278)	0.779	0.967 ^b
Triglyceride (mg/dL)	129.46 ±59.75 (56 – 315)	135.75± 71.40 (49 – 336)	0.602	132.29± 62.36 (53 – 347)	137.79± 53.48 (46 – 252)	0.514	139.32 ±61.26 (68 – 267)	144.82 ±64.07 (67 – 338)	0.492	0.998 ^b

พารามิเตอร์	(1) PP (N = 30)			(2) D ₂ P (N = 30)			(3) D ₂ D ₂ (N = 30)			p value ระหว่างกลุ่ม
	ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			ค่าเฉลี่ย ± SD (range)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^d	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^d	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8 ^d	p value ^a (ก่อน-หลัง)	
HDL-C (mg/dL)	53.43 ±12.73 (39 - 80)	53.46 ±11.75 (33 - 86)	0.983	52.36± 11.86 (30 - 82)	50.96 ±12.21 (24 - 80)	0.284	53.18 ±12.46 (24 - 88)	52.54 ±13.49 (19 - 82)	0.586	0.765 ^b
LDL-C (mg/dL)	102.50± 29.51 (60 - 168)	105.61 ±32.31 (64 - 180)	0.531	96.68 ±19.96 (58 - 134)	102.96± 35.09 (55 - 211)	0.297	107.00 ±27.46 (50 - 165)	110.54± 27.47 (68 - 205)	0.541	0.907 ^b

SD = Standard deviation; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; FPG= Fasting plasma glucose ; HOMA-IR = Homeostasis model assessment- insulin resistant ; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

^a ใช้สถิติ paired t – test เปรียบเทียบ mean ± SD ของ 25-Hydroxyvitamin D; Fasting plasma glucose ; Insulin; Homeostasis model assessment- insulin resistant ; Total cholesterol; Triglyceride; High-density lipoprotein cholesterol และ Low-density lipoprotein cholesterol ก่อนและหลังได้รับยาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

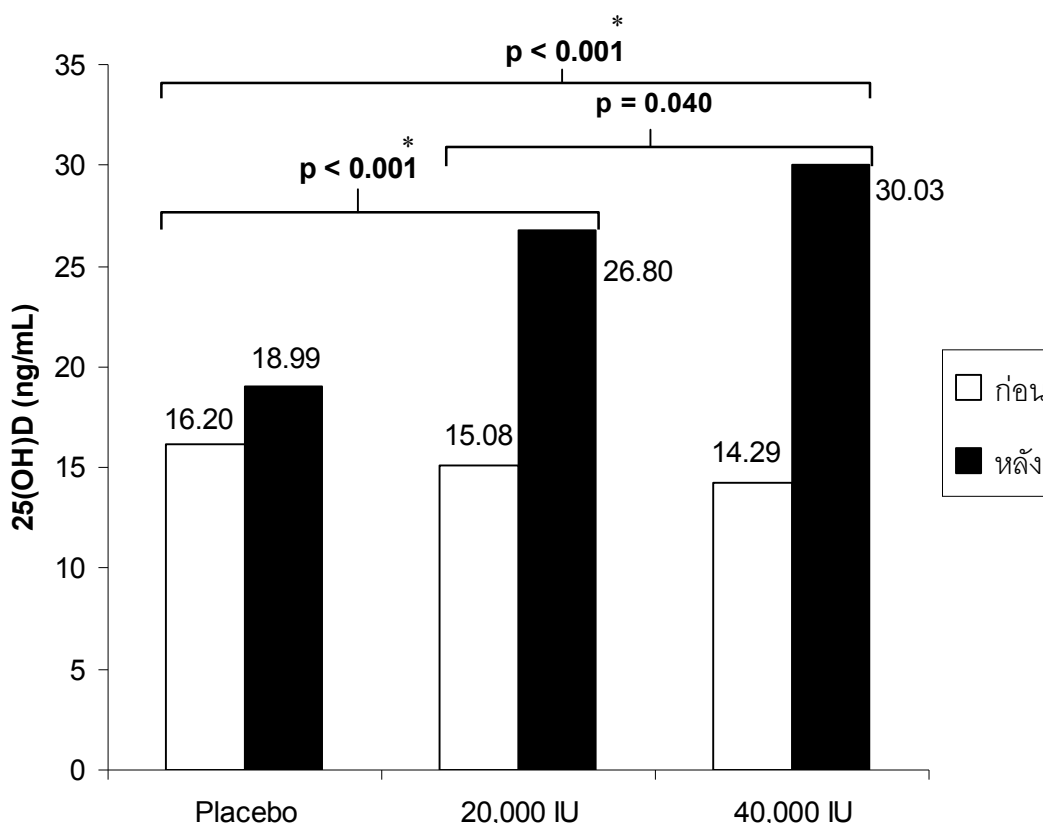
^b ใช้สถิติ One – way ANOVA; multiple comparisons: Tukey 's honestly significance difference test เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของ 25-Hydroxyvitamin D; Total cholesterol; Triglyceride; High-density lipoprotein cholesterol และ Low-density lipoprotein cholesterol ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

^c ใช้สถิติ Kruskal Wallis H test เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของ Fasting plasma glucose, Insulin และ Homeostasis model assessment- insulin resistant

^d วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายไปด้วยค่าเฉลี่ย โดยแต่ละกลุ่มมี N = 28

[†] แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p ≤ 0.05 เมื่อใช้สถิติ paired t- test ทดสอบระดับ 25(OH)D ก่อนและหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 8

^{*} แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p ≤ 0.05 โดยความแตกต่างของระดับ 25(OH)D ระหว่างกลุ่มยาแต่ละคู่ทดสอบโดยใช้ multiple comparisons: Tukey 's honestly significance difference test กลุ่มยาหลอกเทียบกับกลุ่มวิตามินดี 20,000 IU (p < 0.001), กลุ่มยาหลอกเทียบกับกลุ่มวิตามินดี 40,000 IU (p < 0.001), กลุ่มวิตามินดี 20,000 IU เทียบกับกลุ่มวิตามินดี 40,000 IU (p = 0.040)



ภาพที่ 6 ค่าเฉลี่ยของระดับ 25(OH)D ก่อนและหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.016$ เมื่อทดสอบความแตกต่างของระดับ 25(OH)D โดยใช้ multiple comparisons: Tukey's honestly significance difference test ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ ($p < 0.001$) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ($p < 0.001$)

การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดี

ตารางที่ 10 แสดงค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของการตรวจร่างกายพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ (2) ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และผู้ป่วยกลุ่มที่ (3) ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงรอบเอวของทั้ง 3 กลุ่มมีอย่างน้อย 1 คู่ ที่แตกต่างกันมีนัยสำคัญ ($p = 0.041$) ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดี และผลการตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการอื่น ๆ แสดงดังตารางที่ 11 พบว่า ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ เพิ่มขึ้นสูงสุดที่ 118.34 ± 58.94 รองลงมาคือกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ 84.51 ± 61.46 สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์เพิ่มขึ้นเพียง 18.04 ± 37.14 เมื่อวิเคราะห์โดยใช้สถิติ ANOVA พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีระหว่างกลุ่มอย่างน้อย 1 คู่ ($p < 0.001$) ทดสอบความแตกต่างของทุก ๆ คู่ โดยใช้ Tukey HSD test พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ มีค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์มีค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ แม้ว่าค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีจะสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.053$) (ภาพที่ 7) ดังนั้นการให้วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ มีประสิทธิภาพดีกว่าในการเพิ่มระดับวิตามินดีคิดเป็นค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้นได้ไม่แตกต่างกับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

Jorde และคณะ (127) ได้ทำการศึกษาที่มีลักษณะใกล้เคียงกับการศึกษาในครั้งนี้ โดยศึกษาผลของการให้วิตามินดีสาม ขนาดสูงเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยน้ำหนักเกินจำนวน 438 คน โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งใน 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้ 1) วิตามินดีสาม 40,000 IU / สัปดาห์ 2) วิตามินดีสาม 20,000 IU / สัปดาห์ 3) ยาหลอก และผู้ป่วยทุกคนจะได้รับแคลเซียมขนาด 500 มิลลิกรัมร่วมด้วยทุกวัน ตลอดระยะเวลาการศึกษา 1 ปี ระดับ 25(OH)D ที่เริ่มต้นการศึกษาของทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกัน (23.48 ng/mL , 22.68 ng/mL และ 23.52 ng/mL ตามลำดับ) หลังจากสิ้นสุดการศึกษาพบการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D เท่ากับ 32.52 ng/mL , 17.72 ng/mL และ -0.64 ng/mL ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม 40,000 IU / สัปดาห์ และ 20,000 IU / สัปดาห์ ต่างก็มีระดับ 25(OH)D สูงขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้แตกต่างกับการศึกษาของเราเนื่องจากผู้ป่วยได้รับแคลเซียมร่วมด้วย รูปแบบของวิตามินดีที่ใช้คือวิตามินดีสามซึ่งมีความแรงมากกว่าการศึกษาของเราที่ใช้วิตามินดีสองถึง 3 เท่า และระยะเวลาในการศึกษานานกว่า (1 ปี) ดังนั้นเมื่อให้วิตามินดีทดแทนระดับ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นจึงสูงกว่า

การศึกษาของ Jorde และ Figenschau (124) ที่ศึกษาถึงผลของการให้วิตามินดีทดแทนต่อการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D คือ โดยศึกษาผลของการให้วิตามินดีทดแทนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 32 คน ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับวิตามินดีสาม ขนาด 40,000 IU / สัปดาห์หรือยาหลอก

เป็นเวลา 6 เดือน ระดับ 25(OH)D ที่เริ่มต้นการศึกษาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (24 ng/mL และ 23.4 ng/mL ตามลำดับ) หลังจากสิ้นสุดการศึกษา พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในกลุ่มทดลองสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (23.32 ng/mL และ - 0.52 ng/mL; $p < 0.001$) ลักษณะผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้คล้ายกับการศึกษาในครั้งนี้ที่เป็นผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก (มีผู้ป่วยโรคเบาหวานคิดเป็นร้อยละ 47.8 รวมอยู่ด้วย) อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม 40,000 IU / สัปดาห์ เพิ่มขึ้นถึง 23.32 ng/mL ขณะที่การศึกษาในครั้งนี้ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้น 15.74 ng/mL อาจเป็นเพราะการศึกษาของ Jorde และ Figenschau (124) ใช้วิตามินดีสามซึ่งมีความแรงมากกว่าวิตามินดีสองที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ถึง 3 เท่า และระยะเวลาในการศึกษานานกว่า (6 เดือน)

โดยสรุป ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนต่อการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D จะมากหรือน้อยนั้น มีปัจจัยที่ควรคำนึงถึง ดังต่อไปนี้ คือ 1. ขนาดของวิตามินดีที่ได้รับ 2. ระยะเวลาของการให้วิตามินดีทดแทน 3. รูปแบบของวิตามินดีทดแทน 4. การได้รับแคลเซียมร่วมด้วย

ตารางที่ 10 ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลการตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ที่เปลี่ยนแปลง หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์

พารามิเตอร์	ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลง mean \pm SD (range)				p value [†]
	(1) PP (N = 30)	(2) D ₂ P (N = 30)	(3) D ₂ D ₂ (N = 30)	ทั้งหมด (N = 90)	
น้ำหนัก (กก.)	0.20 \pm 2.48 (-3.45 to 6.67)	- 0.48 \pm 2.47 (-6.44 to 5.15)	0.16 \pm 2.92 (-11.86 to 3.77)	- 0.04 \pm 2.62 (-11.86 to 6.67)	0.557
ดัชนีมวลกาย (กก./ม ²)	0.20 \pm 2.48 (-3.46 to 6.67)	- 0.48 \pm 2.47 (-6.44 to 5.15)	0.15 \pm 2.92 (-11.86 to 3.77)	- 0.04 \pm 2.62 (-11.86 to 6.67)	0.559
รอบเอว (ซม.)	1.29 \pm 2.75 (-2.97 to 9.89)	- 0.15 \pm 1.74 (-3.70 to 3.23)	0.73 \pm 1.63 (-3.57 to 3.66)	0.62 \pm 2.16 (-3.70 to 9.89)	0.041*
รอบสะโพก (ซม.)	- 0.23 \pm 1.74 (-3.51 to 3.09)	- 0.35 \pm 2.18 (-6.60 to 3.16)	0.20 \pm 2.41 (-5.45 to 5.88)	- 0.13 \pm 2.12 (-6.60 to 5.88)	0.597
สัดส่วนเอวต่อสะโพก	1.59 \pm 2.83 (-2.30 to 7.61)	0.25 \pm 2.91 (-4.40 to 8.14)	0.55 \pm 2.20 (-3.77 to 4.77)	0.80 \pm 2.70 (-4.40 to 8.14)	0.150
SBP (mmHg)	- 4.81 \pm 8.63 (-24.46 to 8.55)	- 0.55 \pm 13.78 (-32.89 to 20.49)	- 0.67 \pm 10.65 (- 24.84 to 20.16)	- 2.01 \pm 11.26 (-32.89 to 20.49)	0.276
DBP (mmHg)	- 3.29 \pm 18.09 (-58.15 to 37.21)	1.91 \pm 19.55 (-47.92 to 36.36)	0.80 \pm 12.33 (- 21.88 to 25.93)	- 0.19 \pm 16.89 (-58.15 to 37.21)	0.484

SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, SD = Standard deviation

[†] ใช้สถิติ One – way ANOVA; multiple comparisons: Tukey 's honestly significance difference test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของน้ำหนัก, ดัชนีมวลกาย, รอบเอว, รอบสะโพก, สัดส่วนเอวต่อสะโพก, ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว และความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

* แสดงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p \leq 0.05 โดยความแตกต่างของค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงรอบเอวระหว่างกลุ่มยาแต่ละคู่ (multiple comparisons: Tukey 's honestly significance difference test) กลุ่มยาหลอกเทียบกับกลุ่มวิตามินดี 20,000 IU (p = 0.033), กลุ่มยาหลอกเทียบกับกลุ่มวิตามินดี 40,000 IU (p < 0.579), กลุ่มวิตามินดี 20,000 IU เทียบกับกลุ่มวิตามินดี 40,000 IU (p = 0.268)

ตารางที่ 11 ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และ วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ที่เปลี่ยนแปลง หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์

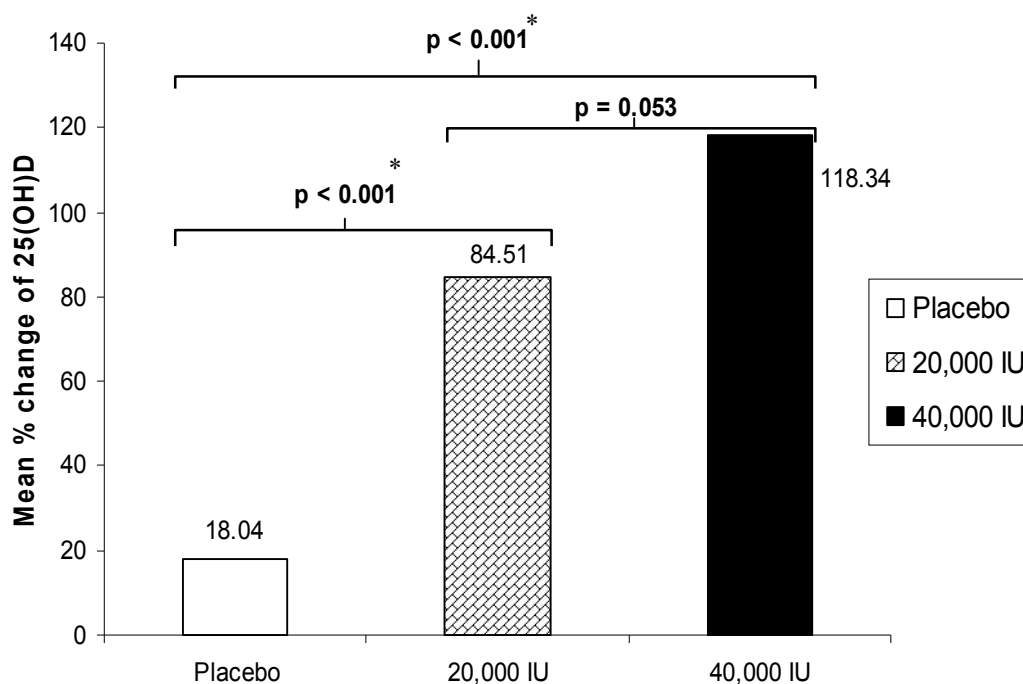
พารามิเตอร์	ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลง mean \pm SD (range)				p value
	(1) PP (N = 30)	(2) D ₂ P (N = 30)	(3) D ₂ D ₂ (N = 30)	ทั้งหมด (N = 90)	
25(OH)D (ng/mL)	18.04 \pm 37.14 (-56.80 to 130.11)	84.51 \pm 61.46 (4.04 to 326.35)	118.34 \pm 58.94 (42.22 to 280.65)	73.63 \pm 67.56 (-56.80 to 326.35)	< 0.001 ^a
FPG (mg/dL)	4.88 \pm 34.21 (-20.35 to 171.21)	2.85 \pm 13.40 (-34.04 to 22.64)	5.15 \pm 16.79 (-20.63 to 45.03)	4.29 \pm 23.06 (-34.04 to 171.21)	0.294 ^b
Insulin (μ U/mL)	34.76 \pm 111.39 (-69.29 to 550.00)	15.34 \pm 77.29 (-64.91 to 290.00)	3.87 \pm 48.94 (-71.39 to 159.68)	17.99 \pm 83.20 (-71.39 to 550.00)	0.448 ^b
HOMA-IR	41.50 \pm 114.94 (-75.54 to 493.07)	21.08 \pm 92.13 (-71.98 to 378.30)	10.99 \pm 60.86 (-71.08 to 187.25)	24.52 \pm 91.80 (-75.54 to 493.07)	0.586 ^b
T-Cholesterol (mg/dL)	2.34 \pm 17.64 (-29.69 to 47.66)	2.55 \pm 20.48 (-43.54 to 54.21)	2.64 \pm 16.25 (-28.17 to 50.27)	2.51 \pm 17.99 (-43.54 to 54.21)	0.998 ^a
Triglyceride (mg/dL)	10.74 \pm 51.46 (-64.78 to 223.08)	9.59 \pm 29.13 (-36.02 to 81.29)	8.20 \pm 27.67 (-54.78 to 71.65)	9.51 \pm 37.25 (-64.78 to 223.08)	0.969 ^a
HDL-C (mg/dL)	1.73 \pm 17.19 (-27.54 to 51.22)	-2.33 \pm 13.04 (-24.44 to 30.00)	-1.43 \pm 12.51 (-24.39 to 20.83)	-0.68 \pm 14.34 (-27.54 to 51.22)	0.543 ^a
LDL-C (mg/dL)	5.33 \pm 24.38 (-40.60 to 70.59)	7.28 \pm 28.07 (-57.89 to 80.34)	7.44 \pm 29.81 (-36.36 to 102.97)	6.68 \pm 27.19 (-57.89 to 102.97)	0.950 ^a

SD = Standard deviation; 25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D; FPG= Fasting plasma glucose ; HOMA-IR = Homeostasis model assessment- insulin resistant ; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

^a ใช้สถิติ One – way ANOVA; multiple comparisons: Tukey 's honestly significance difference test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของ 25-Hydroxyvitamin D; Total cholesterol; Triglyceride; High-density lipoprotein cholesterol และ Low-density lipoprotein cholesterol ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

^b ใช้สถิติ Kruskal Wallis H test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของ Fasting plasma glucose, Insulin และ Homeostasis model assessment- insulin resistant

^{*} แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$ โดยความแตกต่างของค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ 25(OH)D ระหว่างกลุ่มยาแต่ละคู่ (multiple comparisons: Tukey 's honestly significance difference test) กลุ่มยาหลอกเทียบกับกลุ่มวิตามินดี 20,000 IU ($p < 0.001$), กลุ่มยาหลอกเทียบกับกลุ่มวิตามินดี 40,000 IU ($p < 0.001$), กลุ่มวิตามินดี 20,000 IU เทียบกับกลุ่มวิตามินดี 40,000 IU ($p = 0.053$)



ภาพที่ 7 ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และ 40,000 IU / สัปดาห์

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.016$ เมื่อทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ 25(OH)D โดยใช้ multiple comparisons: Tukey's honestly significance difference test ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ ($p < 0.001$) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ($p < 0.001$)

3. ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะเวลาสั้น ต่อความไวของอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะเวลาสั้นต่อความไวของอินซูลินในผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนและหลังได้รับยา ผู้ป่วยกลุ่มที่ (1) ยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ (2) วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ (3) วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ จำนวนกลุ่มละ 30 ราย ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ที่วิเคราะห์ โดยใช้สถิติ paired t-test พบว่ามีผลการวิเคราะห์แยกตามกลุ่มยาแสดงในตารางที่ 9 ดังนี้

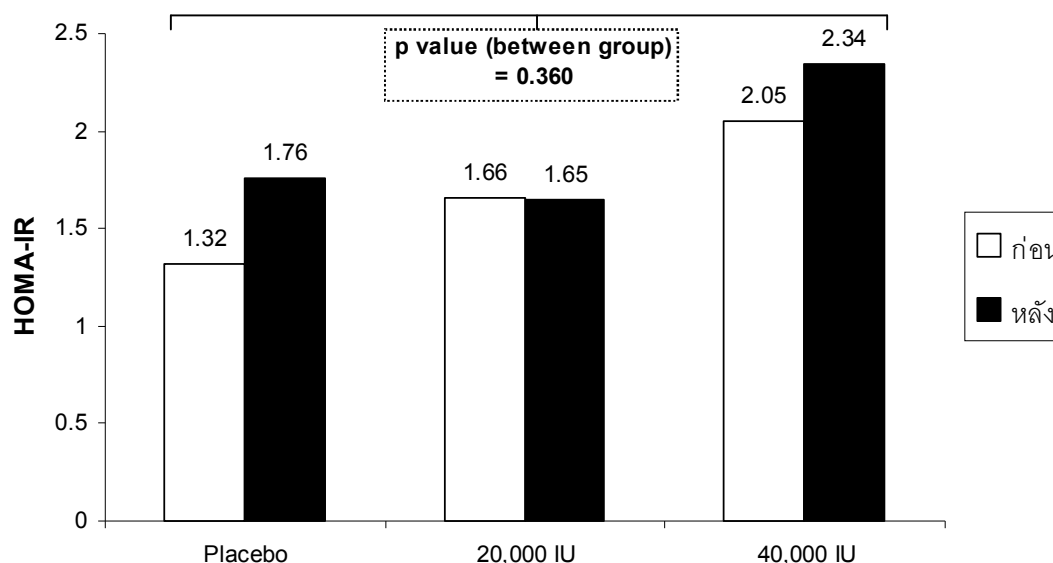
(1) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของ HOMA-IR เพิ่มขึ้นจาก 1.32 ± 1.03 เป็น 1.76 ± 1.70 หลังจากได้ยาหลอกครบ 8 สัปดาห์ แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.059$)

(2) ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของ HOMA-IR ลดลงจาก 1.66 ± 1.03 เป็น 1.65 ± 1.01 หลังจากได้ยาครบ 8 สัปดาห์ แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.959$)

(3) ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของ HOMA-IR เพิ่มขึ้นจาก 2.05 ± 1.55 เป็น 2.34 ± 2.29 หลังจากได้ยาครบ 8 สัปดาห์ แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.197$)

เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย ในผู้ป่วยที่เมื่อเริ่มต้นการศึกษามีค่าเฉลี่ยของ HOMA-IR > 2 พบว่าค่าเฉลี่ยของ HOMA-IR หลังจากผู้ป่วยได้รับวิตามินดีสองทดแทนหรือยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 3 กลุ่ม ($p = 0.572$)

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าการเปลี่ยนแปลงของ HOMA-IR ของทั้ง 3 กลุ่มโดยใช้สถิติ ANOVA พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.360$) (ภาพที่ 8)



ภาพที่ 8 ค่า HOMA-IR เฉลี่ยก่อนและหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และ 40,000 IU / สัปดาห์

การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะเวลายาวขึ้นต่อความไวของอินซูลิน ผลการศึกษายังมีความหลากหลาย เช่น Nagpal และคณะ (122) ศึกษาผลของการให้วิตามินดีทดแทนในช่วงสั้นต่อความไวของอินซูลินในผู้ชายวัยกลางคนที่อ้วนลงพุง จำนวน 100 คน โดยกลุ่มทดลองได้รับวิตามินดีสาม ขนาด 120,000 IU ทุก 2 สัปดาห์ (สัปดาห์ละ 60,000 IU) และกลุ่มควบคุมให้ยาหลอก ระยะเวลาศึกษาทั้งสิ้น 6 สัปดาห์ ผลลัพธ์ปฐมภูมิ คือค่า OGIS index (oral glucose insulin sensitivity) นอกจากนี้ยังประเมินความไวของอินซูลินโดย HOMA-IR และ QUICKI อีกด้วย ผลการศึกษาพบการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ OGIS เป็นบวกซึ่งแสดงถึงความไวต่ออินซูลินเพิ่มขึ้นในกลุ่มทดลอง และเป็นลบซึ่งแสดงถึงความไวต่ออินซูลินลดลงในกลุ่มควบคุม ความแตกต่างดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.038$) เมื่อวิเคราะห์แบบ per-protocol แต่ intention-to-treat ($p = 0.055$) สำหรับ HOMA-IR และ QUICKI ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สรุปได้ว่าเมื่อให้วิตามินดีทดแทนเป็นเวลา 6 สัปดาห์ทำให้ 3-h OGIS index ดีขึ้น ขณะที่ตัวชี้วัดถึงความไวต่ออินซูลินอื่น ๆ เช่น HOMA-IR และ QUICKI ไม่เปลี่ยนแปลง อธิบายได้ว่าการขจัดกลูโคสดีขึ้น (postprandial glucose disposal) ขณะที่ความไวต่ออินซูลินเมื่ออดอาหารไม่ได้เปลี่ยนแปลง (basal fasting hepatic insulin sensitivity) ข้อดีของการศึกษานี้คือ เป็นรูปแบบ double-blinded RCT ทำในประเทศอินเดียซึ่งมีความชุกของโรคเบาหวานและภาวะขาดวิตามินดีสูง โดยใช้ตัวชี้วัดความไวต่ออินซูลินเป็นที่ยอมรับ ขนาดตัวอย่างมากเพียงพอที่จะพบความแตกต่างของ OGIS ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ ระยะเวลา

ติดตามผลสั้น ทำเฉพาะผู้ชาย และคนส่วนใหญ่ขาดวิตามินดีอย่างรุนแรงตั้งแต่เริ่มการศึกษา และเมื่อได้รับวิตามินดีแล้วยังไม่ถึงระดับปกติ ($> 30 \text{ ng/mL}$) การศึกษานี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ HOMA-IR ในช่วงเวลา 6 สัปดาห์ แต่ค่า OGIS index ดีขึ้น ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Pittas และคณะ (126) ที่ทำในช่วงเวลา 3 ปี ที่แสดงถึงผลดีในการเพิ่มความไวของอินซูลิน อย่างไรก็ตาม การที่ค่า HOMA-IR ไม่ดีขึ้น สามารถอธิบายได้ว่าเป็นเพราะช่วงเวลาในการให้วิตามินดีทดแทนสั้นเกินไป โดยค่า HOMA-IR ซึ่งแสดงถึง basal hepatic sensitivity จะใช้เวลาในการตอบสนองนานกว่า postprandial sensitivity (OGIS)

ทำนองเดียวกับ Jorde และ Figenschau (124) ที่ศึกษาผลของการให้วิตามินดีสาม 40,000 IU / สัปดาห์ เทียบกับยาหลอก แต่กลับไม่พบความเปลี่ยนแปลงของ HbA_{1c} ของทั้งสองกลุ่ม รวมทั้ง HOMA-IR, insulin, C-peptide และ fructosamine เมื่อสิ้นสุดการศึกษาระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งผู้วิจัยอธิบายว่ามีข้อจำกัดหลายประการ คือ 1.พลังการทดสอบไม่เพียงพอ (70%) 2. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีการใช้อินซูลิน และ metformin ร่วมด้วย 3.ผลของการให้วิตามินดีทดแทนจะพบมากที่สุด ในคนที่ขาดวิตามินดีแต่ผู้ป่วยในการศึกษานี้ มีระดับ 25(OH)D สูงกว่า 20 ng/mL ทุกคน

ในขณะที่ Von Hurst และคณะ (123) ซึ่งศึกษาผลของวิตามินดีต่อการดื้ออินซูลินในผู้หญิงชาวเอเชียใต้ที่ขาดวิตามินดีร่วมด้วย ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$) และ $\text{HOMA-IR} \geq 1.93$ จำนวน 81 คน โดยให้วิตามินดีสาม 4,000 IU ต่อวัน (เทียบเท่ากับ 28,000 IU / สัปดาห์) และกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก เป็นเวลา 6 เดือน พบว่า HOMA-IR ของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี ค่า HOMA-IR ลดลงเหลือ -0.25 เช่นเดียวกับ fasting insulin ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญด้วย ($p = 0.02$) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกค่า HOMA-IR เพิ่มขึ้นเป็น 0.36 ($p = 0.03$) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้วิตามินดีทดแทนในหญิงที่ขาดวิตามินดีและดื้ออินซูลินสามารถเพิ่มความไวต่ออินซูลินได้ถ้าขนาดมากเพียงพอ และให้ในระยะเวลานานเพียงพอ นอกจากนี้การให้วิตามินดีทดแทนทุกวันยังมีประสิทธิภาพมากกว่าการให้แบบทุกสัปดาห์หรือทุกเดือน

ค่า HOMA-IR ที่จะพิจารณาว่ามีภาวะดื้ออินซูลินหรือไม่ตามเกณฑ์ของ IDF (11) คือมากกว่า 1.775 ซึ่งจากค่าเฉลี่ย HOMA-IR เมื่อเริ่มต้นการศึกษาอยู่ที่ 1.67 ถือว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษายังไม่พบภาวะดื้ออินซูลิน โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษากลายเป็นผู้ป่วยโรคเบาหวาน 43 คน (ร้อยละ 47.8) หากพิจารณาการศึกษาของ Von Hurst และคณะ (123) ที่พบผลดีของการให้วิตามินดีทดแทนในการลดภาวะดื้ออินซูลิน พบว่าการศึกษานี้แตกต่างจาก Von Hurst และคณะ (123) ในเรื่องรูปแบบวิตามินดีซึ่งในการศึกษานี้ใช้วิตามินดีสอง ขณะที่ Von Hurst และคณะ (123) ใช้วิตามินดีสาม ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยของ Von Hurst และคณะ (123) พบภาวะดื้ออินซูลินอยู่ก่อน ($\text{HOMA-IR} \geq 1.93$) และระยะเวลาในการให้วิตามินดีทดแทนนานถึง 6 เดือน นอกจากนี้การศึกษา

ของ Von Hurst และคณะ (123) ยังให้วิตามินดีแบบทุกวัน ซึ่งการให้วิตามินดีทดแทนทุกวันมีประสิทธิผลมากกว่าการให้แบบทุกสัปดาห์หรือทุกเดือน

โดยสรุป ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนที่มีต่อความไวของอินซูลินจะมากหรือน้อยนั้น มีปัจจัยที่ควรคำนึงถึง คือ 1. ขนาดของวิตามินดีที่ได้รับ 2. ระยะเวลาของการให้วิตามินดีทดแทน 3. รูปแบบของวิตามินดีทดแทน 4. มีภาวะดื้อต่ออินซูลินร่วมด้วย 5. มีภาวะขาดวิตามินดีร่วมด้วย

4. การเปรียบเทียบสถานะวิตามินดีภายหลังการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

เมื่อวิเคราะห์สถานะวิตามินดีตามเกณฑ์ของ Endocrine society (130) พบว่าหลังจากผู้ป่วยรับประทานยาครบ 8 สัปดาห์มีภาวะขาดวิตามินดี ($25(\text{OH})\text{D} \leq 20 \text{ ng/mL}$) ในผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 73.3 รองลงมาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ร้อยละ 16.7 และผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ร้อยละ 13.3 เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ วิเคราะห์ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มต่อภาวะขาดวิตามินดี พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

กรณีภาวะพร่องวิตามินดี ($25(\text{OH})\text{D} 21-29 \text{ ng/mL}$) พบมากที่สุดเมื่อผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ รับประทานยาครบ 8 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 50.0 รองลงมาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 26.7 และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ พบภาวะนี้ร้อยละ 23.3 เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ วิเคราะห์ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มต่อภาวะพร่องวิตามินดี ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 3 กลุ่ม ($p = 0.119$) สำหรับกรณีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วงปกติ ($30 - 100 \text{ ng/mL}$) พบมากที่สุดเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์คิดเป็นร้อยละ 60 รองลงมาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU/ สัปดาห์ ร้อยละ 33.3 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ พบเพียงร้อยละ 3.3 เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ วิเคราะห์ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มต่อระดับวิตามินดีในช่วงปกติพบว่ามี ความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดต่อภาวะขาดวิตามินดี ภาวะพร่องวิตามินดี และระดับวิตามินดีปกติ พบว่าหลังจากรับประทานยาครบ 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีสัดส่วนภาวะดังกล่าวใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 34.4, ร้อยละ 33.3 และร้อยละ 32.2 ตามลำดับ (ตารางที่ 12, ภาพที่ 9)

ตารางที่ 12 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มหลังจากรับประทานยา ครบ 8 สัปดาห์

สถานะของ ระดับวิตามินดี	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				χ^2	p value ^a
	(1) PP (N=30)	(2) D ₂ P (N=30)	(3) D ₂ D ₂ (N=30)	รวม (N=90)		
Vitamin D deficiency [25(OH)D ≤ 20 ng/mL]	22 (73.3)	5 (16.7)	4 (13.3)	31 (34.4)	30.756	< 0.001 [*]
Vitamin D insufficiency [25(OH)D 21-29 ng/mL]	7 (23.3)	15 (50.0)	8 (26.7)	30 (33.3)	4.257	0.119
Normal vitamin D [25(OH)D 30-100 ng/mL]	1 (3.3)	10 (33.3)	18 (60.0)	29 (32.2)	20.679	< 0.001 [*]

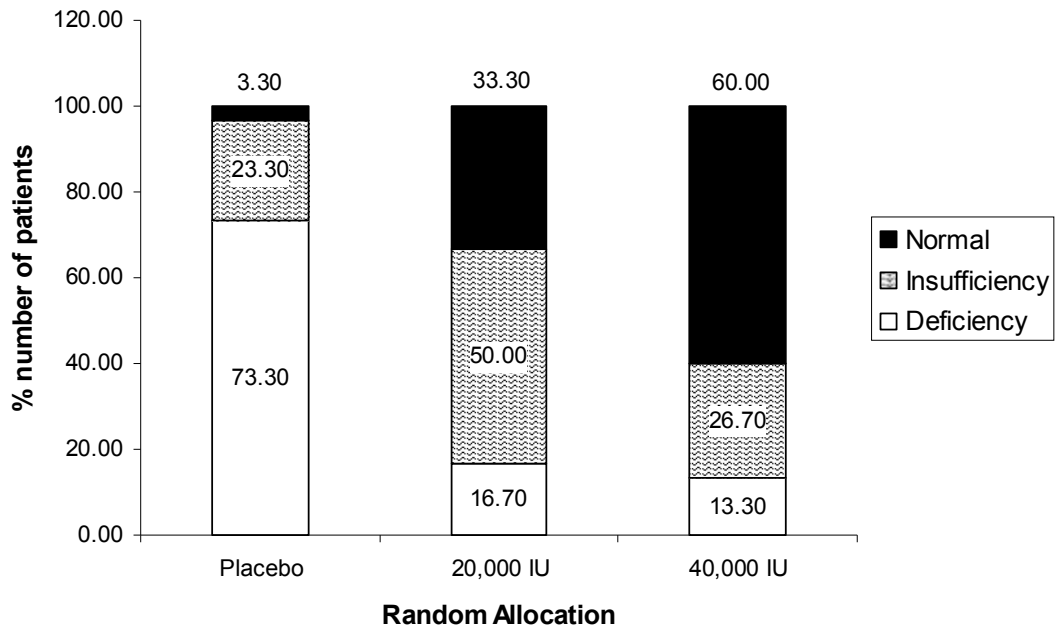
PP หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

D₂P หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

D₂D₂ หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

^a จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D ตามเกณฑ์ภายหลังการรับประทานยา 8 สัปดาห์ ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1) , (2) และ (3) เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Chi – Square test

^{*} แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มยา (p ≤ 0.05)



ภาพที่ 9 สัดส่วนของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจำแนกตามระดับของวิตามินดีภายหลังจากรับประทานยา ครบ 8 สัปดาห์

Sugden และคณะ (125) ศึกษาผลของการให้วิตามินดีสอง ขนาดสูงต่อการทำงานของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะขาดวิตามินดีร่วมด้วย ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$) โดยการให้วิตามินดีสอง 100,000 IU ครั้งเดียว เทียบกับการได้รับยาหลอก ติดตามผลที่ 8 สัปดาห์ (เทียบเท่ากับสัปดาห์ละ 12,500 IU) พบว่าระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ ของกลุ่มทดลองเพิ่มขึ้นจาก 16.08 ng/mL เป็น 25.24 ng/mL ขณะที่กลุ่มยาหลอกมีระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ เพิ่มขึ้นเช่นกันจาก 14.56 ng/mL เป็น 17.6 ng/mL อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ ในกลุ่มทดลองที่เวลา 8 สัปดาห์ ยังคงอยู่ในระดับพ่องวิตามินดี ($25(\text{OH})\text{D}$ 21-29 ng/mL) สอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ หลังจากได้รับยา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 50 ยังคงมีภาวะพ่องวิตามินดี เนื่องจากรูปแบบของวิตามินดีที่ให้เป็นวิตามินดีสอง เหมือนกัน และระยะเวลาที่ให้เท่ากัน

ในขณะที่ Von Hurst และคณะ (123) ซึ่งทำการศึกษาผลของวิตามินดีทดแทนในผู้หญิงชาวเอเชียใต้ที่ดื้อต่ออินซูลิน และมีภาวะขาดวิตามินดีร่วมด้วย พบว่า ภายหลังจากให้วิตามินดีสาม ขนาด 4,000 IU ต่อวัน (28,000 IU / สัปดาห์) เป็นเวลา 6 เดือน ระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ ของกลุ่มทดลองเพิ่มขึ้นจนอยู่ในระดับปกติเมื่อสิ้นสุดการศึกษา (เริ่มต้น 8.4 ng/mL เป็น 32 ng/mL) ขณะที่กลุ่มยาหลอกยังคงมีภาวะขาดวิตามินดีเช่นเดิม (เริ่มต้น 7.6 ng/mL เป็น 11.6 ng/mL) สาเหตุที่กลุ่มทดลองมีระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ เพิ่มขึ้นมากจนอยู่ในระดับปกติ อาจเป็นเพราะให้ในรูปแบบวิตามินดีสาม ซึ่งมีความสามารถในการเพิ่มระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ มากกว่าวิตามินดีสอง ถึง 3 เท่า และให้เป็นเวลานานถึง 6 เดือน

5. การเปรียบเทียบราคายาต่อร้อยละของ $25(\text{OH})\text{D}$ ที่เพิ่มขึ้นภายใน 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

ราคาของวิตามินดีสอง ขนาด 20,000 IU แคปซูลละ 1.50 บาท (โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า)

มูลค่าต่อ 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

$$= \text{จำนวนแคปซูลวิตามินดีสอง} \times \text{ราคาของวิตามินดีสอง}$$

$$= 8 \times 1.50 = 12 \text{ บาท}$$

มูลค่าต่อ 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

$$= \text{จำนวนแคปซูลวิตามินดีสอง} \times \text{ราคาของวิตามินดีสอง}$$

$$= 16 \times 1.50 = 24 \text{ บาท}$$

ค่าความแตกต่างของมูลค่าต่อ 2 เดือนระหว่าง 2 กลุ่มการรักษา เท่ากับ $24 - 12 = 12$ บาท การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง ขนาด 20,000 IU และ 40,000 IU / สัปดาห์ เพิ่มระดับ 25(OH)D ได้ ร้อยละ 84.51 และ 118.34 ตามลำดับ

$$\begin{aligned} \text{The incremental cost effectiveness ratio (ICER) คำนวณโดย} &= \frac{(24 - 12) \text{ บาท}}{(Y - X)} \\ &= \frac{(24 - 12) \text{ บาท}}{(118.34 - 84.51)} \\ &= 0.35 \text{ บาท} \end{aligned}$$

หมายถึง การทำให้ระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้น ร้อยละ 1 ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ต้องเสียค่าใช้จ่ายมากกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ เท่ากับ 0.35 บาท

$$\begin{aligned} \text{ค่าใช้จ่ายต่อระดับ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์} \\ = \frac{\text{มูลค่าต่อ 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์}}{\text{ร้อยละการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ดังนั้น ค่าใช้จ่ายของกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ ในการทำให้ระดับ} \\ \text{25(OH)D เพิ่มขึ้น ร้อยละ 1 ในเวลา 8 สัปดาห์ เท่ากับ} \frac{12}{84.51} = 0.142 \text{ บาท} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ค่าใช้จ่ายต่อระดับ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์} \\ = \frac{\text{มูลค่าต่อ 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์}}{\text{ร้อยละการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ดังนั้น ค่าใช้จ่ายของกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ในการทำให้ระดับ} \\ \text{25(OH)D เพิ่มขึ้น ร้อยละ 1 ในเวลา 8 สัปดาห์ เท่ากับ} \frac{24}{118.34} = 0.203 \text{ บาท} \end{aligned}$$

จัดว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ มีความคุ้มค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

6. ความปลอดภัยของการให้วิตามินดี ทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

ผู้ป่วยทั้งหมด 90 รายในการศึกษานี้ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยออกจากการศึกษา และเมื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ จากการให้ยาทั้งหมดที่เกิดขึ้น โดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์การให้ยา (Naranjo's Algorithm) ผลการประเมินทั้งหมดอยู่ในระดับเป็นไปได้ (possible)

จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU/ สัปดาห์ และ วิตามินดีสอง 40,000 IU/ สัปดาห์ ในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์หลังจากรับประทานยา แสดงในตารางที่ 13 อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยรวมพบร้อยละ 8.4 โดยอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาหลอกพบมากที่สุดร้อยละ 10.7 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU/ สัปดาห์ และ วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ พบในอัตราที่เท่ากัน คือร้อยละ 7.2 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ในแต่ละกลุ่มไม่ต่างกัน ($p = 1.000$)

ตารางที่ 13 จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์ (N=90)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				p value [†]
	(1) PP (N=30)	(2) D ₂ P (N=30)	(3) D ₂ D ₂ (N=30)	รวม (N=90)	
เวียนศีรษะ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.2)	1.000
คลื่นไส้	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1(1.2)	1.000
ปวดศีรษะ	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.4)	1.000
รู้สึกอยากอาหาร	2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.6)	0.770
รวม	3 (10.7)	2 (7.2)	2 (7.2)	7 (8.4)	1.000

PP = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์

D₂P = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์

D₂D₂ = กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

[†] เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา โดยใช้สถิติ Fisher's Exact test

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบนนั้น ได้จากการที่ผู้วิจัยโทรศัพท์สอบถามผู้ป่วย สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในช่วงที่รับประทานยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 – 8 แล้วประเมินโดยใช้ Naranjo's algorithm โดยอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ และรู้สึกอยากอาหารนั้น ผู้ป่วยแจ้งว่าพบตลอดช่วงระยะเวลาที่รับประทานยา สำหรับอาการปวดศีรษะนั้นผู้ป่วยแจ้งว่า พบในช่วงสัปดาห์ที่ 1 - 3

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกความปลอดภัยในการใช้ยา แสดงดังตารางที่ 14 เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างโดยใช้สถิติ paired t-test พบว่าระดับเอนไซม์ตับ ระดับแคลเซียม ระดับฟอสฟอรัส และค่าครีเอตินีน ก่อนและหลังได้รับยาในทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$) มีเพียงค่าเฉลี่ยของระดับ ALT ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่านั้นที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.028$) สำหรับความแตกต่างของระดับเอนไซม์ตับ ระดับแคลเซียม ระดับฟอสฟอรัส และค่าครีเอตินีนระหว่างกลุ่มของทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

Sneve และคณะ (129) ศึกษาผลของการให้วิตามินดีทดแทนขนาด 40,000 IU / สัปดาห์, 20,000 IU / สัปดาห์ และยาหลอก ร่วมกับการได้รับแคลเซียม 500 มิลลิกรัม ทุกวัน เป็นเวลา 1 ปี ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย 3 คน ต้องถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงคือเป็น primary hyperparathyroidism 2 คน และอีก 1 คน มีระดับแคลเซียมในเลือด 2.62 mmol/L (ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง หมายถึง ระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 2.60 mmol/L) อาการอันไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบบนนั้นไม่รุนแรง ส่วนใหญ่เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร รองลงมาคือระบบกล้ามเนื้อและกระดูก โดยไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ในทั้งสามกลุ่ม เช่นเดียวกับการศึกษาของ Jorde และ Figenschau (124) ที่ให้วิตามินดีสาม ขนาด 40,000 IU / สัปดาห์และอีกกลุ่มให้ยาหลอก เป็นเวลา 6 เดือน พบผู้ป่วย 1 คน ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (2.66 mmol/L) และมีไข้ หลังจากได้รับยาไป 3 เดือน จึงถูกคัดออกจากการศึกษา สาเหตุที่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง อาจเป็นเพราะทั้งสองการศึกษาให้วิตามินดีทดแทนในขนาดสูง และให้เป็นระยะเวลานาน หากให้แคลเซียมร่วมด้วยควรเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงดังกล่าว

จากการศึกษาครั้งนี้ ความร่วมมือในการติดตามการรักษาของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 8 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้ความร่วมมือในการติดตามการรักษาสูง (มาพบแพทย์ตรงตามกำหนด ที่เวลานี้สิ้นสุดการศึกษา 8 สัปดาห์) จำนวน 66 คน (ร้อยละ 73.33) ความร่วมมือในการติดตามการรักษาปานกลาง (มาพบแพทย์คลาดเคลื่อนกว่าวันที่กำหนด น้อยกว่า 1 สัปดาห์) จำนวน 24 คน (ร้อยละ 26.67) อย่างไรก็ตามทั้งผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการติดตามการรักษาสูงและปานกลาง รับประทานยาครบถ้วนทุกสัปดาห์ ตลอดการศึกษา 8 สัปดาห์

ตารางที่ 14 ผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับ ระดับแคลเซียม ระดับฟอสฟอรัส และการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์, วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ที่เปลี่ยนแปลง หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์

พารามิเตอร์	(1) PP (N = 30)			(2) D ₂ P (N = 30)			(3) D ₂ D ₂ (N = 30)			p value ^b ระหว่างกลุ่ม
	ค่าเฉลี่ย ± SD			ค่าเฉลี่ย ± SD			ค่าเฉลี่ย ± SD			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8	p value ^a (ก่อน-หลัง)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 8	p value ^a (ก่อน-หลัง)	
AST (U/L) (0 – 31)	27.82 ± 11.00	24.46 ± 5.67	0.063	26.18 ± 12.30	25.75 ± 8.30	0.838	24.93 ± 8.05	24.43 ± 7.19	0.629	0.372
ALT (U/L) (0 – 31)	24.96 ± 10.03	21.25 ± 7.60	0.028*	24.00 ± 13.36	24.75 ± 13.77	0.748	25.07 ± 11.06	23.50 ± 9.94	0.265	0.224
Cal (mg/dL) (8.1 – 10.4)	9.50 ± 0.42	9.40 ± 0.46	0.115	9.39 ± 0.42	9.44 ± 0.36	0.455	9.66 ± 0.68	9.65 ± 0.40	0.977	0.495
Phos (mg/dL) (2.7 – 4.5)	3.45 ± 0.49	3.41 ± 0.47	0.651	3.35 ± 0.36	3.30 ± 0.45	0.609	3.21 ± 0.48	3.33 ± 0.52	0.166	0.353
SCr (mg/dL) (0.51 – 0.95)	1.05 ± 0.41	1.09 ± 0.46	0.251	0.94 ± 0.30	0.95 ± 0.33	0.532	1.05 ± 0.33	1.05 ± 0.32	1.000	0.627

SD = Standard deviation; AST = aspartate aminotransferase ; ALT = alanine aminotransferase; Cal = calcium; Phos = phosphorus; SCr = serum creatinine

^a ใช้สถิติ paired t – test เปรียบเทียบ mean ± SD ของ aspartate aminotransferase ; alanine aminotransferase; calcium; phosphorus และ serum creatinine ก่อนและหลังได้รับยาในผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3)

^b ใช้สถิติ One – way ANOVA; multiple comparisons: Tukey’s honestly significance difference test เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของ aspartate aminotransferase ; alanine aminotransferase; calcium; phosphorus และ serum creatinine ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ (1), (2) และ (3) , * แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p ≤ 0.05)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

1. สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental design) ชนิด randomized, prospective, double-blinded, parallel design โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้วิตามินทดแทน ในระยะสั้นต่อระดับของวิตามินดี และความไวของอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก ในผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษา ณ แผนกอายุรกรรม แผนกหัวใจและหลอดเลือด และแผนกเวช ศาสตร์ครอบครัวโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าระหว่างเดือนมกราคม 2554 – กันยายน 2554

จากผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกทั้งหมด 300 ราย มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย และยินยอมเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ ทั้งหมด 90 ราย เป็นเพศชาย 46 ราย (ร้อยละ 51.1) และเพศหญิง 44 ราย (ร้อยละ 48.9) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 63.65 ± 11.69 ปี น้ำหนักและ ส่วนสูงเฉลี่ย 69.40 ± 11.74 kg และ 160.78 ± 8.35 cm ตามลำดับ ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.80 ± 3.79 kg/m² ความดันซิสโตลิกเฉลี่ย 135.50 ± 15.47 mmHg ความดันไดแอสโตลิกเฉลี่ย 78.45 ± 16.48 mmHg โรคที่พบร่วมสูงสุด คือ โรคไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 75.6 รองลงมาคือ โรคความดันเลือดสูงและโรคเบาหวาน ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาลดไขมันในเลือดสูงมากที่สุด คือ แอสไพริน รองลงมาคือ ยาลดความดันเลือดสูงกลุ่ม CCBs ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจนถึงสิ้นสุด ระยะเวลาการวิจัย 8 สัปดาห์ มีทั้งหมด 84 ราย

ข้อมูลผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยา (สัปดาห์ที่ 0) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่ม ($p > 0.05$, ทุกค่า) ข้อมูลผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ ได้แก่ 25(OH)D, FPG, Insulin, HOMA-IR, AST, ALT, calcium, phosphorus, albumin, serum creatinine, BUN, total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C และ HbA_{1c}

การวิเคราะห์ความแตกต่างของผลการตรวจร่างกายหลังจากได้รับวิตามินดีทดแทน 8 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยรอบเอว ระหว่างกลุ่ม ($p = 0.035$) แต่เมื่อวิเคราะห์ต่อไปโดยใช้การทดสอบ multiple comparison พบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.016$) และผลการตรวจร่างกายอื่น ๆ ทั้ง 3 กลุ่ม แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนระยะสั้นต่อระดับวิตามินดี ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดี สอง 40,000 IU / สัปดาห์ เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างของระดับวิตามินดีระหว่าง

กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ต่อไปโดยใช้การทดสอบ multiple comparison พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ และ 20,000 IU / สัปดาห์ มีระดับวิตามินดีเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ 25(OH)D ($p = 0.040$) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาต้นทุนประสิทธิผลของการให้วิตามินดีทดแทน คำนวณโดยใช้มูลค่าของการให้วิตามินดีทดแทนต่อร้อยละของ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นพบว่าการทำให้ระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นร้อยละ 1 ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ต้องเสียค่าใช้จ่ายมากกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ เท่ากับ 0.35 บาท หมายถึงการให้วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ มีความคุ้มค่ามากกว่าวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้วิตามินดีทดแทนระยะสั้นต่อ ความไวของอินซูลิน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล/ สัปดาห์ วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยของ HOMA-IR ระหว่างกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p=0.360$)

เมื่อวิเคราะห์สถานะวิตามินดีตามเกณฑ์ของ Endocrine society (130) พบว่าหลังจากผู้ป่วยรับประทานยาครบ 8 สัปดาห์แล้ว มีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วงปกติ (30 - 100 ng/mL) พบมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์คิดเป็นร้อยละ 60 รองลงมาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU/ สัปดาห์ ร้อยละ 33.3 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ พบเพียงร้อยละ 3.3 เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ วิเคราะห์ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มต่อระดับวิตามินดีในช่วงปกตินี้พบว่ามีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

จากการติดตามอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ($p = 1.000$) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดเป็นอาการที่ไม่รุนแรงหรืออันตรายถึงชีวิต ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ อาการคลื่นไส้ ปวดศีรษะ รู้สึกอยากอาหารเพิ่มขึ้น สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีระดับ ALT ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ หลังจากรับประทานยาครบ 8 สัปดาห์ ส่วนระดับ AST, calcium, phosphorus และ serum creatinine ไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลังได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ และไม่พบความแตกต่างของผลตรวจดังกล่าว ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม

2. การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

(1) ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีสองทดแทน (20,000 IU และ 40,000 IU / สัปดาห์) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่มีภาวะขาดวิตามินดีร่วมด้วย [$25(\text{OH})\text{D} \leq 20 \text{ ng/mL}$] ขนาดวิตามินดีสองที่ใช้ในการศึกษานี้ อาจต่ำเกินไป เนื่องจากในปี 2011 Endocrine Society (130) ได้ออกแนวทางในการรักษาภาวะขาดวิตามินดีไว้ว่า ควรเริ่มโดยการให้วิตามินดีสอง หรือ วิตามินดีสาม ในขนาดสูง ผู้ใหญ่ควรให้ 50,000 IU / สัปดาห์ หรือ 6,000 IU / วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ จากนั้นให้ maintenance ขนาด 1,500 - 2,000 IU / วัน แต่การศึกษานี้ให้วิตามินดีขนาดสูงสุดเพียง 40,000 IU / สัปดาห์ ซึ่งแนวทางการรักษาของ Endocrine Society (130) นี้ ออกมาหลังจากการศึกษานี้ได้ดำเนินการไปแล้วระยะหนึ่ง อย่างไรก็ตามแม้ว่าระดับวิตามินดีเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์จะไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ หลังจากได้รับยา 8 สัปดาห์แล้วจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีกลับสู่ระดับปกติ (30 – 100 ng/mL) มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ และไม่มีผู้ป่วยเกิดอาการพิษจากการให้วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ เนื่องจากปัจจุบันประเทศไทยมีวิตามินดีสองจำหน่ายเฉพาะรูปแบบแคปซูลเพียงขนาดเดียวคือ 20,000 IU เท่านั้น ดังนั้นจึงควรให้วิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ อย่างน้อย 8 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดี

(2) ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีสองทดแทนต่อความไวของอินซูลินที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง 40,000 IU / สัปดาห์ และวิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ ไม่พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะระยะเวลาที่ให้เพียง 8 สัปดาห์ จึงทำให้เห็นผลไม่ชัดเจน เนื่องจากมีการเสนอว่ากลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินดีมีผลในระดับเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ซึ่งช่วยในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ลดการดื้อต่ออินซูลิน และลดการหลั่งไซโตไคน์ที่ทำให้เบต้าเซลล์ตาย

(3) การศึกษาเรื่องต้นทุนประสิทธิผลของการให้วิตามินดีสองทดแทนขนาด 40,000 IU / สัปดาห์ เทียบกับ 20,000 IU / สัปดาห์ พบว่าการให้วิตามินดีสองทดแทนขนาด 20,000 IU / สัปดาห์ มีความคุ้มค่ามากกว่าการให้วิตามินดีสองทดแทนขนาด 40,000 IU / สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากวิตามินดีสองมีราคาถูกลงและผลิตได้เองในประเทศไทย และการให้วิตามินดีสองทดแทนขนาด 40,000 IU / สัปดาห์ สามารถทำให้ผู้ป่วยมีระดับวิตามินดีกลับสู่ระดับปกติได้มากกว่าการให้วิตามินดีสอง 20,000 IU / สัปดาห์ จึงควรให้วิตามินดีสองทดแทนในขนาด 40,000 IU / สัปดาห์ อย่างน้อย 8 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดี

(4) อาการอื่นไม่เพียงประสงค์ที่พบจากการให้วิตามินดี และยาหลอกไม่แตกต่างกันและอาการไม่เพียงประสงค์ที่พบนั้นเป็นอาการที่ไม่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ เวียนศีรษะ รู้สึกอยากอาหาร จากการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้ พบว่า การได้รับวิตามินดีขนาดสูง เช่น 50,000 IU ทุกวัน และเป็นระยะเวลาเวลานานหลายเดือน จึงจะพบอาการไม่เพียงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ จากการศึกษาไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีสอง ขนาด 40,000 IU / สัปดาห์ ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ เกิดอาการไม่เพียงประสงค์ดังกล่าว

(5) เนื่องจากผู้วิจัยได้ให้คำแนะนำเรื่องการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตแก่ผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษา ทั้งในเรื่องการรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย และการลดปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ดังนั้นจึงพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล / สัปดาห์ ในการศึกษา มีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นร้อยละ 18.04

3. ข้อจำกัดในการวิจัย

(1) การศึกษาครั้งนี้ศึกษาประสิทธิศักร์ และความปลอดภัยของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะเวลาสั้น 8 สัปดาห์เท่านั้น ดังนั้นอาจไม่สามารถบอกถึงประสิทธิศักร์ และความปลอดภัยของการใช้วิตามินดีในระยะยาวได้

(2) การคำนวณด้านต้นทุนประสิทธิผลของยา เปรียบเทียบเฉพาะราคาภายใน 8 สัปดาห์ต่อร้อยละของ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งไม่ได้ครอบคลุมค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาลอื่นๆ ทั้งหมดของผู้ป่วย

4. ข้อเสนอแนะของการวิจัย

(1) การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาถึงประสิทธิศักร์ และความปลอดภัยของการใช้วิตามินดีทดแทนในระยะเวลาสั้น 8 สัปดาห์เท่านั้น ซึ่งควรมีระยะเวลาในการศึกษาที่นานกว่านี้ เพื่อศึกษาประสิทธิศักร์และความปลอดภัย รวมถึงแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงความไวต่ออินซูลิน จากการใช้ยาในระยะยาว

(2) ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน หรือ prediabetes เพื่อดูผลของการให้วิตามินดีทดแทนต่อความไวของอินซูลิน

(3) ควรศึกษาเพิ่มเติมว่าการให้วิตามินดีทดแทนส่งผลต่อการลดอุบัติการณ์การตายโดยรวม การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตายหรือไม่ เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยสูงสุด

(4) ควรมีการควบคุมพฤติกรรมการบริโภคอาหารที่มีวิตามินดีเป็นส่วนประกอบ การได้รับแสงแดด เพื่อลดปัจจัยกวนที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับวิตามินดี และความไวของอินซูลิน

รายการอ้างอิง

- (1) DeFronzo, R.A., and Ferrannini, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 14 (1991): 173 -194.
- (2) Kaplan, N.M. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch. Intern. Med. 149 (1989): 1514 -1520.
- (3) Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37 (1988): 1595 -1607.
- (4) Park, Y.W., et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the national health and nutrition examination survey, 1988-1994. Arch. Intern. Med. 163 (2003): 427-436.
- (5) Deurenberg-Yap, M., Yian, T.B., Kai, C.S., Deurenberg, P., and Van Staveren, W.A. Manifestation of cardiovascular risk factors at low levels of body mass index and waist-to-hip ratio in Singaporean Chinese. Asia Pacific J. Clin. Nutr. 8 (1999): 177-183.
- (6) Nittiyant, W. For the Diabetes Study Group of Thailand: Metabolic syndrome, ischemic heart disease and stroke in Thais with type 2 diabetes. Int. Med. J. Thai 21 (2005): 785-791.
- (7) World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization: 1999.
- (8) Balkau, B., and Charles, M.A. Comment of the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet. Med. 16 (1999): 442-443.
- (9) National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in

- adults (Adult Treatment Panel III): Final report. JAMA 285 (2001): 2486-2497.
- (10) Einhorn, D., et al. American College of Endocrinology position statement of the insulin resistance syndrome. Endocr. Pract. 9 (2002): 237-252.
- (11) Alberti, KG.MM., and Zimmet, S.J. For the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet. 366 (2005): 1059-1062.
- (12) Grundy, S.M., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement Executive Summary. Circulation 12 (2005): 2735-2752.
- (13) Nemerovski, C.W., et al. Vitamin D and Cardiovascular disease. Pharmacotherapy. 29 (6) (2009): 691 – 708.
- (14) Vanga, S.R., Good, M., Howard, P.A., and Vacek, J.L. Role of vitamin D in cardiovascular health. Am. J. Cardiol. 106 (2010): 798-805.
- (15) Kulie, T., et al. Vitamin D: an evidence-based review. J. Am. Board Fam. Med. 22 (2009): 698-706.
- (16) Grandi, N.C., Breitling, L.P., and Brenner, H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. Prev. Med. 51 (2010): 228-233.
- (17) Hutchinson, M.S., et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromso study. Eur. J. Endocri. 162 (2010): 935-942.
- (18) Martins, D., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the united states: Data from the third national health and nutrition examination survey. Arch. Intern. Med. 167 (2007): 1159–1165.
- (19) ศุภศิลาณี สุนทรามา, สุกรี สุนทรามา และ ละออ ชัยลูกิจ. ความชุกและระดับของ calcidiol ในสตรีสูงอายุที่ขาดวิตามินดีซึ่งอาศัยอยู่ในเขตเทศบาลเมือง จ.ขอนแก่น ประเทศไทย. ศรีนครินทร์เวชสาร. 17(4) (2545): 231-238.

- (20) Young, K.A., et al. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanics and African Americans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (2009): 3306–3313.
- (21) Aggarwal, N., Reis, J.P., and Michos, E.D. Vitamin D deficiency and its implications on cardiovascular disease. Curr. Cardio. Risk Rep. 4 (2010): 68-75.
- (22) Holick, M.F., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 96 (2011): 1911-1930.
- (23) Cupp, M. Vitamin D dosing: an update. Pharmacist 's letter/Prescriber 's letter 26(7) (2010): 260707.
- (24) สาธารณสุข, กระทรวง. กองโภชนาการ. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์ (รสพ), 2546.
- (25) ปวีฉน์ ผุคววย. การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาพิทาวาสแททิน 1 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับอะทอร์วาสแททิน 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูงในเลือด. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทบริหารธุรกิจ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2552.
- (26) Muniyappa, R., Lee, S., Chen, H., and Quon, M.J. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 294 (2008): E15-E26.
- (27) WHO publication: Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions [online]. Geneva: World Health Organization, 2002. Available from: http://www.cdmubengal.org/other_info/WHOSafetyOfMedicinesGuide.pdf [2005, Dec 26]
- (28) Reichelsen, B., Pedersen, S.B., Moller-Pederson, T., and Bak, J.F. Regional differences in triglyceride breakdown in human adipose tissue: effects of catecholamines, insulin and prostaglandin E₂. Metabolism. 40 (1991): 990-996.

- (29) Ferrannini, E., Barrett, E.J., Bevilacqua, S., and DeFronzo, R. Effects of fatty acids on glucose production and utilization in man. J. Clin. Invest. 72 (1983): 1737-1747.
- (30) Grundy, S.M., et al. Clinical management of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation 109 (2004): 551-6.
- (31) National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. Obes. Res. 2 (supp 6) (1998): 51S-209S.
- (32) Lindstrom, J., Louheranta, A., and Mannelin, M. For the Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 26 (2003): 3160-3167.
- (33) Thompson, P.D., et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association council on clinical cardiology and the council on nutrition, physical activity, and metabolism. Circulation 107 (2003): 3109-3116.
- (34) Chobanian, A.V., et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 th Report. JAMA 289 (2003): 2560-2572.
- (35) Shoback, D., Sellmeyer, D., and Bikle, D. Greenspan's basic and clinical endocrinology, 8th ed. Columbus, OH: The McGraw-Hill Companies, 2007.
- (36) Holick, M.F. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 357 (2007): 266-281.
- (37) Wikvall, K. Cytochrome P450 enzymes in the bioactivation of vitamin D to its hormonal form (review). Int. J. Mol. Med. 7 (2001): 201-209.
- (38) Nemerovski, C.W., et al. Vitamin D and Cardiovascular disease. Pharmacotherapy 29 (2009): 691 – 708.

- (39) Bouvard, B., et al. Extraskelatal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and Controversies. Joint Bone Spine 78 (2011) 10-16.
- (40) Holick, M.F., and Chen, T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am. J. Clin. Nutr. 87 (2008): S1080-1086.
- (41) Wikipedia, the free encyclopedia. Ergocalciferol [online]. Available from : <http://en.wikipedia.org/wiki/Ergocalciferol> [2011, Sep 16]
- (42) Wikipedia, the free encyclopedia. Cholecalciferol [online]. Available from : <http://en.wikipedia.org/wiki/Cholecalciferol> [2011, Sep 16]
- (43) Holick, M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. Ann. Epidemiol. 19 (2009): 73-78.
- (44) Bischoff-Ferrari, H.A., Shao, A., Dawson-Hughes, B., Hathcock, J., Giovannucci, E., and Willett, W.C. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. Osteoporos. Int. 21 (2010): 1121-1132.
- (45) Trang, H., Cole, D.E., Rubin, L.A., Pierratos, A., Siu, S., and Vieth, R. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiency than dose vitamin D₂. Am. J. Clin. Nutr. 68 (1998): 848-854.
- (46) Marx, S.J., Jones, G., Weinstein, R.S., Chrousos, G.P., and Renquist, D.M. Differences in mineral metabolism among nonhuman primates receiving diets with only vitamin D₃ only vitamin D₃ or only vitamin D₂. J. Clin. Endocrinol. Metab. 69 (1989): 1282-1290.
- (47) Jones, G., Byrnes, B., Palma, F., Seger, D., and Mazur, Y. Displacement potency of vitamin D₂ analogs in competitive protein-binding assays for 25-dihydroxyvitamin D₃, 24, 25-dihydroxyvitamin D₃, and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 (1980): 773-775.
- (48) Mawer, E.B., et al. Unique 24-hydroxylated metabolites represent a significant pathway of metabolism of vitamin D₂ in humans: 24-hydroxyvitamin D₂ and 24- hydroxyvitamin D₂ detectable in human serum. J. Clin. Endocrinol. Metab. 83 (1998) 8: 2156-2166.

- (49) Holmberg, I., Berlin, T., Ewerth, S., and Bjorkhem, I. 25-Hydroxylase activity in subcellular fractions from human liver. Evidence for different rates of mitochondrial hydroxylation of vitamin D₂ and D₃. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 46 (1986): 785-790.
- (50) Guo, Y.D., Strugnell, S., Back, D.W., and Jones, G. Transfected human liver cytochrome P-450 hydroxylates vitamin D analogs at different side-chain positions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (1993): 8668-8672.
- (51) Harris, S. Can vitamin D Supplementation in infancy prevent type 1 diabetes?. Nutr. Rev. 60 (2002): 118-121.
- (52) Harris, S.S., Dawson-Hughes, B., and Perrone, G.A. Plasma 25-hydroxyvitamin D response of younger and older men to three weeks of supplementation with 1800 IU/day of vitamin D. J. Am. Coll. Nutr. 18 (1999): 470-474.
- (53) Grady, L.T., and Thakker, K.D. Stability of solid drugs: degradation of ergocalciferol (vitamin D₂) and cholecalciferol (vitamin D₃) at high humidity and elevated temperatures. J. Pharm. Sci. 69 (1980): 1099-1102.
- (54) Stephenson, D.W., and Peiris, A.N. The lack of vitamin D toxicity with megadose of daily ergocalciferol (D₂) therapy: A case report and literature review. Southern Medical Journal 102 (2009): 765-768.
- (55) Houghton, L.A., and Vieth, R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as vitamin supplement. Am. J. Clin. Nutr. 84 (2006): 694-697.
- (56) Harrington, D.D., and Page, E.H. Acute vitamin D₃ toxicosis in horses: case-reports and experimental studies of the comparative toxicology of vitamin D₂ and D₃. J. Am. Vet. Med. Assoc. 182 (1983): 1358-1369.
- (57) Janssen, H.C. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. Am. J. Clin. Nutr. 75 (2002): 611-615.
- (58) Mutsuoka, L.Y., Ide, L., Wortsman, J., Maclaughlin, J.A., and Holick, M.F. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 64 (1987): 1165-1168.

- (59) Wortsman, J., Matsuoka, L.Y., Chen, T.C., Lu, Z., and Holick, M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am. J. Clin. Nutr. 72 (2000): 690-693.
- (60) Webb, A.R., Kline, L., and Holick, M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 67 (1988): 373-378.
- (61) Weishaar, R.E., Kim, S.N., Saunders, D.E., and Simpson, R.U. Involvement of vitamin D₃ with cardiovascular function: effects on physical and morphological properties. Am. J. Physiol. 258 (1990):E134-142.
- (62) Weishaar, R.E., and Simpson, R.U. Vitamin D₃ and cardiovascular function in rats. J. Clin. Invest. 79 (1987):1706-1712.
- (63) Weishaar, R.E., and Simpson, R.U. Involvement of vitamin D₃ with cardiovascular function II. Direct and indirect effects. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 253 (1987): E675-683.
- (64) Zittermann, A., Schleithoff, S.S., and Koerfer, R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? Heart Fail. Rev. 11 (2006): 25-33.
- (65) Rostand, S.G., and Drueke, T.B. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. Kidney Int. 56 (1999): 383-392.
- (66) Park, C.W., et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am. J. Kidney Dis. 33 (1999): 73-81.
- (67) Nibbelink, K.A., Tishkoff, D.X., Hershey, S.D., Rahman, A., and Simpson, R.U. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 103 (2007): 533-537.

- (68) Walters, M.R., Ilenchuk, T.T., and Claycomb, W.C. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulates Calcium uptake by cultured adult rat ventricular cardiac muscle cells. J. Biol. Chem. 262 (1987): 2536-2541.
- (69) Rahman, A., Hershey, S., Ahmed, S., Nibbelink, K., and Simpson, R.U. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 103 (2007): 416-419.
- (70) Simpson, R.U., Hershey, S.H., and Nibbelink, K.A. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 103 (2007): 521-524.
- (71) Li, Y.C., et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J. Clin. Invest. 110 (2002): 229-238.
- (72) Zittermann, A., and Koerfer, R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. Mol. Aspects Med. 29 (2008): 423-432.
- (73) Mann, D.L., and Young, J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. Chest 105 (1994): 897-904.
- (74) Canning, M.O., Grotenhuis, K., Wit, H., Ruwhof, C., and Drexhage, H.A. 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. Eur. J. Endocrinol. 145 (2001): 351-357.
- (75) Müller, K., Haahr, P.M., Diamant, M., Rieneck, K., Kharazmi, A., and Bendtzen, K. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits cytokine production by human blood monocytes at the posttranscriptional level. Cytokine 4 (1992): 506-512.
- (76) Zhu, Y., Mahon, B.D., Froicu, M., and Cantorna, T. Calcium and 1- α ,25-dihydroxyvitamin D₃ target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. Eur. J. Immunol. 35 (2005): 217-224.

- (77) Duprez, D., Buyzere, M., Backer, T., and Clement, D. Relationship between vitamin D₃ and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. Blood Press. 3 (1994): 389-393.
- (78) Kristal-Boneh, E., Froom, P., Harari, G., and Ribak, J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. Hypertension 30 (1997):1289-1294.
- (79) Scragg, R., Holdaway, I., Singh, V., Metcalf, P., Baker, J., and Dryson, E. Serum 25-hydroxycholecalciferol concentration in newly detected hypertension. Am. J. Hypertens. 8 (1995): 429-432.
- (80) Scragg, R., Sowers, M.F., and Bell, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey. Am. J. Hypertens. 20 (2007): 713-719.
- (81) Snijder, M.B., et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. J. Intern. Med. 261 (2007): 558-565.
- (82) Forman, J.P., et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension 49 (2007): 1063-1069.
- (83) Hu, G., et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch. Intern. Med. 164 (2004): 1066-1076.
- (84) Weyer, C., Bogardus, C., and Pratley, R.E. Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes. Diabetes 48 (1999): 1607-1614.
- (85) Pittas, A.G., et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 92 (2007): 2017-2029.
- (86) Tee, G.D., and Donkin, S.S. Vitamin D: emerging new role in insulin sensitivity. Nutr. Res. Rev. 22 (2009): 82-92.
- (87) Bland, R., et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 90 (2004): 121-125.

- (88) Morrissey, R.L., et al. Calcium binding protein: its cellular localization in jejunum, kidney and pancreas. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149 (1975): 56–60.
- (89) Sooy, K., et al. Calbindin-D28k controls (Ca²⁺) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-D28k knockout mice and beta cell lines. J. Biol. Chem. 274 (1999): 34343–34349.
- (90) Duncan, B.B., et al. Low grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes 52 (2003): 1799–1805.
- (91) Pradhan, A.D., et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 286 (2001): 327–334.
- (92) Giulietti, A., et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ works as anti-inflammatory. Diabetes Res. Clin. Pract. 77 (2007): 47–57.
- (93) Tai, K., et al. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Nutrition 24 (2008): 279–285.
- (94) Scragg, R., Sowers, M., and Bell, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 27 (2004): 2813–2818.
- (95) Liu, E., et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. J. Nutr. 139 (2009): 329–334.
- (96) Forouhi, N.G., et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. Diabetes 57 (2008): 2619–2625.
- (97) Pittas, A.G., et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 92 (2007): 2017–2029.
- (98) Scragg, R., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract. 27 (1995): 181–188.

- (99) Jorde, R., et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study. Eur. J. Nutr. 49 (2010): 401–407.
- (100) Hypponen, E., and Power, C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. Diabetes Care 29 (2006): 2244–2246.
- (101) McGill, A.T., et al. Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. Nutr. J. 7 (2008): 4.
- (102) Compston, J.E., et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. Am. J. Clin. Nutr. 34 (1981): 2359–2363.
- (103) Bell, N.H., et al. Evidence for alteration of the vitamin D –endocrine system in obese subjects. J. Clin. Invest. 76 (1985): 370–373.
- (104) Shi, H., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. FASEB J. 15 (2001): 2751–2753.
- (105) Zemel, M.B., et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. FASEB J. 14 (2000): 1132–1138.
- (106) Wortsman, J., et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am. J. Clin. Nutr. 72 (2000): 690–693.
- (107) Carbone, L.D., et al. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. Metabolism 57(2008): 741–748.
- (108) Martins, D., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch. Intern. Med. 167 (2007): 1159–1165.
- (109) Cigolini, M., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care 29 (2006): 722–724.
- (110) Chiu, K.C., et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am. J. Clin. Nutr. 79 (2004): 820–825.

- (111) Wang, T.J., et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 117 (2008): 503–511.
- (112) Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 420 (2002): 868–874.
- (113) Libby, P., Ridker, P.M., and Maseri, A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 105 (2002): 1135–1143.
- (114) Stentz, F.B., et al. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. Diabetes 53 (2004): 2079–2086.
- (115) Moore, K., et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu. Rev. Immunol. 19 (2001): 683–765.
- (116) Kowalska, I., et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. Metabolism 57 (2008): 1539–1544.
- (117) Festa, A., et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 102 (2000): 42.
- (118) Ridker, P.M., et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. Circulation 107 (2003): 391–397.
- (119) Cigolini, M., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care 29 (2006): 722–724.
- (120) Shea, M., et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. Am. J. Epidemiol. 167 (2007): 313–320.
- (121) Peterson, C., and Heffernan, M. Serum tumor necrosis factor- α concentrations are negatively correlated with serum 25 (OH) D concentrations in healthy women. J. Inflamm. (London) 5 (2008): 10.

- (122) Nagpal, J., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D₃ supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. Diabet. Med. 26 (2009):19-27.
- (123) Von Hurst, P.R., et al. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in south asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomized, placebo-controlled trial. Br. J. Nutr. 103 (2010): 549-555.
- (124) Jorde, R., and Figenschau, Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. Eur. J. Nutr. 48 (2009): 349-354.
- (125) Sugden, J.A., et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diabet. Med. 25 (2008): 320-325.
- (126) Pittas, A.G., Harris, S.S., Stark, P.C., and Dawson-Hughes, B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. Diabetes Care 30 (2007): 980–986.
- (127) Jorde, R., Sneve, M., Torjesen, P., and Figenschau, Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D₃ for 1 year. J. Intern. Med. 267 (2010): 462-472.
- (128) Zittermann, A., et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. Am. J. Clin. Nutr. 89 (2009):1321-1327.
- (129) Sneve, M., Figenschau, Y., and Jorde, R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. Eur. J. Endocri. 159 (2008): 675-684.
- (130) Holick, M.F., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 96 (2011): 1911-1930.

- (131) Traynor, K. Endocrinologists release vitamin D guidelines. Am. J. Health-Syst. Pharm. 68 (2011): 1276-1277.
- (132) Greene-Finestone, L.S., et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. Osteoporos. Int. 22 (2011): 1389-1399.
- (133) Holick, M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. Ann. Epidemiol. 19 (2009): 73-78.
- (134) Bischoff-Ferrari, H.A., et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. Arch. Intern. Med. 169 (2009): 551-561.
- (135) Ross, A.C., et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J. Clin. Endocrinol. Metab. 96 (2011): 53-58.
- (136) ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ. พจนานุกรมศัพท์การวิจัยและสถิติ. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2550.
- (137) Montgomery, D.C. Design and analysis of experiments. (6th ed.) Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2005.
- (138) Naranjo, C.A., Shear, N.H., Lanctot, K.L. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. J. Clin. Pharmacol. 32 (1992): 897-904.
- (139) WHO expert consultation. Appropriate body – mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet 363 (2004): 157-163.
- (140) Chobanian, A.V., et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 19 (2003): 2560-2572.
- (141) Coons, J.C., Battistone, S. Guideline update for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: focus on antiplatelet and anticoagulant therapies. Ann. Pharmacother. 42 (2008): 989-1001.

- (142) Major, G.C., Alarie, F., Dore, J., Phouttama, S., Tremblay, A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weigh loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. Am. J. Clin. Nutr. 85 (2007): 54-59.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Patient Profile)

วันที่เริ่ม.....

เลขรหัส

วันที่สิ้นสุด.....

ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ ชาย หญิง
 สิทธิ เบิกได้ บัตรทอง ปกส. จ่ายเอง อื่นๆ
2. อาชีพ แม่บ้าน ชรก. ชรก.บ้านนาญ ค้าขาย เกษตรกร รับจ้าง
 อื่นๆ.....
3. วันเดือนปีเกิด.....อายุ..... ปี
 ยาแผนโบราณหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ได้รับ.....
4. โรคประจำตัว HTN Dyslipidemia DM Stroke / CVA Osteoporosis
 CKD
 CAD (1) SVD (2) DVD (3) TVD (4) LMCA (5) non sig.
 อื่นๆ ระบุ.....
5. ประวัติแพ้ยา NKDA แพ้ยา.....
6. ยาที่ใช้ร่วมด้วย

ยาที่ใช้ร่วมด้วย ขนาด (มก.) และความถี่ (ครั้ง)

- | | |
|--------|---------|
| 1..... | 6..... |
| 2..... | 7..... |
| 3..... | 8..... |
| 4..... | 9..... |
| 5..... | 10..... |

ช่วงคัดกรองผู้ป่วย/...../..... วันนัดครั้งต่อไป.....

1. ส่วนสูง (เซนติเมตร).....	5. น้ำหนัก (กิโลกรัม)
2. รอบเอว (Waist) (เซนติเมตร).....	6. BMI (kg/m ²)
3. รอบสะโพก (Hip) (เซนติเมตร).....	7. รอบเอว/รอบสะโพก (Waist/hip ratio).....
4. SBP/DBP (mmHg).....	8. Heart Rate (per min).....

เกณฑ์การคัดเข้าศึกษา	ใช่	ไม่ใช่
1. อายุ \geq 20 ปี	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก ต้องผ่านเกณฑ์ 3 ใน 5 ข้อ ดังนี้		
2.1 ผู้ชาย เส้นรอบเอว \geq 90 เซนติเมตร (36 นิ้ว)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ผู้หญิง เส้นรอบเอว \geq 80 เซนติเมตร (32 นิ้ว)		
2.2 TG ในเลือด \geq 150 mg/dL หรือได้ยาลด TG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3 ผู้ชาย HDL < 40 mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ผู้หญิง HDL < 50 mg/dL หรือได้ยาเพิ่ม HDL		
2.4 ผู้ที่มีความดันโลหิต SBP \geq 130 mmHg หรือ DBP \geq 85 mmHg หรือรับประทานยาลดความดันโลหิตอยู่	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5 ผู้ที่มีระดับ FPG \geq 100 mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ผู้ป่วย DM ชนิดที่ 2 ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาอย่างน้อย 3 เดือน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ผู้ป่วยที่มีระดับ calcium ปกติ (8.1-10.4 mg/dL)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ (AST และ ALT อยู่ในช่วง 0-31 U/L)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ผู้ป่วยขาดวิตามินดี โดยมีค่า serum 25(OH)D \leq 20 ng/mL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ผู้ป่วยรับทราบ และยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา	ใช่	ไม่ใช่
1. ตั้งครรภ์	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ได้รับวิตามินดีทดแทน วิตามินรวม นอกเหนือจากการวิจัย	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ได้รับแคลเซียมทดแทน ร่วมด้วย	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. กลุ่มอาการที่มีการดูซึมในทางเดินอาหารผิดปกติ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ได้รับ bisphosphonates, orlistat, phenytoin, phenobarbital, corticosteroids	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ได้รับการบำบัดและทดแทนการทำงานของไตโดยการฟอกเลือดหรือล้างช่องท้อง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ระดับ 25(OH)D: ครั้งที่ 1...../...../..... Baseline =

≤ 20 ng/mL (deficiency)

21 – 29 ng/mL (insufficiency)

30 - 100 (sufficiency)

ระดับ 25(OH)D: ครั้งที่ 2/...../..... Final visit =

การตรวจ	ครั้งที่ 1...../...../.....	ครั้งที่ 2...../...../.....
1. ส่วนสูง (เซนติเมตร)		
2. น้ำหนัก (กิโลกรัม)		
3. BMI (กิโลกรัม/เมตร ²)		
4. รอบเอว (Waist) (เซนติเมตร)		
5. รอบสะโพก (Hip) (เซนติเมตร)		
6. รอบเอว/รอบสะโพก (Waist/hip ratio)		
7. SBP/DBP (mmHg)		
8. Pulse Rate (per min)		
9. Total cholesterol (mg/dL)		
10. Triglyceride (mg/dL)		
11. HDL-C (mg/dL)		

การตรวจ	ครั้งที่ 1...../...../.....	ครั้งที่ 2...../...../.....
12. LDL-C (mg/dL)		
13. Fasting plasma glucose		
14. Fasting serum insulin		
15. HOMA-IR = (FPG × FSI)/405		
16. AST		
17. ALT		
18. Serum Creatinine		
19. CrCl		
20. Serum albumin		
21. Serum calcium		
22. Serum phosphorus		

ภาคผนวก ข
เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการ
เมแทบอลิก

วันที่ชี้แจง

ผู้วิจัย

นางสาวนงลักษณ์ เพชรกระจายแสง

นิสิตภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ที่ปรึกษาในการทำวิจัย

รศ.ภญ.สาริณี กฤตยานันต์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ

สาขาเภสัชกรรมคลินิก หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อสะดวกที่สุด 08-9766-8516

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการทำวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้ เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษากับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อท่านได้รับการรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วม

ในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วม
ในโครงการวิจัยเท่านั้น

ที่มาของโครงการวิจัย

กลุ่มอาการเมแทบอลิก คือกลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและ
หลอดเลือด ซึ่งพบร่วมกันได้บ่อย ความผิดปกติดังกล่าวมีสาเหตุมาจากภาวะดื้อต่ออินซูลินและ/
หรือภาวะอ้วนลงพุง ความผิดปกติดังกล่าว ประกอบด้วย ความผิดปกติของไขมันในเลือด ความ
ดันโลหิต ระดับน้ำตาล

การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทยจำนวน 2,252 ราย พบภาวะกลุ่ม
อาการเมแทบอลิกประมาณ 59% และจากการศึกษาเชิงสังเกตในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า
ความสัมพันธ์กันระหว่างระดับวิตามินดีที่ต่ำกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคความดัน
โลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน และโรคอ้วนลงพุง ทั้งยังเกี่ยวข้องกับการเกิด
อุบัติการณ์ทางโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และ
โรคหัวใจล้มเหลว

วิตามินดี มีบทบาทสำคัญต่อกระดูก โดยช่วยป้องกันโรคกระดูกอ่อนและโรคกระดูกพรุน
ข้อมูลปัจจุบันระบุว่าวิตามินดียังมีบทบาทในโรคเรื้อรังอีกหลายโรค เช่น โรคมะเร็ง โรคอหิวาต์
โรคไตและโรคหลอดเลือดหัวใจ วิตามินดีเป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน มนุษย์ได้รับวิตามินดีจาก 3
ทางด้วยกัน คือ จากแสงอาทิตย์ จากการรับประทานอาหารที่มีวิตามินดี และ จากการรับประทาน
วิตามินดีทดแทน วิตามินดีที่ได้รับจากแสงอาทิตย์นั้นเกิดจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตบีเปลี่ยนสารที่มีอยู่
ในผิวหนังให้เป็นวิตามินดีสาม (cholecalciferol) สำหรับวิตามินดีที่ได้จากการรับประทานอาหาร
หรือจากการรับประทานวิตามินดีทดแทนนั้น มีทั้งในรูปแบบของวิตามินดีสอง (ergocalciferol) ซึ่งได้
จากพืชเป็นส่วนใหญ่ หรือ วิตามินดีสาม ซึ่งได้มาจากสัตว์ ปัจจุบันถึงแม้จะมีการทดแทนวิตามินดีใน
ผลิตภัณฑ์อาหารปรุงแต่งหลายชนิด ก็ยังพบว่าประชากร 1 พันล้านคนทั่วโลก มีภาวะพร่องวิตามินดี
นอกจากนี้ปัจจัยต่าง ๆ เช่น การได้รับแสงแดดไม่เพียงพอ มีสีผิวเข้ม อายุมาก ขาดการออกกำลังกาย
ได้รับอาหารที่มีวิตามินดีไม่เพียงพอ อาศัยอยู่ในที่สูง มีการดูดซึมของทางเดินอาหารที่ผิดปกติ ได้รับ
ยาบางชนิด เป็นโรคไตเรื้อรัง โรคตับทำงานบกพร่อง หรือโรคอ้วน ก็มีผลต่อภาวะขาดวิตามินดีเช่นกัน

คนอ้วนมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน
และการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และมีแนวโน้มที่จะขาดวิตามินดีด้วย เพราะคนอ้วนมักไม่
ค่อยทำกิจกรรมกลางแจ้งหรือชอบสวมใส่เสื้อผ้ามิดชิด ทำให้ไม่ได้รับแสงแดด ดังนั้นจึงพบการ
ขาดวิตามินดีในคนอ้วนได้

เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ให้วิตามินดีทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะศึกษาผลของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

ท่านได้ถูกเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เนื่องจากทางคณะผู้วิจัยเห็นว่า ท่านอาจจะเป็นผู้ที่ได้รับประโยชน์จากการวิจัยครั้งนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นต่อระดับวิตามินดีและความไวของอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ขาดวิตามินดีร่วมด้วย
2. เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ขาดวิตามินดีร่วมด้วย

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะมีคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

- (1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี
- (2) เป็นผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่ผ่านเกณฑ์ 3 ใน 5 ข้อ ต่อไปนี้
 - (2.1) เส้นรอบเอว: เพศชายมากกว่าหรือเท่ากับ 90 เซนติเมตร, เพศหญิง: มากกว่าหรือเท่ากับ 80 เซนติเมตร
 - (2.2) ระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือได้รับยาลดไขมัน
 - (2.3) ระดับเฮซดีแอล คอเลสเตอรอล: เพศชาย น้อยกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, เพศหญิง: น้อยกว่า 50 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือได้รับยาลดไขมัน
 - (2.4) ความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 130/85 มิลลิเมตรปรอท หรือได้รับยาลดความดันโลหิต
 - (2.5) ระดับน้ำตาลหลังอดอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- (3) ระดับวิตามินดีในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
- (4) ระดับแคลเซียมในเลือดปกติ
- (5) การทำงานของตับปกติ
- (6) ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

- (1) กำลังตั้งครรภ์
- (2) ได้รับวิตามินดีทดแทนอย่างอื่นนอกเหนือจากการวิจัย
- (3) ได้รับแคลเซียมทดแทนร่วมด้วย
- (4) ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน
- (5) มีการดูซึมในทางเดินอาหารผิดปกติ
- (6) ได้รับยาบางชนิด เช่น bisphosphonates, orlistat, phenytoin, phenobarbital และ corticosteroids

สถานที่ดำเนินการวิจัย และจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ดำเนินการวิจัยที่ แผนกตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย 90 คน

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

1. ผู้ป่วยนอกที่มารับการรักษาที่ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จะได้รับการคัดกรองเบื้องต้นจากผู้วิจัยว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกที่อายุ ≥ 20 ปี และไม่เข้าตามเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา
2. ผู้วิจัยอธิบายรายละเอียดของโครงการและตอบข้อซักถามของผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองเบื้องต้น และมีความประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัย ก่อนให้ผู้ป่วยเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมวิจัย
3. ผู้วิจัยเก็บข้อมูลพื้นฐานต่างๆของท่าน ท่านจะได้รับใบสั่งเจาะเลือด (ปริมาณ 10 มิลลิลิตร หรือ 2 ซ้อนชา) เพื่อตรวจระดับวิตามินดี และค่าทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ก่อนการมาพบแพทย์ตามนัดครั้งถัดไป ผลที่ได้จากการมาพบแพทย์ตามนัดครั้งถัดไปจะนับเป็นสัปดาห์ที่ 0 ซึ่งถือเป็นค่าเริ่มต้น
4. ที่สัปดาห์ที่ 0 ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูล ส่วนสูง น้ำหนัก รอบเอว รอบสะโพก เป็นค่าเริ่มต้นไว้ เนื่องจากการตรวจระดับวิตามินดี ในเลือดจะได้ผลออกมาช้ากว่าผลตรวจอย่างอื่น คือได้ผลหลังจากการเจาะเลือดประมาณ 1 - 2 สัปดาห์ ซึ่งภาวะขาดวิตามินดีเป็นเกณฑ์หนึ่งของเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าศึกษา ดังนั้นเพื่อให้ท่านได้รับวิตามินดีทดแทนในเวลาที่เหมาะสมใกล้เคียงกับผลการตรวจเลือดมากที่สุด ผู้วิจัยจะส่งให้ท่านได้รับยาอย่างใดอย่างหนึ่งใน 3 กลุ่มการรักษา ตามแผนการส่งแบบบล็อกไปก่อน โดยผู้วิจัยจะอธิบายวิธีรับประทานยา พร้อมทั้งเขียนฉลากยาและให้คำแนะนำแก่ท่าน

แต่ยังไม่ให้รับประทาน จนกว่าผู้วิจัยจะโทรศัพท์ติดต่อไป เมื่อได้ผลของวิตามินดีแล้ว และท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา ผู้วิจัยจึงจะโทรศัพท์ไปหาท่านว่าต้องรับประทานยาที่ได้รับไปเมื่อสัปดาห์ที่ 0 หรือไม่

5. ผู้ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าจะต้องรับประทานยาตามที่ผู้วิจัยแนะนำ คือครั้งละ 2 แคปซูล สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในแต่ละสัปดาห์ผู้วิจัยจะโทรศัพท์ไปเตือนท่าน 1 วันก่อนถึงวันรับประทานยา และในตอนเย็นของวันที่ต้องรับประทานยาเพื่อให้แน่ใจว่าท่านไม่ลืมรับประทานยา และสอบถามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น หากท่านเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในระหว่างนี้จะต้องหยุดยาและมาพบแพทย์

6. ในสัปดาห์ที่ 9 ท่านจะต้องเจาะเลือดเพื่อตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการเหมือนสัปดาห์ที่ 0 และวัดส่วนสูง น้ำหนัก รอบเอว รอบสะโพก อีกครั้ง (ถ้าท่านมีธุระหรือไม่สามารถมาพบแพทย์ตามนัดได้ กรุณาแจ้งล่วงหน้าอย่างน้อย 3 วัน)

7. ท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์และเภสัชกรผู้วิจัยอย่างเคร่งครัด

8. ไม่ซื้อยารับประทานเองหรือรับประทานยาอื่นๆ รวมถึงวิตามินทดแทนชนิดใดๆก็ตาม นอกเหนือจากยาที่แพทย์สั่งใช้

9. เมื่อท่านมีอาการหรือมีความผิดปกติทางร่างกายเกิดขึ้น ควรรีบปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรผู้วิจัย

10. หากท่านมีข้อสงสัย กรุณาติดต่อแพทย์หรือเภสัชกรผู้วิจัย

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการได้รับวิตามินดี เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร สับสน ท้องผูก และน้ำหนักลด ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง และแคลเซียมในเลือดสูง แต่เนื่องจากวิตามินดีทดแทนที่ให้แก่ท่านนั้น อยู่ในระดับที่ปลอดภัย และให้รับประทานระยะเวลาไม่นาน ภายหลังจากการเจาะเลือดท่านอาจจะรู้สึกเจ็บปวด บวม ตรงตำแหน่งที่เจาะบ้าง แต่ก็หายไปในระยะเวลา 1-3 วัน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

ประโยชน์ที่เด่นชัดคือ ท่านจะได้รับการรักษาซึ่งคณะผู้วิจัยเห็นว่าเป็นประโยชน์ต่อตัวท่านมากที่สุด นอกจากนี้ท่านจะได้รับความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคของท่าน การใช้วิตามินดีทดแทน และวิธีการปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง การได้รับวิตามินดีทดแทนจะช่วยให้ท่านมีระดับวิตามินดีอยู่ในช่วง

ปกติและมีความไวต่ออินซูลินดีขึ้นในช่วงระยะเวลาหนึ่ง ส่งผลให้อาการของกลุ่มอาการเมแทบอลิกดีขึ้นตามไปด้วย

นอกจากนี้ ผลสืบเนื่องจากการที่ท่านกรุณาเสียสละเวลาเข้าร่วมการวิจัยคือ ท่านได้ให้ข้อมูลผลการรักษาซึ่งจะเป็นหนึ่งในข้อมูลที่ถูกนำไปใช้หาคำตอบทางการแพทย์เพื่อพัฒนาความรู้และเป็นประโยชน์ในทางวิชาการต่อไป

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ (ถ้ามี)

สำหรับการวิจัยครั้งนี้ ท่านไม่จำเป็นต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งสิ้น นอกเหนือไปจากค่ารักษาพยาบาลของท่านตามปกติ

ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับค่าตอบแทนสำหรับการวิจัยครั้งนี้

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านก็จะยังได้รับการรักษาโรคของท่านตามแนวทางการรักษาปกติ

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากเกิดอันตรายอันเกี่ยวเนื่องมาจากโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อผู้วิจัยเพื่อประสานงานนัดหมายเข้าตรวจในกรณีฉุกเฉินได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ ท่านจะได้รับการรักษาพยาบาลตามความเหมาะสมโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ โดยติดต่อได้ที่ เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ เพชรกระจายแสง โทรศัพท์ 081-4225444

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม

หากท่านต้องการทราบรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับโครงการวิจัย หรือท่านมีข้อสงสัยในระหว่างการทำวิจัย กรุณาติดต่อมาที่

ผู้วิจัย : เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ เพชรกระจายแสง
เบอร์โทรศัพท์ 081-4225444

หรือ : พ.อ. นพ. นครินทร์ ศันสนยุทธ์

ตำแหน่ง : อาจารย์แพทย์แผนกโรคหัวใจและหลอดเลือด กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
ที่ทำงาน : แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
โทรศัพท์ : 02-3547600 ต่อ 93827

หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวช
วิทยา เบอร์โทร 02-3547600-28 ต่อ 94270

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ข้อมูลผลการรักษาของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้ จะถูกนำไปใช้เพื่อเป็นประโยชน์ทางวิชาการ ในระหว่างการวิจัยท่านจะถูกระบุโดยใช้รหัส โดยไม่มีการเปิดเผยชื่อ – นามสกุล ที่อยู่ และเบอร์โทรศัพท์ นอกจากนี้ข้อมูลเกี่ยวกับท่านจะไม่ถูกเปิดเผยหากมีการตีพิมพ์เผยแพร่ผลการวิจัยในที่สาธารณะ ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับและถูกเก็บไว้ที่โรงพยาบาล

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ภายหลังจากลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ท่านมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยจะไม่มีผลเสียใดๆ กระทบต่อการได้รับบริการหรือการรักษาที่ท่านจะได้รับ

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วมนั้นทันที (ในกรณีที่เป็นการวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา)

กรณีที่ผู้วิจัยมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยเพิ่มเติมทั้งในด้านประโยชน์และโทษ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบอย่างรวดเร็วโดยไม่ปิดบัง โดยจะนำเสนอข้อมูลต่อท่านเมื่อท่านมาพบแพทย์เพื่อติดตามผลการรักษาหรือโทรแจ้งให้ท่านทราบทางโทรศัพท์ในกรณีเร่งด่วน

ภาคผนวก ค

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

ชื่อโครงการวิจัย : ประสิทธิภาพของการให้วิตามินดีทดแทนในระยะสั้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับผู้วิจัยเก็บไว้ เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(.....)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินโครงการวิจัย
(นางสาวนงลักษณ์ เพชรกระจายแสง)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

ภาคผนวก ง

เลขรหัส

แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo' s Algorithm)

ประวัติการแพ้ยา NKDA เคยแพ้ยา.....

ชื่อยาที่สงสัย.....วันที่เริ่มใช้ยา.....

วันที่หยุดใช้ยา.....วันที่ประเมิน.....

รายการประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1. เคยมีสรุปหรือรายงาน ADR เกี่ยวกับยาที่สงสัยมาแล้ว	+1	0	0
2. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0
3. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อให้ยา ต้านที่เฉพาะเจาะจง	+1	0	0
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อได้รับยาที่สงสัย เข้าไปใหม่	+2	-1	0
5. อาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดจากสาเหตุอื่น นอกเหนือจากยาที่สงสัย	-1	+2	0
6. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ใหม่เมื่อได้รับยาหลอก	-1	+1	0
7. สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือของเหลวในร่างกาย ว่ามีความเข้มข้นที่ทำให้เกิดพิษ	+1	0	0
8. อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดลง เมื่อลดขนาดยา	+1	0	0
9. ผู้ป่วยเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาแล้วเมื่อได้รับ ยาในครั้งก่อน	+1	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นั้นมีหลักฐานที่ได้รับการยืนยันโดย วิธีอื่นเหมาะสม	+1	0	0
รวมคะแนน			

ผลการประเมิน:

 ใช่แน่นอน (Definite) ≥ 9 คะแนน น่าจะใช่ (Probable) 5 – 8 คะแนน เป็นไปได้ (Possible) 1 – 4 คะแนน ไม่น่าจะใช่ (Doubtful) ≤ 0 คะแนน

ภาคผนวก จ
ปฏิทินการรับประทานวิตามินดี

เลขรหัส □ □ □

ให้ท่านรับประทานเฉพาะวัน.....

1. รับประทานเฉพาะวันที่ผู้วิจัยแจ้งให้ท่านทราบเท่านั้น
2. รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล หลังอาหารเช้า
3. รับประทานสัปดาห์ที่ 1 ถึง ที่ 8 (ในวันเดียวกันของแต่ละสัปดาห์)

สัปดาห์ \ วัน	วัน เดือน ปี ที่รับประทาน
สัปดาห์ที่ 1	
สัปดาห์ที่ 2	
สัปดาห์ที่ 3	
สัปดาห์ที่ 4	
สัปดาห์ที่ 5	
สัปดาห์ที่ 6	
สัปดาห์ที่ 7	
สัปดาห์ที่ 8	

วันนัดเจาะเลือด.....(งดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวนงลักษณ์ เพชรกระจายแสง เกิดเมื่อวันที่ 23 กรกฎาคม พ.ศ. 2527 ที่จังหวัดพระนครศรีอยุธยา สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษษศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จากมหาวิทยาลัยศิลปากร ในปีการศึกษา 2549 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปีการศึกษา 2552