วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างสมาชิก

คณะบรรณาธิการ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ซิตี้พริ้นท์ จำกัด
15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง xvi

การเปรียบเทียบระดับซีรัมวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ที่ไม่มีการกำเริบของโรค และผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรค 109

บทบาทของวิตามินดีและโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases) 117

ภาวะข้อผิดปกติในโรคลูปัส (Lupus arthropathy) 149

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจ คือ การเปรียบเทียบระดับซีรัมวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ที่ไม่มีการกำเริบของโรค และผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรค โดยแพทย์หญิงกิตติวรรณ สุเมธกุล บทบาทของวิตามินดีและโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยนายแพทย์รัตตะพล ภัคโชตานนท์ และภาวะข้อผิดปกติในโรคลูปัส โดยนายแพทย์พนมกร หล้าคำ

สำหรับวารสารฉบับถัดไป เช่นเคยทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี

การเปรียบเทียบระดับซีรัมวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ที่ไม่มีการกำเริบของโรค และผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรค

กิตติวรรณ สุเมธกุล *
ทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ *
สูงชัย อังธารารักษ์ *
สมนพร บุณยะรัตเวช **
พัชรินทร์ ชีวสาธน์ ***
นฤมล มานาดี ***

ผลของวิตามินดีต่อการทำงานของระบบต่างๆ ของร่างกายนอกเหนือจากระบบกระดูกนั้นมีข้อมูลเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทั้ง B lymphocyte และ antigen presenting cell รวมไปถึงการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด[1] ข้อมูลเกี่ยวกับความชุกของภาวะการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลจากประเทศในเขตอบอุ่น ซึ่งรายงานความชุกของภาวะการขาดพร่องและการวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ไว้ประมาณร้อยละ 75 และ ร้อยละ 15 ตามลำดับ[2] ประเทศไทยตั้งอยู่ในเขตศูนย์สูตร ซึ่งมีปริมาณแสงแดดที่เพียงพอตลอดปี ต่างจากประเทศในเขตอบอุ่น แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่รายงานภาวะการขาดวิตามินดีในประเทศไทยก่อนหน้านี้ในประชากรไทยจำนวน 2,641 ราย ที่อาศัยตามพื้นที่ภาคต่างๆ ของประเทศไทยพบว่ามีความชุกมากถึงร้อยละ 33.5 ถึง ร้อยละ 44.6[3] ผู้ป่วยเอส แอล อี มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะขาดวิตามินดีได้สูงกว่าประชากรทั่วไปโดยมีการศึกษาเปรียบเทียบระดับวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี กับกลุ่มควบคุมพบว่า ผู้ป่วยเอส แอล อี มีระดับวิตามินดีที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[4] ภาวะการขาดวิตามินดีคือภาวะที่ตรวจพบระดับซีรัม 25 Hydroxyvitamin D (25(OH)D) ต่ำกว่า 20 ng/ml และภาวะการพร่องวิตามินดี คือภาวะที่ตรวจพบระดับซีรัม 25(OH)D ต่ำกว่า 30ng/ml[1] ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดภาวะวิตามินดีต่ำในผู้ป่วยเอส แอล อี โดยบางการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ระดับวิตามินดีที่ต่ำในผู้ป่วยเอส แอล อี มีความสัมพันธ์กับ ดัชนีมวลกายที่สูง เชื้อชาติที่มีผิวสีเข้ม การหลีกเลี่ยงแสงแดด[5] มีบางการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างการกำเริบของโรคเอส แอล อี (SLE Disease Activity Index; SLEDAI) และระดับ 25(OH)D ต่ำ[6-9] แต่

* พ.บ. อาจารย์ หน่วยโรคข้อ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี
** พ.บ. อาจารย์ หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** หน่วยโรคข้อ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์นี้มีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันจากหลายๆ การศึกษา ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากการมี confounding factor ที่ยังไม่ได้ถูกนำมาศึกษาวิเคราะห์อย่างถูกต้อง รวมถึงจำนวนกลุ่มตัวอย่างซึ่งไม่เพียงพอ การศึกษานี้มีเป้าหมายเพื่อเปรียบเทียบระดับซีรัมวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ที่อยู่ในภาวะโรคสงบ และผู้ป่วย เอส แอส แอล อีที่มีภาวะการกำเริบของโรค รวมไปถึงศึกษาปัจจัยอันเป็นผลจากอาการแสดงของโรคเอส แอล อี ซึ่งและผลจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคเอส แอล อี ว่าอาจจะมีผลต่อภาวะการขาดวิตามินดี วัตถุประสงค์รองของการศึกษานี้ ได้แก่ การศึกษาความชุกของภาวะการพร่องและการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ในประเทศไทย

กระบวนการศึกษาวิจัย

กลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอส แอล อี จาก ACR criteria for diagnosis SLE[10] ซึ่งได้รับการรักษาและติดตามอาการที่แผนกผู้ป่วยนอกโรคข้อ โรงพยาบาลราชวิถี ผู้เข้าร่วมโครงการต้องมีอายุ 18 ปี ขึ้นไป และได้แจ้งความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย (Exclusion criteria) ได้แก่ 1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี 2.ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับเรื้อรัง 3.ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคกระดูกเมตาโบลิก 4.ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคแกรนูโลมาตัส 5.ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะการดูดซึมสารอาหารผิดปกติ 6.ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อการเมตาบอลิซึมวิตามินดี ยกเว้นคอร์ติโคสเตียรอยด์ ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาจะถูกประเมินภาวะการกำเริบของโรคโดยการใช้ The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI2K)[11] ภาวะโรคไตอักเสบจากโรคลูปัสได้รับการวินิจฉัยจาก 1.ตรวจพบ proteinuria มากกว่า 0.5 กรัมต่อวัน หรือตรวจด้วย urine protein dipstick พบว่ามีระดับโปรตีน 3+ หรือ 2.ตรวจปัสสาวะพบ cellular casts[10] ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าการศึกษาจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามภาวะการกำเริบของโรค โดยกลุ่มที่ 1 ได้แก่ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะโรคสงบ (SLEDAI2K < 3) กลุ่มที่ 2 ได้แก่กลุ่มผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค (SLEDAI2K $\geq$ 3) มีการเก็บข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญ ได้แก่ อายุ เพศ ระยะเวลาการดำเนินโรค ดัชนีมวลกาย และขนาดยายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในปัจจุบัน รวมทั้งมีการเก็บข้อมูลอาการแสดงของโรคเอส แอล อี เช่น ภาวะการแพ้แสงแดด, malar rash เป็นต้น ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทุกรายจะต้องได้รับการตรวจ urinalysis, urine protein creatinine index (UPCI), ระดับซีรัมอัลบูมิน, ระดับซีรัมคลอเลสเตอรอล, ระดับซีรัมครีเอตินิน, estimated GFR (calculated by MDRD formula)[12], ซีรัม complement และระดับ anti-dsDNA ผู้ป่วยทุกรายต้องทำแบบสอบถามเกี่ยวกับความถี่ในการใช้ครีมป้องกันแสงแดดในชีวิตประจำวัน โดยให้เลือกจาก Likert scale 5 ระดับ ซีรัม 25(OH)D ตรวจวัดโดยวิธี High Performance Liquid Chromatography technique (HPLC) โดยเจ้าหน้าที่ที่ทำการตรวจวัดระดับ 25(OH)D จะไม่ทราบประวัติและข้อมูลอาการแสดงของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ภาวะการขาดวิตามินดีและภาวะการพร่องวิตามินดี นิยามตามการศึกษาก่อนหน้านี้โดยกำหนดที่ระดับ 25(OH)D 20-30 ng/ml และ น้อยกว่า 20ng/ml ตามลำดับ[1]

การวิเคราะห์ทางสถิติ

โดยการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษาประเมินโดยการใช้ Independent T test หากมีการกระจายตัวแบบปกติ หรือ Mann Whitney U test หากข้อมูลไม่มีการกระจายตัวเป็นปกติ ข้อมูลที่เป็น continuous variable จะถูกแสดงผลด้วย ค่าเฉลี่ยและค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ 25(OH)D และปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่างๆ ประเมินโดย Pearson's correlation coefficient (r) และ regression analysis ปัจจัยที่อาจมีผลเป็นตัวกวน (confounder) ถูกวิเคราะห์ด้วย multiple linear regression ผลของอาการแสดงของโรคเอส แอล อี รวมถึงผลของยาที่ใช้ในการรักษาโรคเอส แอล อี ต่อความเสี่ยงในการเกิดภาวะการขาดวิตามินดี เปรียบเทียบโดยการใช้ chi-square test

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 108 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยชาย 5 ราย ผู้ป่วยหญิง 103 ราย อายุเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผู้ป่วยเท่ากับ 35.2 (11.1) ปี ระยะเวลาดำเนินโรคเฉลี่ย 7.74 (8.1) ปี ข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มสรุปดังตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยซีรัม 25(OH)D ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 เท่ากับ 28.2(8.0) และ 23.3(9.2) ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับซีรัม 25(OH) ระหว่างกลุ่มการศึกษาด้วย t test ผลการศึกษาแสดงความแตกต่างค่าเฉลี่ยระดับซีรัม 25(OH)D ระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับ 4.9 (1.8); 95%CI (1.3, 8.5): $p = 0.008$

Pearson's correlation แสดงความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างระดับซีรัม 25(OH)D และซีรัมอัลบูมิน ($r = 0.32$, $p = 0.001$), และมีความพันธ์แบบผกผันกับค่า SLEDAI ($r = -0.3$, $p = 0.002$) และมีความสัมพันธ์แบบผกผันต่อค่า UPCI ($r = -0.39$, $p = 0.001$) นอกจากนั้นยังพบว่าระดับซีรัม 25(OH)D ไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับ ดัชนีมวลกาย ($r = 0.027$, $p = 0.81$) และ eGFR ($r = -0.04$, $p = 0.70$) ปัจจัยที่อาจมีผลเป็น confounder นำมาวิเคราะห์ต่อด้วย Multiple linear regression โดยปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ได้แก่ ขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ในปัจจุบัน, ซีรัมอัลบูมิน, SLEDAI, eGFR และค่า UPCI ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ามีเพียงค่า UPCI เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับระดับซีรัม 25(OH)D โดยมีค่า unstandardized coefficient เท่ากับ -1.05 ± 0.38 ($p = 0.007$).

ความชุกของภาวะการพร่องและการขาดวิตามินดี ในผู้ป่วยเอส แอล อี มีค่าเท่ากับร้อยละ 43.5 และ 29.6 ตามลำดับ โดยเมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะการขาดวิตามินดี ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีภาวะโรคสงบ ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 11.1 และกลุ่มผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรค มีค่าเท่ากับร้อยละ 38.9 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p= 0.003$ รายละเอียดแสดงตามตารางที่ 2 เมื่อทำการเปรียบเทียบอาการแสดงอันเป็นผลมาจากการกำเริบของโรคเอส แอล อี รวมไปถึงการได้รับยาที่ใช้ในการรักษาโรคเอส แอล อี ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดวิตามินดี ผลแสดงดังตารางที่ 3 โดยสรุปพบว่าผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มี malar rash มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะการขาดวิตามินดีน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี $p=0.04$ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงอื่นๆ กับภาวะการขาดวิตามินดี รวมถึงไม่พบว่าการตรวจพบ

antidsDNA เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะการขาดวิตามินดี นอกจากนั้นยังพบอีกว่าความถี่ในการใช้ผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดดไม่มีความสัมพันธ์กับระดับซีรัม 25(OH)D อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การอภิปราย

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าภาวะการพร่องและการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี มีความชุก ร้อยละ 75 และ 15 ตามลำดับ[2] ผลจากการศึกษาของเราซึ่งมีภูมิประเทศตั้งอยู่ในบริเวณที่มีแสงแดดเพียงพอตลอดปีกลับพบว่าภาวะการพร่องและการขาดวิตามินดีจากกลุ่มตัวอย่างก็มีสัดส่วนที่สูงถึงร้อยละ 43.5 และ 29.6 ตามลำดับ สาเหตุของระดับวิตามินดีต่ำในผู้ป่วยเอส แอล อี ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าทั้งหมดเกิดจากปัจจัยใด แต่จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าภาวะการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี มีสาเหตุมาจาก การเลี่ยงแสงแดด การใช้ผลิตภัณฑ์กันแดด[13] ภาวะความอ้วน เชื้อชาติที่มีผิวสีคล้ำ การใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ การใช้ยาต้านมาเลเรีย[5] รวมไปถึงการตรวจพบ antivitamin D antibodies[14] ในแง่ของผลกระทบจากภาวะการขาดวิตามินดีต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยเอส แอล อี เป็นเรื่องที่น่าสนใจศึกษา เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าวิตามินดีมีผลโดยตรงต่อการทำงานของระบบกระดูก และกล้ามเนื้อ นอกจากนั้นยังพบว่าปริมาณวิตามินดีที่เพียงพอมีความสำคัญต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทั้งผลต่อ T lymphocyte, B lymphocyte รวมไปถึง dendritic cell ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการเกิดโรคกลุ่มเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน[15] การศึกษาก่อนหน้านี้พบความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่าง SLEDAI และระดับ 25(OH)D ที่ต่ำลง Borba et al ได้ทำการศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยเอส แอล อี จำนวน 36 รายเปรียบเทียบระดับค่าเฉลี่ยวิตามินดีระหว่างสามกลุ่มการศึกษาจำแนกตาม SLEDAI < 3, SLEDAI > 12 และกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นประชากรปกติ โดยมีวัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อดูผลของการกำเริบของโรคเอส แอล อี ต่อการเมตาบอลิซึ่มของกระดูก ผลการศึกษาพบว่าวิตามินดีมีระดับต่ำสุดในผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มี SLEDAI > 12 และยังพบว่าระดับ 25(OH)D มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ SLEDAI ($r = -0.65$, $P < 0.001$)[6] อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Toloza และคณะกลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดี และภาวะการกำเริบของเอส แอล อี[4] ผลการศึกษาที่มีความแตกต่างกันนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มากเพียงพอ รวมไปถึงอาจจะมีปัจจัยที่เป็นตัวกวนที่ยังไม่ได้ทำการวิเคราะห์ การศึกษาของเราพบว่าระดับซีรัม 25(OH)D ในกลุ่มผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรคมีระดับต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่อยู่ในภาวะโรคสงบ และยังพบว่า SLEDAI2K ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงแบบผกผันกับระดับซีรัม 25(OH)D ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาของ Borba นอกจากนั้นการศึกษาของเรายังพบว่าผู้ป่วยเอส แอล อีที่มีการกำเริบของโรคมีภาวะการขาดวิตามินดีสูงถึงร้อยละ 38.9 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยเอส แอล อี ที่อยู่ในภาวะโรคสงบอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.003$) ดังนั้นเราจึงได้ทำการวิเคราะห์ต่อเพื่อหาความเสี่ยงที่ทำเกิดภาวะการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค โดยเราได้ทำการเปรียบเทียบอาการแสดงของเอส แอล อี ที่มีการกำเริบ การตรวจพบ anti dsDNA และ antiSm รวมไปถึงการได้รับยาบางชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคเอส แอล อี จากการศึกษาของ Cusack ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มี cutaneous lupus ซึ่งได้รับการพิสูตรโดยการตัดชิ้นเนื้อจำนวน 52 รายพบว่าผู้ป่วยมีผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องและ

ขาดวิตามินดีจำนวนร้อยละ 65.4 และ 3.8 ตามลำดับ และยังพบว่า ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการใช้ผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดด นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ผลิตภัณฑ์กันแดดเป็นประจำและหลีกเลี่ยงแสงแดดมีผลต่อระดับซีรัม 25(OH)D ที่ต่ำลง เป็นที่น่าสนใจที่จากการศึกษาของเรากลับพบว่าผู้ป่วยที่มี malar rash กลับมีภาวะการขาดวิตามินดี ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี และยังพบอีกว่าการใช้ผลิตภัณฑ์ป้องกันแดดเป็นประจำไม่มีผลต่อภาวะการขาดวิตามินดี ซึ่งสามารถอธิบายได้จากผลการศึกษาของ Norval ซึ่งพบว่าการใช้ผลิตภัณฑ์ป้องกันแดดเป็นประจำ จะมีผลต่อระดับซีรัม 25(OH)D ก็ต่อเมื่อมีการใช้อย่างถูกต้องตามคำแนะนำเท่านั้นคือ ใช้ปริมาณผลิตภัณฑ์ประมาณ 2 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิว 1 ตารางเซนติเมตร และ ควรต้องทาผลิตภัณฑ์กันแดดซ้ำทุกๆ 2 ชั่วโมงเมื่อต้องอยู่กลางแดด ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถทำได้ตามคำแนะนำ[16] จากการศึกษาของ Mok ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างซีรัม 25(OH)D กับระดับ anti-dsDNA (r = -0.13)[17] ซึ่งยืนยันจากผลการศึกษาของเราซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง AntidsDNA กับภาวะการขาดวิตามินดีเช่นกัน

ผลการศึกษาของเราพบความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างซีรัม 25(OH)D และ UPCI จากการศึกษาของ Robinson และคณะ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดี proteinuria และภาวะการกำเริบของโรค ในผู้ป่วยเอส แอล อี เด็ก จำนวน 37 ราย พบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างระดับซีรัม 25(OH)D และซีรัมอัลบูมิน และพบความสัมพันธ์แบบผกผันกับ UPCI ($r = -0.60$, $p < 0.001$) นอกจากนั้นยังพบความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างซีรัม 25(OH)D และ urinary vitamin D binding protein (VDBP) ($r = -0.63$, $p < 0.001$)[18] จากข้อมูลดังกล่าวเบื้องต้นทำให้มีความเป็นไปได้ที่ภาวะวิตามินดีต่ำอาจจะมีสาเหตุมาจากการสูญเสีย VDBP ไปทางปัสสาวะ หรือในอีกแง่หนึ่งภาวะวิตามินดีต่ำอาจจะมีผลทำให้เกิดการกำเริบของโรคเอส แอล อี มากขึ้น รวมไปถึงอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะ proteinuria มากขึ้นซึ่งคงต้องทำการศึกษาต่อไป

การศึกษาของเราไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างซีรัม 25(OH)D และดัชนีมวลกายที่สูง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากการศึกษาของเรามีความชุกของผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายสูงเพียงร้อยละ 6.5 ซึ่งอาจจะไม่มีกำลังเพียงพอที่จะทำให้เห็นความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีดัชนีมวลกายสูงและดัชนีมวลกายต่ำได้ ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะมีผลต่อปริมาณซีรัมวิตามินดี เช่น eGFR โดยจากการศึกษาของ LaClair และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังจำนวน 201 ราย จาก 12 พื้นที่ภายในสหรัฐอเมริกา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของภาวะการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผลการศึกษาพบว่าระดับค่าเฉลี่ยซีรัม calcitriol จะต่ำลงในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง (ค่าเฉลี่ย eGFR 27 ± 11 ml/min)[19] ผลการศึกษาของเรากลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง eGFR และระดับซีรัม 25(OH)D ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากกลุ่มประชากรตัวอย่างจากการศึกษาของเราเกือบทั้งหมดมี eGFR มากกว่า 30ml/min ซึ่งจากการศึกษาของเรามีผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้นที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 30ml/min และพบว่าระดับซีรัม 25(OH)D ในผู้ป่วยรายนั้นมีระดับต่ำ

โดยสรุปผลจากการศึกษาของเราพบว่า ความชุกของภาวะการขาดวิตามินดีในประเทศไทยมีปริมาณสูงใกล้เคียงกับประเทศในเขตอบอุ่น นอกจากนั้นยังพบว่าระดับซีรัมวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี ที่มีการกำเริบของโรค มีปริมาณต่ำกว่าผู้ป่วยเอส แอล อี ที่ไม่มีการกำเริบของโรค โดยระดับซีรัม

25(OH)D ที่ต่ำนี้มีความสัมพันธ์กับปริมาณ UPCI จากผลการศึกษานี้เราสรุปได้ว่าแม้ว่าประเทศไทยจะมีปริมาณแสงแดดที่เพียงพอตลอดทั้งปี แต่ว่ายังคงมีผู้ป่วยโรคเอส แอล อี จำนวนมากมีภาวะการขาดวิตามินดี ระดับซีรัมอัลบูมินที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับระดับซีรัม 25(OH)D ที่ต่ำ ในขณะที่ปริมาณ UPCI และ SLEDAI2K มีความสัมพันธ์เชิงผกผันกับระดับซีรัม 25(OH)D ดังนั้นในแง่ของการดูแลรักษาผู้ป่วยเราควรจะต้องให้ความสนใจ ให้การรักษารวมถึงคอยติดตามผลกระทบที่จะตามมาในผู้ป่วยเอส แอล อี กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะการขาดวิตามินดี แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง ทำให้ไม่สามารถพิสูจน์ได้อย่างแน่ชัดในขณะนี้ได้ว่าภาวะการขาดวิตามินดี เป็นเหตุหรือเป็นผลต่อภาวะการกำเริบของโรค รวมถึงภาวะการมี proteinuria ดังนั้นจึงยังคงมีความจำเป็นที่ต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ความสัมพันธ์ในแง่ของประสิทธิภาพของการให้การรักษาด้วยวิตามินดีในการช่วยลดการกำเริบของโรคเอส แอล อี และภาวะ proteinuria

ตารางที่ 1

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน			
	Total (n=108)	SLEDAI2K<3 (n=36)	SLEDAI2K≥3 (n=72)	P value*
เพศ (ชาย/หญิง)	5/103	1/35	4/36	
อายุ (ปี)	35.2 ±11.1	38.2±12.6	33.7±1.0	0.04
ดัชนีมวลกาย	22.8±4.9	22.2±3.9	23.0±5.3	0.48
ระยะเวลาการดำเนินโรค (ปี)	7.7±8.1	8.9±9.6	7.2±7.2	0.33
ยาเพรดนิโซโลน (มิลลิกรัมต่อวัน)	11.7±511.6	4.8±5.2	15.1±12.5	<0.0001
SLEDAI2K	5.5±4.9	0.7±0.9	7.8±4.3	<0.0001
ซีรัมครีเอตินิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	0.7±0.3	0.7±0.2	0.7±0.3	0.76
ซีรัมอัลบูมิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4.0±0.6	4.3±0.5	3.7±0.6	<0.0001
ซีรัมแคลเซี่ยม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	8.8±1.4	8.5±2.5	9.0±0.6	0.35
ซีรัมฟอสเฟส (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	3.4±1.1	3.8±0.7	3.7±0.6	0.05
ซีรัมคอเลสเตอรอล (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	207.4±57.8	188.8±31.2	215.4±64.6	0.009
eGFR (ml/min)	102.3±29.4	96.3±25.7	105.1±30.8	0.15
UPCI	1.2±2.3	0.1±0.1	1.6±2.6	<0.0001

** Independent T test*

ตารางที่ 2 สภาวะวิตามินดีในผู้ป่วยเอส แอล อี แบ่งกลุ่มตามการกำเริบของโรค และการมีภาวะไตอักเสบลูปัส

จำนวน ราย (ร้อยละ)	SLEDAI < 3 36 ราย	SLEDAI ≥ 3 72 ราย	P value
ภาวะการมีวิตามินดีในระดับเพียงพอ	14 (38.9)	15 (20.8)	0.06
ภาวะการพร่องวิตามินดี	18 (50.0)	29 (40.3)	0.41
ภาวะการขาดวิตามินดี	4 (11.1)	28 (38.9)	0.003*

** Chi square test*

ตารางที่ 3 อาการแสดงของโรคเอส แอล อี และยาที่ใช้ในการรักษาที่มีผลต่อภาวการณ์ขาดวิตามินดี

อาการแสดงของโรคเอส แอล อี และ ยาที่ใช้ในการรักษาโรคเอส แอล อี		25(OH)D<20	SLEDAI ≥ 20	P value
Photosensitivity	No	23	50	0.46
	Yes	6	20	
Malar rash	No	21	35	0.04*
	Yes	8	35	
Oral ulcer	Yes	20	48	0.58
	No	9	22	
DLE	Yes	26	53	0.17
	No	3	17	
arthritis	Yes	13	21	0.17
	No	16	49	
serositis	Yes	27	62	0.72
	No	2	8	
NPSLE	Yes	28	65	0.65
	No	2	5	
hemato	Yes	14	31	0.83
	No	16	39	
Nephritis	Yes	15	33	0.83
	No	14	37	
AntidsDNA	Yes	8	29	0.24
	No	19	36	
AntiSm	Yes	23	54	0.75
	No	3	11	
Antimalarial	Yes	8	19	0.81
	No	21	52	
Cyc	Yes	23	63	0.22
	No	6	8	
Aza	Yes	21	49	0.81
	No	8	22	
Frequency of sunscreen use				0.59

Abbr: DLE;discoid LE, Cyc;cyclophosphamide, Aza;azathioprine
** Chi square test*

เอกสารอ้างอิง

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
2. Ruiz-irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxoa A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and clinical consequences. Rheumatology. 2008;47(6):920-3.
3. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand. BMC Public Health. 2011;11:853.
4. Toloza SMA, Cole DEC, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. Lupus. 2010;19(1):13-9.
5. Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: Potential beyond bone health. International Journal of Clinical Rheumatology. 2009;4(3):297-309.
6. Borba VZC, Vieira JGH, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. Osteoporosis International. 2009;20(3):427-33.
7. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépány T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: Is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? Annals of the Rheumatic Diseases. 2010;69(6):1155-7.

8. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology International. 2010:1-6.
9. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity and damage. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Mar 16.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.
11. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Jr., Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2004 Oct;31(10):1934-40.
12. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006 Aug 15;145(4):247-54.
13. Cusack C, Danby C, Fallon JC, Ho WL, Murray B, Brady J, et al. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008 Oct;24(5):260-7.
14. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: Preliminary results. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007;1109:550-7.
15. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. Current Opinion in Rheumatology. 2008;20(5):532-7.
16. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? Br J Dermatol. 2009 Oct;161(4):732-6.
17. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. Lupus. 2012 Jan;21(1):36-42.
18. Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE. Disease activity, proteinuria, and vitamin d status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. J Pediatr. 2012 Feb;160(2):297-302.
19. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. Am J Kidney Dis. 2005;45(6):1026-33.

บทบาทของวิตามินดีและโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases)

รัตตะพล ภัคโชตานนท์ *
ไพจิตต์ อัศวธนบดี **
สุมาภา ชัยอำนวย ***
พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน ****

บทคัดย่อ

วิตามินดีมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับแคลเซียม ฟอสเฟส และเมตะบอลิสมของกระดูกในร่างกาย โดยพบว่าภาวะวิตามินดีต่ำในร่างกายมีผลทำให้เกิดโรค rickets ในเด็กและโรค osteomalacia ในผู้ใหญ่ นอกจากนั้นยังเชื่อว่าวิตามินดีน่าจะมีบทบาทในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ เนื่องจากมีการค้นพบวิตามินดี รีเซ็ปเตอร์ (Vitamin D receptors, VDRs) บนเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน โดยกลไกควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายของวิตามินดีเกิดขึ้นได้ 2 ทางได้แก่ ยับยั้งการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน โดยควบคุมระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นแต่กำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในภายหลัง (adaptive immunity หรือ acquired immunity) และเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมีบทบาทในการผลิตวิตามินดีซึ่งใช้ในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันเอง นอกจากนี้วิตามินดียังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับโรคภูมิต้านตนเอง โดยพบว่ามีความสามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีบทบาทต่อการเกิดโรคและความรุนแรงของโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (autoimmune rheumatic diseases) เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลูปัส (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) โรคข้อเสื่อม กลุ่มอาการแอนตี้ฟอสโฟไลปิด (antiphospholipid syndrome), Behcet's disease กลุ่มอาการปวดกล้ามเนื้อและข้อที่ไม่ทราบสาเหตุ และกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia) เป็นต้น ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านแนะนำว่า ระดับของวิตามินดีในร่างกายที่เหมาะสมคือระดับตั้งแต่ 20 - 30 นาโนกรัมต่อมล. ในการควบคุมระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ โดยระดับวิตามินดีที่ถือว่าเป็น "vitamin D deficiency" คือระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 นาโนกรัมต่อมล. เนื่องจากเป็นระดับที่ทำให้เกิดโรค rickets ในเด็ก และ osteomalacia ในผู้ใหญ่ ปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนเกี่ยวกับระดับวิตามินดีที่เหมาะสมต่อระบบอื่นๆ ในร่างกายที่ไม่ใช่ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
** พ.บ. พันเอก (พิเศษ) หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
*** พ.บ. พันโท หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
**** พ.บ. พันตรี หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทนำ (Introduction)

วิตามินดีมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับแคลเซียม ฟอสเฟส และเมตะบอลิสมของกระดูกในร่างกาย นอกจากนั้นยังพบบทบาทควบคุมการทำงานในระบบต่างๆ ของร่างกายมนุษย์ โดยเฉพาะระบบภูมิคุ้มกัน เนื่องจากมีการค้นพบวิตามินดี รีเซ็ปเตอร์ (Vitamin D receptors, VDRs) บนเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน รวมทั้งพบว่าเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเองนั้นสามารถผลิตวิตามินดีได้เอง จึงเชื่อว่าวิตามินดีน่า จะมีบทบาทในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ นอกจากนั้นยังพบว่าระดับของวิตามินดีในร่างกาย มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของโรคภูมิต้านตนเอง (autoimmune diseases) บทความนี้ จะทบทวนกระบวนการสังเคราะห์และเมตะบอลิสมของวิตามินดี รวมทั้งเน้นถึงบทบาทของวิตามินดีต่อการเกิดโรครวมทั้งความรุนแรงของโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (autoimmune rheumatic diseases) เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลูปัส (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) โรคข้อเสื่อม กลุ่มอาการแอนตี้ฟอสโฟไลปิด (anti-phospholipid syndrome), Behcet's disease กลุ่มอาการปวดกล้ามเนื้อและข้อที่ไม่จำเพาะ และกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia) เป็นต้น พร้อมทั้งกล่าวถึงการวินิจฉัยและการรักษาภาวะวิตามินดีต่ำ

การสังเคราะห์และเมตะบอลิสมของวิตามินดีในร่างกาย (Sources and metabolism of vitamin D)

มนุษย์ได้รับวิตามินดีมาจาก 3 แหล่ง ได้แก่ แสงแดด อาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยวิตามินดีที่ได้รับจากแสงแดดและอาหารจำพวกเนื้อสัตว์ได้แก่ **"Vitamin D_3 (Cholecalciferol)"** ส่วนวิตามินดีที่ได้รับจากอาหารจำพวกพืช ได้แก่ **"Vitamin D_2 (Ergocalciferol)"** หลังจากที่ผิวหนังสัมผัสแสงแดด รังสี UVB ที่มีความยาวคลื่นในช่วง 290 - 315 นาโนเมตร จะเปลี่ยน 7-dehydrocholesterol ที่ผิวหนังให้กลายเป็น previtamin D_3[1] ความร้อนจะเปลี่ยน previtamin D_3 ให้กลายเป็น vitamin D_3 อย่างรวดเร็ว การได้รับแสงแดดนานๆ จะไม่ทำให้ร่างกายได้รับวิตามินดีมากเกินไปเนื่องจาก previtamin D_3 และ vitamin D_3 ที่เกินจะถูกทำลายโดยแสงแดดและความร้อนเอง[2-4] โดยทั้ง vitamin D_2 และ vitamin D_3 จะจับกับ chylomicrons ที่ลำไส้เล็กและถูกขนส่งผ่านระบบน้ำเหลืองเข้าสู่หลอดเลือดดำ หลังจากนั้นวิตามินดีที่อยู่ในกระแสโลหิตจะจับกับโปรตีน (vitamin D-binding protein) ซึ่งจะถูกขนส่งเข้าตับและถูกเอนไซม์ vitamin D-25-hydroxylase เปลี่ยนไปเป็น 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ซึ่งอยู่ในรูปที่ยังไม่ออกฤทธิ์ จะต้องถูกเปลี่ยนเป็น 1, 25-dihydroxyvitamin D (1, 25$(OH)_2$D) โดยเอนไซม์ 25-hydroxyvitamin D 1 alpha hydroxylase (1-OHase) จากไต ปัจจัยกระตุ้นให้มีการการเปลี่ยนแปลง 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) เป็น 1, 25$(OH)_2$D ได้แก่ ระดับแคลเซี่ยมและฟอสเฟสต่ำ ส่วนปัจจัยที่ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงเป็น 1, 25$(OH)_2$D ได้แก่ fibroblast growth factor 23 (FGF-23) และกระบวนการ negative feedback ของ1, 25$(OH)_2$D เอง นอกจากนั้น 1, 25$(OH)_2$D ที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้น 25-hydroxy vitamin D-24-hydroxylase (24-OHase) ซึ่งจะสลาย 1, 25$(OH)_2$D ให้กลายเป็น calcitroic acid ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ซึ่งมีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีและถูกขับออกทางน้ำดี[5-6]

วิตามินดีมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมระดับแคลเซียม ฟอสเฟส และเมตะบอลิสมของกระดูกในร่างกาย[2,5-7] โดยอาศัยกลไกดังนี้

1. เพิ่มการดูดซึมแคลเซี่ยมจากลำไส้เล็กให้มากขึ้น โดยการจับกันของ 1, 25$(OH)_2$D และ vitamin D receptor-retinoic acid x-receptor complex (VDR-RXR) จะกระตุ้น calcium channel และ calcium-binding protein (CaBP) ที่ผนังลำไส้
2. จับกับวิตามินดีรีเซ็ปเตอร์บน osteoblast โดยจะกระตุ้น preosteoclast ให้พัฒนาไปเป็น osteoclast เพื่อทำหน้าที่สลายกระดูกเพื่อเพิ่มระดับแคลเซี่ยมและฟอสเฟตในเลือด
3. ยับยั้งการขับแคลเซี่ยมและฟอสเฟตที่ไต
4. ยับยั้งการสร้างและการหลั่งฮอร์โมนพาราธัยรอยด์ (parathyroid hormone)

บทบาทของวิตามินดีต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย (Effects of vitamin D)

บทบาทสำคัญของวิตามินดีในร่างกายคือ ผลต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูก โดยพบว่าภาวะวิตามินดีต่ำในร่างกายมีผลทำให้เกิดโรค rickets ในเด็กและโรค osteomalacia ในผู้ใหญ่ สำหรับบทบาทในระบบอื่นๆ ของร่างกาย ปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่ชัดเจน

- **บทบาทของวิตามินดีต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (skeletal benefits)**

จากการค้นพบวิตามินดีรีเซ็ปเตอร์บนเซลล์กล้ามเนื้อลาย จึงเชื่อว่าวิตามินดีน่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของกล้ามเนื้อ[8] โดยมีการศึกษาพบว่าวิตามินดีขนาด 800 ยูนิต ต่อวันร่วมกับแคลเซียม สามารถลดอุบัติการณ์ของการล้มลงได้ร้อยละ 72[9] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสนับสนุนว่าผู้ที่ได้รับวิตามินดีขนาดอย่างน้อย 700 - 800 ยูนิต ต่อวันร่วมกับแคลเซียมขนาดทดแทนเป็นระยะเวลานาน สามารถลดการหักของกระดูกสันหลังได้ร้อยละ 32 - 58 กระดูกสะโพกหักได้ร้อยละ 43 และลดการหักของกระดูกในตำแหน่งอื่นๆ อีกด้วย[10-11] อย่างไรก็ตามการรับประทานวิตามินดีขนาด 400 - 800 ยูนิต ต่อวันหรือแคลเซียมเพียงอย่างเดียวกลับไม่ลดอุบัติการณ์ของกระดูกหัก เนื่องจากการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ชาย 68,517 รายและผู้หญิง 46,108 รายพบว่า การรับประทานวิตามินดีเพียงอย่างเดียวไม่ลดอุบัติการณ์ของกระดูกหัก แต่การรับประทานวิตามินดีขนาดอย่างน้อย 800 ยูนิต ต่อวันร่วมกับแคลเซี่ยมขนาด 1,000 - 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักลงได้[12-13]

- **บทบาทของวิตามินดีต่ออัตราการเสียชีวิต (effect on mortality rate)**

พบว่าในผู้ป่วยสูงอายุที่มีระดับวิตามินดีสูงกว่า 40 นาโนกรัมต่อมล.มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีน้อยกว่า 10 นาโนกรัมต่อมล.[14] นอกจากนี้ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับวิตามินดีเสริมขนาด 300 - 2000 ยูนิต ต่อวันจะมีอัตราการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 7[15]

- **บทบาทของวิตามินดีต่ออัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (effect on cardiovascular mortality)**

พบว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้การอักเสบ (inflammatory markers) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดหนึ่งถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยพบว่าผู้ที่มี

ระดับวิตามินดีสูงกว่า 28 - 40 นาโนกรัมต่อมล. จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า[13,16] นอกจากนั้นผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 15 นาโนกรัมต่อมล.จะมีโอกาสเกิดโรคความดันโลหิตสูงว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีในเลือดมากกว่า 26 นาโนกรัมต่อมล.ประมาณ 2 เท่า[17] การศึกษาของ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) พบว่าในผู้ที่มีระดับวิตามินต่ำกว่า 21 นาโนกรัมต่อมล.มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคอ้วน และไขมันเลือดสูง ซึ่งปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ส่งผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจให้สูงขึ้น[18]

- **บทบาทของวิตามินดีต่อโรคมะเร็ง (effect on cancers)**

ปัจจุบันมีข้อมูลทั้งสนับสนุนและคัดค้านบทบาทของวิตามินดีต่อการลดอัตราการเกิดโรคมะเร็ง ทั้งมะเร็งลำไส้[19-21] และมะเร็งเต้านม[22-23] ส่วนมะเร็งตับอ่อน กระเพาะอาหาร หลอดอาหาร มดลูก ไตและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนั้น ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุน[24] รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลถึงการนำวิตามินดีมาใช้รักษาโรคมะเร็ง[25]

- **บทบาทของวิตามินดีต่อโรคภูมิแพ้และหอบหืด (effect on allergy and asthma)**

มีการศึกษาพบว่าเด็กที่มีระดับวิตามินดีต่ำมักมีระดับ IgE และจำนวน eosinophil สูงขึ้น ร่วมกับมีอัตราการรักษาไว้ในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหอบหืดสูงขึ้น[26] นอกจากนั้นยังพบว่ามารดาที่บริโภคอาหารที่มีวิตามินดีต่ำจะเพิ่มอาการหอบหืดในบุตรที่อายุ 3 - 5 ปี[27]

ในทางตรงกันข้ามมีการศึกษาพบว่ามารดาที่มีระดับวิตามินดีสูงกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล. ในช่วงตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ผิวหนังในบุตรที่อายุ 9 เดือน และโรคหอบหืดในบุตรที่อายุ 9 ปีสูงขึ้น[28] ในขณะเดียวกันการให้วิตามินดีขนาดทดแทนแก่ทารก พบว่าทำให้เกิดโรคภูมิแพ้สูงขึ้น[28] การศึกษาของ NHANESIII สนับสนุนว่า ระดับของวิตามินดีที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคภูมิแพ้[29]

- **บทบาทของวิตามินดีต่อโรคติดเชื้อ (effect on risk of infection)**

พบว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีสูง มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคน้อยกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำ[30] แต่การได้รับวิตามินดีขนาด 100,000 ยูนิต ตั้งแต่ช่วงแรกคือในเดือนที่ 3 และ 8 ของการรักษาไม่ได้มีผลต่อการดำเนินโรค[31] การศึกษาของ NHANES III พบว่า ผู้ที่มีระดับวิตามินดีน้อยกว่า 10 นาโนกรัมต่อมล. มักมีการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหอบหืดและโรคถุงลมโป่งพองเรื้อรัง[32]

- **บทบาทของวิตามินดีต่อโรคไต (effect on renal disease)**

จากการศึกษาของ NHANES III พบว่าในผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำมีปัจจัยเสี่ยงสูงขึ้นต่อภาวะไตวายโดยเฉพาะชาวอเมริกันเชื้อสายแอฟริกัน[33]

- **บทบาทของวิตามินดีต่อโรคทางจิตเวช (effect on mental illness)**

มีการศึกษาพบว่าเด็กที่ได้รับวิตามินดีขนาดทดแทนตั้งแต่ขวบปีแรก จะมีอุบัติการณ์ของโรคจิตเพศต่ำ[34] ในขณะเดียวกันมีการศึกษาสนับสนุนพบว่า ผู้ที่มีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่า 16 นาโน

กรัมต่อมล.จะเกิดภาวะซึมเศร้ามากกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีสูงกว่า อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีขนาด 20,000 ยูนิต หรือ 40,000 ยูนิตทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลานาน 1 ปีจะเกิดภาวะซึมเศร้าน้อยลง[35]

นอกจากนี้วิตามินดียังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับโรคภูมิต้านตนเอง โดยพบว่ามีคุณสมบัติยับยั้งกระบวนการอักเสบ คือสามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันซึ่งมีบทบาทต่อการเกิดโรคและความรุนแรงของโรคภูมิต้านตนเองหลายชนิดเช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 1 โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory bowel disease) โรคต่อมลูกหมากอักเสบจากภูมิต้านตนเอง (autoimmune prostatitis) โรค multiple sclerosis เป็นต้น รวมทั้งโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (autoimmune rheumatic diseases) เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลูปัส (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) โรคข้อเสื่อม กลุ่มอาการแอนตี้ฟอสโฟไลปิด (antiphospholipid syndrome), Behcet's disease กลุ่มอาการปวดกล้ามเนื้อและข้อที่ไม่ทราบสาเหตุ และกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia) เป็นต้น บทความนี้จะกล่าวเฉพาะโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (autoimmune rheumatic diseases) เท่านั้น

กลไกของวิตามินดีในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Mechanisms of vitamin D immunomodulation)

เนื่องจากมีการค้นพบวิตามินดี รีเซ็ปเตอร์ (Vitamin D receptors, VDRs) บนผิวเซลล์เกือบทุกเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเช่น activated CD4+, CD8+ T cells, B cells, neutrophils และ antigen-presenting cells (APCs) ได้แก่ macrophages และ dendritic cells (DCs) เป็นต้น[36-37] ทำให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเหล่านี้ตกเป็นเป้าหมายการทำงานของวิตามินดี กลไกควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายของวิตามินดีเกิดขึ้นได้ 2 ทางได้แก่

1. ยับยั้งการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน โดยควบคุมระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นแต่กำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในภายหลัง (adaptive immunity หรือ acquired immunity)
2. เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมีบทบาทในการผลิตวิตามินดีซึ่งใช้ในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน

- **ยับยั้งการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน โดยควบคุมระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นแต่กำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในภายหลัง (adaptive immunity หรือ acquired immunity)**
  - ***บทบาทต่อภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นแต่กำเนิด (innate immunity)***

Monocytes และ macrophages เป็นเซลล์หลักในระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นแต่กำเนิด วิตามินดีมีบทบาทกระตุ้นเซลล์เหล่านี้ให้กำจัดเชื้อแบคทีเรียโดยผ่านทางกลไกต่อไปนี้ (รูปที่ 1)

1. กระตุ้นพัฒนาการของ monocytes และ monocyte derived cell lines ให้กลายเป็น macrophages เพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรีย[38]
2. กระตุ้นกระบวนการ chemotaxis และ phagocytic activity ของ macrophages[39]
3. กระตุ้น transcription ของ NOD2/CARD15/IBD1 (nucleotide - binding oligomerization domain containing 2/the caspase recruitment domain family, member 15/inflammatory

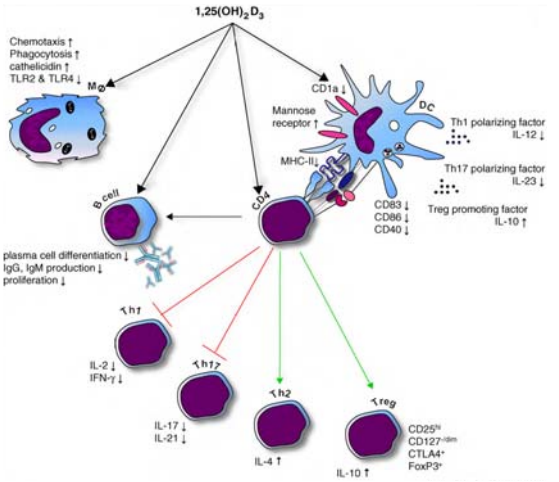
bowel disease 1) receptor ในเซลล์ต่างๆ ในร่างกายเช่น myeloid cells, keratinocytes, neutrophils และ bronchial epithelial cells เป็นต้น ซึ่งรีเซ็ปเตอร์นี้จะเป็นตัวรับสัญญาณจาก muramyl dipeptide (MDP) ซึ่งเป็นส่วนของ peptidoglycan จาก Gram-negative และ Gram-positive bacteria โดย MDPจะกระตุ้น NOD2 ให้เกิด transcription ของ NF-kB (nuclear factor-kappa B) และเกิดการสังเคราะห์ defensin beta 2 ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีบทบาทในการทำลายเชื้อแบคทีเรียตามมา[40]

4. กระตุ้น cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) ที่ใช้ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียและมีบทบาทในการทำลายเชื้อ Mycobacterium tuberculosis[41]
5. ยับยั้งไม่ให้ mononuclear cells ปล่อย matrix metalloproteinases (MMP) เช่น MMP-7, MMP-9 และ MMP-10 เมื่อได้รับการกระตุ้นจาก Mycobacterium tuberculosis แต่จะกระตุ้นให้ปล่อย IL-10 และ Prostaglandin E2 (*PGE 2*) แทน[42-43]
6. กระตุ้นกระบวนการกินเซลล์ตนเอง (autophagy) ที่มีส่วนประกอบคล้าย antimicrobial peptides ไว้ใน autophagolysosomes จึงทำให้มีการทำลายเชื้อ Mycobacterium tuberculosis ได้ดีขึ้น[44]

นอกจากนั้นยังมีกลไกอื่นๆ ซึ่งเชื่อว่าเป็นบทบาทเสริมกับวิตามินดีในการกำจัดเชื้อ Mycobacterium คือ การสร้างphosphatidylinositol 3-kinase จากการกระตุ้น reactive oxygen species (ROS) และ nitric oxide synthase (iNOS)[45]

วิตามินดียังมีบทบาทในการลดกระบวนการอักเสบจากการติดเชื้อในระยะหลัง 72 ชั่วโมง โดยการลดการแสดงออกของ toll-like receptor 2, 4 (TLR2,TLR4) และของ monocytes ต่อการกระตุ้นของ pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)[46]

- ***บทบาทต่อภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity หรือ acquired immunity)*** (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงบทบาทของวิตามินดีในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นแต่กำเนิด (innate immunity)และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity หรือ acquired immunity*) (คัดลอกจาก Baeke F,Curr Opin Pharmacol. 2010 Aug;10(4):482-96)*[7]

:: Antigen presenting cells (APCs)

1. Dendritic cells (DCs)

DCs เป็น APCs ที่มีบทบาทสำคัญอย่างมากในการนำเสนอ antigen ต่อ T cells โดยเป็นเป้าหมายหลักของวิตามินดี ดังต่อไปนี้

1.1 ยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของ monocyte เพื่อไม่ให้กลายเป็น DCs โดยกระตุ้นการแสดงออกของ CD14 monocyte และลดการแสดงออกของ CD1a DCs[47]

1.2 ยับยั้งกระบวนการเติบโต (maturation) ของ DCs โดยการลด marker ของ DCs และ maturation marker อื่นๆ ได้แก่ CD83 และลดการแสดงออกของ MHC class 2 และ co-stimulator molecules อันได้แก่ CD40, CD80, CD86 ของ DCs[47]

1.3 เปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของ DCs ทำให้ไม่สามารถเคลื่อนย้ายออกจากกระแสโลหิตเข้าไปในบริเวณที่มีการอักเสบได้ (trafficking)[48]

1.4 ยับยั้งกระบวนการของ DCs ที่จะกระตุ้น T cell (DC - T cell contact) โดยลดการแสดงออกของ MHC class 2 และ co-stimulator molecules ของ DCs อันได้แก่ CD40, CD80, CD86[48]

1.5 ยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของ T helper 1 และ 17 (Th1, Th17) โดยยับยั้งการปล่อย Interleukin12 และ 23 (IL-12, IL-23) ตามลำดับ[48]

1.6 กระตุ้นกระบวนการจับกินเชื้อโรคโดยการกระตุ้น mannose receptor ซึ่งมีส่วนในการกระตุ้นกระบวนการ endocytosis ของเซลล์[49]

1.7 กระตุ้นการปล่อย IL-10 ซึ่งมีบทบาทในการยับยั้งกระบวนการอักเสบ[50-51]

1.8 กระตุ้นการปล่อย Macrophage Inflammatory Protein 3A (MIP3A) หรือ Chemokine (C-C motif) ligand 22 (CCL22) ซึ่งมีบทบาทในการกระตุ้น CCR4-expressing regulatory T cells (Tregs)[50-51]

2. Macrophage / monocyte

2.1 ลดการแสดงออกของ MHC class 2 และ co-stimulator molecules อันได้แก่ CD40, CD80, CD86 ของ macrophage และ monocyte ทำให้ยับยั้งกระบวนการกระตุ้น T cell[40,52]

2.2 ยับยั้งการปล่อย IL-1, IL-6, Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha), IL-8 และ IL-12 จาก macrophage และ monocyte ทำให้ลดกระบวนการอักเสบ[52]

:: Lymphocyte

1. T cell[53-55]

1.1 ยับยั้ง Th 1 cytokines เช่น IL-2 และ Interferon-gamma (IFN-γ)

1.2 ยับยั้ง Th 17 cytokines เช่น IL-17 และ IL-21

1.3 อาจกระตุ้นการแสดงออกของ Th 2 specific transcription factors เช่น GATA-3, c-maf, IL-4 เป็นต้น

1.4 กระตุ้น regulatory T cells (Tregs) และ IL-10

2. *B cell*[56]
   2.1 ยับยั้งการแบ่งตัว (proliferation) ของ B cell
   2.2 ยับยั้งการสร้าง memory B cell
   2.3 กระตุ้น B cell apoptosis
   2.4 ยับยั้งการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของ plasma cell และยับยั้งการสร้าง IgG และ IgM

- ***เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมีบทบาทในการผลิตวิตามินดีซึ่งใช้ในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน***

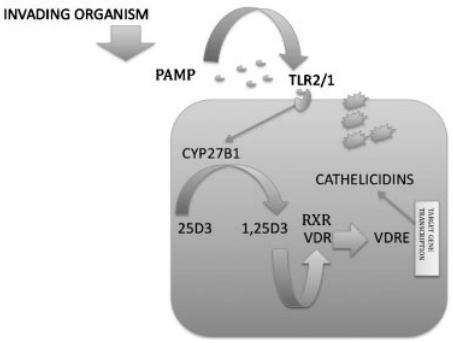
เนื่องจากมีการค้นพบว่าเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น macrophages, B-lymphocytes และ T-lymphocytes มีการแสดงออกของ 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) และ DCs มีการแสดงออกทั้ง vitaminD–25-hydroxylase (CYP2R1) และ CYP27B1[57-58] จึงสนับสนุนบทบาทของวิตามินดีในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย นอกจากนั้นยังแสดงให้เห็นว่าเซลล์ต่างๆ เหล่านี้มีการตอบสนองต่อทั้ง 25(OH)D3 และ 1, 25$(OH)_2$D3 โดย 1- alpha - hydroxylase (CYP27B1) ที่สังเคราะห์จากเซลล์ต่างๆ เหล่านี้มีโครงสร้างและคุณสมบัติเดียวกันกับที่สังเคราะห์จากไต แต่ถูกกระตุ้นต่างกันโดย 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) ที่สังเคราะห์จากเซลล์เหล่านี้จะถูกกระตุ้นโดยองค์ประกอบเหล่านี้

1. Pro-inflammatory cytokines เช่น IFN-γ, Transforming growth factor beta 1 (TGF-β 1) เป็นต้น[59]
2. ส่วนประกอบของเซลล์ Mycobacterium tuberculosis และ virus เช่น TLR4-ligand LPS, 19 kDa lipoprotein ซึ่งกระตุ้น TLR2/1-complex และ pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)[59,62] เป็นต้น (รูปที่ 2)
3. การเกิดบาดแผลกระตุ้นการเกิด TGF-β 1 ซึ่งไปกระตุ้น 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) ใน keratinocytes ซึ่งวิตามินดีมีบทบาทในการป้องกันแผลจากการติดเชื้อ รวมทั้งช่วยในการหายของแผลอีกกระบวนการหนึ่งหลังจากการเกิดแผลคือ DCs บริเวณนั้นจะกระตุ้นกระบวนการ hydroxylation ของวิตามินดีจากแสงแดดให้เปลี่ยนเป็น 1,25$(OH)_2$ D3 โดยวิตามินดีจะไปกระตุ้น CCR10+ T cells ให้เคลื่อนที่ไปบริเวณผิวหนังและตอบสนองต่อ keratinocyte-produced epidermal chemokine CCL 27 ณ บริเวณที่เกิดแผล[60-61]

หลังจากที่เซลล์ต่างๆ เหล่านี้สร้าง 1, 25$(OH)_2$D3 แล้ว 1, 25$(OH)_2$D3 จะเข้าไปจับกับ VDRs และ retinoid X receptor (RXR) ในนิวเคลียสของเซลล์กลายเป็น heterodimer แล้วจับกับ vitamin-D-responsive element (VDRE) แล้วกระตุ้นการ transcription ของ RNA ให้เกิด cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) ซึ่งมีส่วนสำคัญในการสร้าง cathelicidin peptide ที่ใช้ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย นอกจากนั้น 1,25$(OH)_2$D3 ยังยับยั้ง transcription ของ RNA ที่ทำหน้าที่ transcription IL-2 และ IFN-γ ใน T cells[62] (รูปที่ 3)

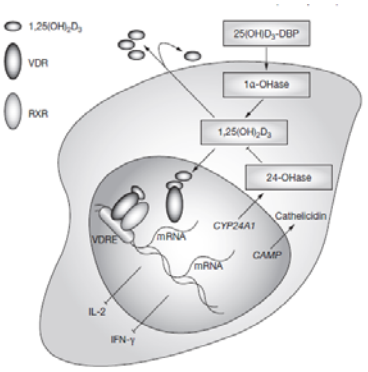
ข้อแตกต่างอีกอย่างหนึ่งของ 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) ที่สังเคราะห์จากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่แตกต่างจากของไตคือ การแสดงออกของ 1-alpha-hydroxylase จากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันจะไม่ถูกยับยั้งโดย 1, 25$(OH)_2$D3 จึงทำให้เซลล์ macrophages ในผู้ป่วย chronic

granulomatous diseases มีการผลิต 1, 25(OH)$_2$D3 ออกมาเป็นปริมาณมาก แต่ถึงกระนั้น 1, 25(OH)$_2$D3 ในเซลล์เหล่านี้ก็มี negative feedback โดยการกระตุ้น CYP24A1 ให้สังเคราะห์ 24-OHase เพื่อทำหน้าที่ยังยั้ง 1, 25(OH)$_2$D3 แทน โดยการตอบสนองของ CYP24A1 นั้นจะแตกต่างกันไปโดยจะมีการตอบสนองมากใน undifferentiated monocytes และตอบสนองน้อยใน differentiated/ activated macrophages[63-64] (รูปที่ 3)



***PAMPs**; pathogen-associated molecular patterns*
***RXR**; retinoid X receptor*
***VDR**; vitamin D receptor*
***VDRE**; vitamin-D-responsive element*

รูปที่ 2 แสดงการสร้าง 1,25(OH)$_2$D3 จากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันหลังจากถูกกระตุ้นโดยส่วนประกอบของเซลล์แบคทีเรีย *(คัดลอกจาก Schwalfenberg GK.Mol Nutr Food Res. 2011 Jan;55(1): 96-108)*[65]



***CAMP**; cathelicidin antimicrobial peptide*
***DBP**; vitamin D binding protein*
***IL**; interleukin*
***IFN-gamma**; interferon-gamma*
***mRNA**; messenger RNA*

รูปที่ 3 แสดงการสร้าง 1,25(OH)$_2$D3 โดย leukocytes และบทบาทของ1,25(OH)$_2$D3 ในระบบภูมิคุ้มกัน *(คัดลอกจากAdorini L.Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 Aug;4(8):404-12)*[66]

บทบาทของวิตามินดีเกี่ยวกับโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases)

- **อาการปวดเมื่อยเรื้อรังที่ไม่จำเพาะ (persistent, non specific musculoskeletal pain) และกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia)**

มีรายงานพบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลังและข้อโดยที่ไม่จำเพาะ จะมีความชุกของภาวะวิตามินดีในเลือดต่ำ (ต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล.) ร้อยละ 26 - 93[67,68] และในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 8 นาโนกรัมต่อมล.พบสูงถึงร้อยละ 28[68] โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับวิตามินดี

ต่ำกว่า 8 นาโนกรัมต่อมล.นั้นเป็นผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลังและปวดข้อที่ไม่จำเพาะและมีภาวะวิตามินดีต่ำร่วมด้วย จะมีการใช้ยาแก้ปวดชนิดมอร์ฟีน ในปริมาณที่มากกว่าและนานกว่า รวมทั้งมีคุณภาพชีวิตที่เลวกว่าอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะวิตามินดีต่ำ[67]

จากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจียจำนวน 6,824 รายในประเทศอังกฤษ เป็นเวลานาน 45 ปีตั้งแต่ปี พ.ศ.2501 เป็นต้นมา พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคนี้ มีจำนวนของผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล. มากกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีสูงกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล.อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[69]

มีการศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดไม่จำเพาะได้แก่ ปวดขา ปวดหลัง ปวดข้อ ปวดทั้งตัว และกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจียจำนวน 276 ราย เปรียบเทียบกับคนปกติ 202 ราย พบอุบัติการณ์ของภาวะวิตามินดีต่ำ (น้อยกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบร้อยละ 63.4 ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดไม่จำเพาะและกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย เมื่อเทียบกับร้อยละ 36.1 ในคนปกติ นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของภาวะวิตามินดีต่ำในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย และพบในกลุ่มปวดขา ปวดข้อ และปวดทั้งตัวมากกว่า กลุ่มปวดหลังและกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย[70]

Michael FG และคณะได้รายงานผู้ป่วยที่มีอาการปวดที่ไม่จำเพาะ 5 รายซึ่งมีภาวะวิตามินในเลือดต่ำร่วมด้วยมีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีขนาด 50,000 ยูนิตต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 1 สัปดาห์[71]

ในทางตรงกันข้าม Block ได้รายงานผู้ป่วย 7 รายที่มีภาวะปวดไม่จำเพาะร่วมกับมีภาวะวิตามินดีต่ำกว่า 10 นาโนกรัมต่อมล.ซึ่งได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีขนาด 50,000 ยูนิตต่อสัปดาห์ นาน 8 สัปดาห์พบว่า อาการของผู้ป่วย 5 รายไม่ดีขึ้น[72] มีการศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย 184 รายที่มีอาการปวดและ 104 รายที่เป็นโรคข้อเสื่อมพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีระดับวิตามินดีใกล้เคียงกัน รวมทั้งจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล. ก็ไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นผู้ป่วยภาวะวิตามินดีต่ำที่ได้รับวิตามินดีขนาด 50,000 ยูนิตต่อสัปดาห์เป็นเวลานาน 3 เดือน พบว่าเมื่อระดับของวิตามินดีกลับขึ้นมาเป็นปกติแล้ว ระดับความรุนแรงของอาการปวดโดยค่า visual analog scale (VAS) และค่า functional pain score (FPS) ก็ดีขึ้นตามมา แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกและยังมีระดับวิตามินดีต่ำ[73]

- ***โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis)***

พบว่าวิตามินดีมีบทบาทกระตุ้นการสังเคราะห์ proteoglycan จาก chondrocytes[74-75] และพบว่าระดับวิตามินดีต่ำจะเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ metalloproteinase ซึ่งมีผลทำลายโครงสร้างและระบบเมตะบอลิสมของกระดูกอ่อน[76]

:: โรคข้อสะโพกเสื่อม (Osteoarthritis of hip)

มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยชายที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีจำนวน 1,104 คน โดยวัดระดับวิตามินดีในเลือดไว้เป็นพื้นฐาน หลังจากนั้นมีการถ่ายภาพรังสีของสะโพกในอีก 4.6 ปีถัดมา พบว่าในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีที่เข้าได้กับข้อสะโพกเสื่อมนั้น จะมีระดับของวิตามินโดยเฉลี่ย (23.38 ± 6.67 ng/ml) ต่ำกว่า และพบภาวะวิตามินดีต่ำมากกว่า (โดยพบร้อยละ 77

ที่มีระดับวิตามินดี 15.1 - 30 นาโนกรัมต่อมล. และร้อยละ 10.2 ที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่าเท่ากับ 15 ng/ml) นอกจากนี้ยังพบภาพรังสีที่เข้าได้กับข้อสะโพกเสื่อมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีระดับวิตามินดีต่ำ (15.1 - 30 นาโนกรัมต่อมล.) ประมาณ 2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับวิตามินดีปกติ (สูงกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล.)[77]

ในทางตรงกันข้ามมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยหญิงอายุเฉลี่ย 70 ปี จำนวน 237 ราย โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางรังสีของข้อสะโพกตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาและ ณ เวลาโดยเฉลี่ยอีก 8 ปีข้างหน้าและหาความสัมพันธ์กับระดับวิตามินดี พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล. จะมีการเปลี่ยนแปลงโดยรวมของระยะโรคข้อสะโพกเสื่อมทางรังสีไม่แตกต่างกับผู้ที่มีระดับวิตามินดีสูงกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล. แต่พบช่องข้อแคบลงมากกว่าในผู้ที่มีภาวะวิตามินดีต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล.เมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับวิตามินดีมากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการเกิดกระดูกงอกนั้นพบว่าไม่แตกต่างกัน[78]

:: ข้อเข่าเสื่อม (Osteoarthritis of knee)

การศึกษาของ Behzad H. และคณะพบว่า ในผู้ที่อายุน้อยกว่า 60 ปีซึ่งมีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล. มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคข้อเข่าเสื่อมมากกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[79] ในการศึกษาของ Changhai D. และคณะ ได้ทำการวัดปริมาตรของกระดูกอ่อนของข้อเข่าด้วยรังสีแม่เหล็กไฟฟ้า พบว่าในผู้ที่มีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล. จะมีการสูญเสียปริมาตรของกระดูกอ่อนในช่องข้อด้านในในระยะ 2.9 ปีถัดมาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[80]

ในทางตรงข้ามการศึกษาของ Arjan PB และคณะ ซึ่งได้เก็บข้อมูลในผู้ป่วยอายุโดยเฉลี่ย 66 ปี จำนวน 1,248 รายพบว่า ปริมาณการบริโภคอาหารที่มีวิตามินดีในปริมาณแตกต่างกันและระดับของวิตามินดีในเลือด ไม่มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของการเกิดข้อเข่าเสื่อมในระยะเวลา 6.5 ปีถัดมา อย่างไรก็ตามพบการเปลี่ยนแปลงของข้อที่เลวลงจากภาพรังสีร้อยละ 12.6 ในผู้ที่ได้รับวิตามินดีจากอาหารน้อยกว่า 44 ยูนิตต่อวัน ซึ่งบ่อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับวิตามินดีจากอาหารมากกว่า 64 ยูนิตต่อวัน คือร้อยละ 5.1[81] การศึกษาจาก Framingham Osteoarthritis Study ซึ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 715 ราย นาน 9 ปี และ Boston Osteoarhtritis of the Knee Study (BOKS) ซึ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วย 277 ราย นาน 30 เดือน การศึกษาทั้งสองพบว่า ผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล.และมากกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล.ไม่มีความแตกต่างกันในการสูญเสียขนาดช่องข้อเข่าจากภาพรังสี[82]

Young HL และคณะทำการศึกษาแบบ meta-analyses จากรายงานการศึกษา 10 ชิ้น เพื่อหาความสัมพันธ์ของ vitamin D receptors polymorphisms ได้แก่ TaqI, BsmI, ApaI กับการเกิดโรคข้อเข่าเสื่อมในผู้ป่วย 1,591 ราย เทียบกับกลุ่มควบคุม 1,781 ราย ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน[83]

:: โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis)

มีข้อมูลจากต่างประเทศพบว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความชุกของภาวะวิตามินดีต่ำกว่า 15, 20 และ 30 นาโนกรัมต่อมล.จำนวนร้อยละ 50[84], 43 - 52[85-86] และ 84[85] ตามลำดับ

มีการศึกษาในหนูทดลองพบว่า หนูที่ไม่มีการแสดงออกของวิตามินดี รีเซฟเตอร์ (Vitamin D receptors, VDRs) จะมีการอักเสบของเยื่อบุข้อมากกว่าหนูที่มีการแสดงออกปกติของ VDRs นอกจากนั้นยังพบว่ามีจำนวนของ macrophage ในข้อมากขึ้น นอกจากนั้นยังพบว่า monocyte ที่ไม่มี VDRs จะมีการตอบสนองของ TNF มากกว่าปกติและมีโอกาสที่กลายไปเป็น osteoclast มากขึ้น ผลการศึกษาสรุปว่า หนูที่ไม่มี VDRs จะมีการทำลายของกระดูกอ่อนในข้อและมีการกร่อนมากกว่าปกติจากเยื่อบุข้อที่หนาตัวขึ้น[87]

ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศต่างๆ ในทวีปยุโรปในปี พ.ศ.2549 พบโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำ โดยพบอุบัติการณ์ในแถบยุโรปตอนเหนือสูงกว่าตอนใต้[88-89] การศึกษาของ Iowa Woman's Health Study ซึ่งเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าตั้งแต่ปี พ.ศ.2529 ในผู้ป่วยหญิงอายุ 55 - 59 ปี จำนวน 29,368 ราย โดยตอบแบบสอบถามถึงข้อมูลทางโภชนาการที่เกี่ยวข้องกับวิตามินดีแล้วติดตามไปเป็นระยะเวลา 11 ปี พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 152 ราย มีการรับประทานอาหารที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[90]

มีการศึกษาพบว่าระดับของวิตามินดียังมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคอีกด้วย โดยในปี 2541 Oelzner P. และคณะ ในประเทศเยอรมนี ได้ทำการศึกษาแบบตัดขวางผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 96 ราย พบว่าระดับวิตามินดีมีความสัมพันธ์ในทางตรงกันข้ามกับระดับของฮอร์โมนพาราธัยรอยด์ ระดับอัลคาลายน์ฟอสฟาเทส และความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่ขึ้นกับการได้รับยากลูโคคอร์ติคอยด์ เพศ และอายุ ซึ่งสันนิษฐานว่าการที่ผู้ป่วยมีระดับวิตามินดีต่ำนั้นอาจส่งผลให้มีการกระตุ้นฮอร์โมนพาราธัยรอยด์ เป็นผลทำให้มีการสลายกระดูกและยับยั้งการสร้างกระดูก ซึ่งทั้งหมดนี้อาจส่งผลให้โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีระดับความรุนแรงมากขึ้น[91]

ในปี 2549 Cutolo M. และคณะ ได้เก็บข้อมูลระดับของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่อาศัยอยู่ในประเทศแถบยุโรปตอนเหนือ 64 ราย และแถบยุโรปตอนใต้ 54 ราย เพื่อหาความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคในช่วงฤดูหนาวและฤดูร้อน ผลจากการศึกษานี้พบว่าระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วยในยุโรปตอนใต้สูงกว่าผู้ป่วยในยุโรปตอนเหนือทั้งช่วงฤดูหนาวและฤดูร้อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบความสัมพันธ์แบบตรงกันข้ามระหว่างระดับวิตามินดี และระดับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยผู้ป่วยในยุโรปตอนเหนือจะมีค่าระดับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สูงกว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศแถบทวีปยุโรปตอนใต้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยเฉพาะช่วงฤดูหนาว[89]

Dicle A. และคณะ ในปี 2553 ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างวิตามินดีและระดับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเก็บข้อมูลการศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 65 ราย และกลุ่มประชากรปกติ 40 ราย ได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ตามระดับความรุนแรงของโรค (disease activity score-DAS28) โดยเป็นกลุ่มโรครุนแรงระดับต่ำ (low activity) 25 ราย กลุ่มโรครุนแรงระดับปานกลาง (moderate activity) 25 ราย กลุ่มโรครุนแรงระดับสูง (high activity) 15 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มโรครุนแรงระดับสูงจะมีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ใน

ขณะเดียวกันระดับวิตามินดีในเลือดมีความสัมพันธ์ในทางตรงกันข้ามกันกับค่าระดับความรุนแรงของโรค ค่าการอักเสบได้แก่ C-Reactive Protein (CRP) และคะแนนจากแบบสอบถามการประเมินสุขภาพ (Health Assessment Questionnaire, HAQ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[92]

ปี 2553 Maurizio R. และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างวิตามินดีและระดับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยศึกษาข้อมูลแบบตัดขวางในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 1,191 ราย และกลุ่มประชากรปกติ 1,019 ราย ในหน่วยโรคข้อ 22 หน่วยในประเทศอิตาลี พบว่าสัดส่วนของผู้ที่มีภาวะวิตามินดีต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล.เท่ากันทั้งในคนปกติและในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ได้รับวิตามินดีทดแทน แต่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีและ DAS-28, HAQ score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นยังพบว่าค่าดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, BMI) ที่สูงและระยะเวลาที่ได้รับแสงแดดน้อยเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้มีระดับวิตามินดีต่ำ[86]

Kerr GS และคณะศึกษาในผู้ป่วยชายสูงอายุโดยเฉลี่ย 64 ปี ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จำนวน 850 รายพบว่าร้อยละ 43 มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล. และมีความสัมพันธ์กับจำนวนข้ออักเสบและค่า CRP ที่สูงขึ้น นอกจากนั้นพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล.มักมีผลบวกของ anti-CCP antibody (anti-cyclic citrullinated peptide antibody)[85] นอกจากนี้ Andjelkovic Z. และคณะได้ศึกษาแบบปลายเปิดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 19 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีโรครุนแรงมากและรุนแรงปานกลาง ผู้ป่วยจะได้รับยารักษาโรคข้อตามปกติร่วมกับได้รับวิตามินดีชนิด alphacalcidiol ขนาด 2 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 45 มีโรคสงบอย่างสมบูรณ์ (complete remission) ร้อยละ 44 มีอาการดีขึ้นเป็นที่น่าพอใจ และมีเพียงร้อยละ 11 เท่านั้นที่อาการไม่ดีขึ้น[93]

เนื่องจากพบข้อมูลจากสถาบัน Third National Health and Nutrition Examination Survey III, (NHANES III) พบว่าประชากรผิวดำ (non-Hispanic Blacks) มีอุบัติการณ์ของภาวะพร่องวิตามินดีสูงถึงร้อยละ 53 - 76 ในขณะที่ประชากรผิวขาว (non-Hispanic Whites) มีอุบัติการณ์เพียง ร้อยละ 8 - 33 และผู้ป่วยผิวดำมีอุบัติการณ์การเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สูงกว่า และมีระดับความรุนแรงของโรคมากกว่าผู้ป่วยผิวขาว ดังนั้น Craig SM และคณะ จึงได้ศึกษาไปข้างหน้า ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชาวอเมริกันเชื้อสายแอฟริกัน 266 ราย โดยวัดระดับวิตามินดีและหาความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในช่วงระยะเวลา 3 ปี พบว่าความชุกของภาวะวิตามินดีต่ำกว่า 15 นาโนกรัมต่อมล. สูงถึงร้อยละ 50 โดยสูงสุดในช่วงฤดูหนาว และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีกับอาการและความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยอเมริกันเชื้อสายแอฟริกัน[84] ผลการศึกษาแบบ meta-analysis จากการศึกษา 6 ชิ้นถึงบทบาทของ vitamin D receptor gene (VDR) BsmI, FokI, TaqI, ApaI polymorphisms กับเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และความรุนแรงของโรคพบว่า ไม่มีความสัมพันธ์กันยกเว้น FokI polymorphisms ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยชาวยุโรป[94]

:: โรคลูปัส (systemic lupus erythematosus)

ผู้ป่วยโรคลูปัสมักถูกแนะนำให้หลีกเลี่ยงแสงแดดและมีการใช้ยากลูโคคอร์ติคอยด์ ทำให้พบภาวะวิตามินดีต่ำได้บ่อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยปกติ โดยพบอุบัติการณ์ของภาวะวิตามินดีต่ำในช่วง

20 - 30 นาโนกรัมต่อมล. เท่ากับร้อยละ 22.22[95] และต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล. เท่ากับร้อยละ 71.1[95] ซึ่งมีความแตกต่างกับประชากรปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Diane LK พบว่า ระดับวิตามินดีต่ำกว่า 10 นาโนกรัมต่อมล. ซึ่งมีประมาณร้อยละ 18 ในผู้ป่วยลูปัสมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตและผื่นแพ้แสง[96] Toloza SM พบว่า ผู้ป่วยลูปัสที่มีภาวะวิตามินดีต่ำส่วนใหญ่มักจะได้รับวิตามินดีทดแทนขนาด 400 - 800 ยูนิต อยู่แล้ว[97] การศึกษาของ Wu และคณะพบว่าในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีวิตามินดีต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ[98]

มีการศึกษาสนับสนุนว่า ระดับวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค โดย Ben-Zvi I และคณะ[99] ได้เก็บข้อมูลของผู้ป่วยลูปัส 165 รายพบว่า ในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 10 นาโนกรัมต่อมล.มีระดับความรุนแรงของโรคมากกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีสูงกว่า Amital H. และคณะ[100] เก็บข้อมูลในผู้ป่วยลูปัส 378 รายในทวีบยุโรปและอิสราเอล ก็พบว่าระดับของวิตามินดีมีความสัมพันธ์กันในทางตรงกันข้ามกับระดับความรุนแรงของโรคทั้ง SLE disease activity 2000 score (SLEDAI-2K) และ European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) โดยทั้งสองการศึกษานี้สนับสนุนการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Borba และคณะ[101] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยลูปัส 36 ราย พบว่าค่าของ SLE disease activity 2000 score (SLEDAI-2K) สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับของ IL-6, soluble IL-6 receptor, IL1, TNFα และระดับวิตามินดีที่ต่ำ นอกจากนั้นยังพบว่าระดับวิตามินดีที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับระดับของ osteocalcin และ bone-specific alkaline phosphatase

ในทางตรงกันข้ามการศึกษาของ Hyoun AK และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยลูปัสชาวเกาหลี 104 ราย เทียบกับประชากรปกติ 49 รายพบว่าผู้ป่วยลูปัสมีระดับวิตามินดีต่ำกว่าและมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล.มากกว่า เมื่อเทียบกับประชากรปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีสูงมีความสัมพันธ์กับระดับฮีโมโกลบินและคอมพลีเม้น 3 ที่สูงแต่ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคจาก SLE diseae activity score (SLEDAI), ระดับของ anti-dsDNA และ antichromatin antibody[102] การศึกษาของ Guillermo ruiz-irastorza และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยลูปัสที่มีระดับวิตามินดีต่ำ 60 รายหลังจากได้รับวิตามินดีเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอาการอ่อนเพลียที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค[103]

มีการศึกษาพบวิตามินดีแอนติบอดีในผู้ป่วยลูปัสประมาณร้อยละ 4 - 8.88[95,104] โดยมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ anti dsDNA แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับของวิตามินดี ระดับความรุนแรง และอาการแสดงของโรค

มีการศึกษาถึงบทบาทของ vitamin D receptor gene (VDR) ได้แก่ BsmI, FokI polymorphisms กับเกิดโรคลูปัสและความรุนแรงของโรค โดย Ozaki[105] ได้ศึกษาผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นในปี พ.ศ.2543 จำนวน 58 ราย และ Huang[106] ได้ศึกษาผู้ป่วยชาวไต้หวันในปี พ.ศ.2545 จำนวน 47 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยปกติพบว่า ผู้ป่วยลูปัสมีการแสดงออกของ vitamin D receptor gene (VDR) BsmI polymorphisms เพิ่มมากขึ้น และมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคลูปัสและอาการแสดงทางไตในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับ vitamin D receptor gene (VDR) FokI polymorphisms ในทางตรงกันข้ามการศึกษาของ Sakulpipatsin[107] ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีอาการทาง

ไต 101 ราย และการศึกษาของ Abbasi[108] ในผู้ป่วยชาวอิหร่านจำนวน 60 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยปกติพบว่า vitamin D receptor gene (VDR) BsmI polymorphisms ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคลูปัส อาการแสดงของโรคในแต่ ละระบบ และระดับความรุนแรงของโรค

:: กลุ่มอาการแอนตี้ฟอสโฟไลปิด (Anti-phospholipid syndrome, APS)

กลุ่มอาการแอนตี้ฟอสโฟไลปิด (anti-phospholipid syndrome) เป็นโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันซึ่งอาจเกิดขึ้นเองหรือสัมพันธ์กับโรคภูมิต้านตนเองชนิดอื่นๆ เช่น โรคลูปัส ชนิดของ antiphospholipid antibody ที่สำคัญได้แก่ anti-beta 2 glycoprotein 1 (anti-β2GPI) โดยมีบทบาทสำคัญกระตุ้นเซลล์ผนังหลอดเลือดและ monocyte ให้เกิด adhesion molecule และการแสดงออกของ tissue factor โดย tissue factors จะเป็นตัวกระตุ้น coagulation factor 7 ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดทำให้เลือดแข็งตัวง่ายขึ้น จากการศึกษาระดับวิตามินดีในเลือดในผู้ป่วย APS 179 ราย และคนปกติ 141 ราย พบภาวะพร่องวิตามินดี (ระดับวิตามินดีในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 นาโนกรัมต่อมล.) ในผู้ป่วย APS สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึงร้อยละ 49.5 เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติซึ่งพบภาวะพร่องวิตามินดีเพียงร้อยละ 30 โดยระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วย APS ชนิดปฐมภูมิ, APS ชนิด ซุติยภูมิและคนปกติ เท่ากับ 18±9, 14±8 และ 21.6±10 นาโนกรัมต่อมล.ตามลำดับ นอกจากนั้นยังพบว่าระดับวิตามินดีต่ำในผู้ป่วย APS ชนิดปฐมภูมิและซุติยภูมิมีความสัมพันธ์กับอาการหลอดเลือดอุดตัน อาการแสดงทางปอด ตา ระบบประสาทและผื่นผิวหนัง เช่น livedo reticularis และแผลที่ผิวหนัง ในการศึกษาเดียวกันนี้ได้ทดลองสกัด anti-beta 2 glycoprotein 1 (anti-β2GPI) จากผู้ป่วย 4 รายแล้วใส่เข้าไปใน human umbilical endothelial cell (HUVECs) และเติมวิตามินดีขนาด 10 นาโนกรัม พบว่าวิตามินดีสามารถยับยั้งการแสดงออกของ tissue factor (TF) จากการกระตุ้นของ anti-β2GPI ได้[109]

:: Behcet's disease (BD)

มีการศึกษาวัดระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วย Behcet's disease ซึ่งอยู่ในระยะโรคกำเริบ 160 รายและอยู่ในระยะโรคสงบ 102 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 22 ราย และ multiple sclerosis 30 ราย พบภาวะวิตามินดีต่ำในผู้ป่วย BD ระยะโรคกำเริบมากกว่าผู้ป่วย BD ระยะโรคสงบและผู้ป่วยโรคอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบภาวะวิตามินดีต่ำในผู้ป่วย BD ระยะโรคกำเริบน้อยกว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และ multiple sclerosis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นยังพบว่าระดับวิตามินดีมีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันกับระดับ ESR, CRP และ Treg cells แต่มีความสัมพันธ์ในทางตรงกันข้ามกับระดับของอัตราส่วนของ IFN-γ/IL-4[110]

มีการศึกษาหนึ่งแสดงให้เห็นบทบาทของวิตามินดีในผู้ป่วย BD โดยวัดระดับวิตามินดีในผู้ป่วย BD 41 ราย โดยอยู่ในระยะโรคกำเริบ 23 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเก็ดเงิน 19 ราย และคนปกติ 15 ราย พบว่าผู้ป่วย BD ทั้งในระยะโรคกำเริบและระยะสงบ จะมีแนวโน้มของระดับวิตามินดีต่ำกว่าผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเก็ดเงินและคนปกติคือ 10.88±4.32, 12.45±3.65, 14.92±6.09 และ 14.01±3.57 นาโนกรัมต่อมล. ตามลำดับแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่า 10 นาโนกรัมต่อมล.คิดเป็นร้อยละ 47.8 ในผู้ป่วย BD ระยะโรคกำเริบซึ่งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยปกติคือร้อยละ 13.3 นอกจากนั้นผู้ป่วย BD ระยะ

โรคกำเริบจะมีการแสดงออกของ TLR2,TLR4 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการแสดงออกของ TLR2 และ TLR4 มีความสัมพันธ์กับระดับของวิตามินดีที่ต่ำด้วย จากการทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่า การเพิ่มระดับของวิตามินดีสามารถยับยั้งการแสดงออกของ TLR2, TLR4 และ TNF-α ได้[111]

การวินิจฉัยภาวะวิตามินดีต่ำ (Diagnosis of vitamin D deficiency)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับระดับที่เหมาะสมของวิตามินดี ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับว่าผู้กำหนดต้องการผลกระทบต่อสุขภาพของประชาชนในด้านใด ซึ่งส่วนใหญ่จะกำหนดตามผลกระทบที่เกิดขึ้นกับกระบวนการเมตะบอลิสมของกระดูกเป็นหลัก แต่ในความเป็นจริงนั้นพบว่านอกจากผลกระทบต่อกระดูกแล้ว ระดับของวิตามินดีนั้นยังมีผลกระทบกับสุขภาพของผู้ป่วยในด้านอื่นๆ ด้วย นอกจากนั้นผู้ป่วยแต่ละชนชาติและแต่ละบุคคลก็มีระดับวิตามินดีที่มีความแตกต่างกันเป็นพื้นฐาน รวมทั้งพบว่าความแตกต่างกันทางพันธุกรรม (genetic polymorphisms) ของแต่ละบุคคลก็มีผลต่อกระบวนการเมตะบอลิสมของวิตามินดี เช่น polymorphism ของ 7-dehydrocholesterol reductase, cytochrome P450 25-hydroxylase ในตับ และ vitamin D–binding protein เป็นต้น [112]

การแปลผลระดับวิตามินดี (Interpretation of vitamin D level)

ระดับวิตามินดีที่ถือว่าเป็น “vitamin D deficiency” คือระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 นาโนกรัมต่อมล. (25 นาโนโมลต่อลิตร) เนื่องจากเป็นระดับที่ทำให้เกิดโรค rickets ในเด็ก และ osteomalacia ในผู้ใหญ่[113-114] ส่วนภาวะ “vitamin D insufficiency” หรือระดับที่ต่ำกว่าระดับเหมาะสมนั้นยังไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านแนะนำว่าระดับที่เหมาะสมคือระดับตั้งแต่ 30 นาโนกรัมต่อมล. (75 นาโนโมลต่อลิตร) และไม่เกิน 80 นาโนกรัมต่อมล. (200 นาโนโมลต่อลิตร) เนื่องจากพบว่า

1. ระดับวิตามินตั้งแต่ 30 นาโนกรัมต่อมล. ขึ้นไป เป็นระดับที่จะยับยั้งการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนพาราธัยรอยด์[5] แต่ก็มีข้อมูลคัดค้านเนื่องจากมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่านั้นก็สามารถยับยั้งฮอร์โมนพาราธัยรอยด์ได้ โดยระดับของวิตามินดีที่ยับยั้งฮอร์โมนพาราธัยรอยด์นั้นมีได้ตั้งแต่ช่วง 18 - 30 นาโนกรัมต่อมล.[115-116] ในขณะเดียวกันพบว่าในเด็กที่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์จะมีระดับของฮอร์โมนพาราธัยรอยด์มากขึ้น เพื่อเพิ่มการดูดซึมของแคลเซี่ยมจากลำไส้และเพิ่มการเจริญเติบโตของกระดูกโดยที่ไม่ได้มีระดับวิตามินดีต่ำ[117]
2. เมื่อมีการให้วิตามินดีในผู้ป่วยที่มีระดับของวิตามินต่ำกว่า 25 - 30 นาโนกรัมต่อมล.พบว่ามีการตอบสนองโดยมีการเพิ่มขึ้นของ 1, 25 $(OH)_2$ D ซึ่งบ่งถึงระดับของวิตามินดีที่ยังไม่เพียงพอต่อร่างกาย[118]
3. พบว่าระดับวิตามินดีในช่วง 20 - 32 นาโนกรัมต่อมล.เป็นระดับที่มีการดูดซึมของแคลเซี่ยมจากลำไส้มากที่สุด[119]

อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่า ระดับของวิตามินดีต่ำกว่า 19 นาโนกรัมต่อมล. จะมีโอกาสเกิดกระดูกสะโพกหักมากกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ทั้งเพศหญิงและเพศชายประมาณ 1.71[120-121] ถึง 2.36 เท่า[122] และมีการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกประมาณร้อยละ 0.59 ต่อปี[123] ปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (WHO) ให้คำจำกัดความของภาวะ “vitamin D insufficiency” ไว้ที่ระดับวิตามินดีต่ำกว่า 20 นาโนกรัมต่อมล. หรือ 50 นาโนโมลต่อลิตร [124]

ความชุกของภาวะวิตามินดีต่ำ (Prevalence of vitamin D dificiency)

เนื่องจากมีความหลากหลายของคำจำกัดความของภาวะวิตามินดีต่ำ ทำให้ค่าความชุกในแต่ละแหล่งอ้างอิงแตกต่างกันไป กล่าวโดยประมาณพบว่า ทั่วโลกมีผู้ที่มีภาวะวิตามินดีต่ำ (< 20 นาโนกรัมต่อมล.) หรือระดับวิตามินดีไม่เหมาะสมประมาณ 10 ล้านคน[125] โดยพบร้อยละ 40 - 100 ในคนสูงอายุทั้งหญิงและชายที่อาศัยในชุมชนทั้งชาวอเมริกาและยุโรป[125-126] และในวัยรุ่นพบภาวะวิตามินดีต่ำร้อยละ 48 - 52 ในสหรัฐอเมริกา[127-128] แม้กระทั่งนักศึกษา แพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ในโรงพยาบาลบอสตันประเทศสหรัฐอเมริกาก็พบภาวะวิตามินดีต่ำถึงร้อยละ 32 แม้ว่าจะมีการรับประทานนม ปลาแซลมอน อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง รวมทั้งรับประทานวิตามินรวมด้วยก็ตาม[129] นอกจากนั้นพบว่ามารดาและทารกมีภาวะวิตามินดีต่ำ ร้อยละ 73 และ 80 ตามลำดับ ณ เวลาคลอดบุตร[130]

สำหรับประเทศไทย จากการเก็บข้อมูลจาก 5 จังหวัดทั่วประเทศยกเว้นภาคใต้ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนพบภาวะวิตามินดีต่ำ (< 35 นาโนกรัมต่อมล.) ร้อยละ 77.8 โดยระดับวิตามินดีโดยเฉลี่ยเท่ากับ 29.09 นาโนกรัมต่อมล. ซึ่งพบภาวะวิตามินดีต่ำที่สุดที่จังหวัดขอนแก่นและเชียงใหม่ ร้อยละ 88.78 และ 84.62 ตามลำดับ[131] ส่วนหญิงวัยหมดประจำเดือนพบภาวะวิตามินดีต่ำ (< 35 นาโนกรัมต่อมล.) ร้อยละ 60.2[132] โดยพบภาวะวิตามินดีต่ำในชุมชนเมืองและชนบทในจังหวัดขอนแก่น ร้อยละ 65.1[133] และ 17.4[134] ตามลำดับ

สาเหตุของภาวะวิตามินดีต่ำ (Causes of Vitamin D dificiency)

- **มีการสังเคราะห์วิตามินดีลดลงที่ผิวหนังจากปัจจัยต่าง ๆ ดังต่อไปนี้**

การสัมผัสแสงแดดน้อยลง ในช่วงเวลาที่มีเมฆปกคลุมหนาในชั้นบรรยากาศพบว่ามีการลดลงของระดับ ultraviolet (UV) ประมาณร้อยละ 50 หมอกควันจากสารพิษสามารถลดระดับ UV ได้ประมาณร้อยละ 60[135] นอกจากนั้นพบว่า UVB ไม่สามารถผ่านกระจกได้ ฉะนั้นแม้จะได้รับแสงแดดแต่อยู่ในที่ร่มก็อาจทำให้ร่างกายไม่ได้รับวิตามินดีเท่าที่ควร

การใช้ครีมกันแดด พบว่าครีมกันแดดสามารถดูดซับรังสี UVB และ UVA ทำให้การสังเคราะห์วิตามินดีลดลง โดยการใช้ครีมกันแดดที่มีค่า sun protection factor (SPF) เท่ากับ 8 และ 15 จะลดการสังเคราะห์วิตามินดีลงร้อยละ 92.5 และ 99 ตามลำดับ[136]

สีผิว สารเมลานินที่ผิวหนังมีคุณสมบัติดูดซับรังสี UVB และลดการสังเคราะห์วิตามินดีได้มากถึงร้อยละ 99 พบว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดีหลังจากได้รับรังสี UVB ในขนาดเท่ากัน คือ 1 MED (minimal erythemal dose) ประมาณ 54 มิลลิจูลต่อตารางเซนติเมตร ในสีผิว 2 กลุ่ม คือ สีผิวประเภทที่ 3 (ผิวไหม้ง่ายและคล้ำง่าย) และประเภทที่ 5 (ไม่ไหม้แต่คล้ำง่าย) พบว่าผู้ที่มีสีผิวประเภทที่ 3 จะมีการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดีในเลือด 50 เท่าภายใน 8 ชั่วโมง ในขณะผู้ที่มีสี

ผิวประเภทที่ 5 จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในเลือด แม้จะเพิ่มการได้รับรังสีสูงขึ้น 5 - 10 เท่าก็พบการเพิ่มระดับวิตามินดีขึ้นเพียง 30 เท่า[137]

อายุ ในผู้สูงอายุพบว่ามีปริมาณของ 7-dehydrocholesterol ที่ผิวหนังน้อยลง โดยผู้ที่อายุมากกว่า 70 ปี จะลดการสังเคราะห์ประมาณร้อยละ 75 ร่วมกับผู้ป่วยสูงอายุมักมีโอกาสสัมผัสแสงแดดในปริมาณที่น้อยลง[125]

ฤดู ละติจูด และช่วงเวลาระหว่างวัน พบว่าช่วงฤดูหนาวหรือช่วงเดือนพฤศจิกายนจนถึงเดือนกุมภาพันธ์เป็นช่วงที่รังสีจากดวงอาทิตย์ทำมุมเฉียงกับผืนโลกส่งผลให้รังสี UVB ถูกดูดซับมากกว่าปกติ นอกจากนั้นแถบประเทศที่อยู่เหนือ 37 องศาละติจูดจะได้รับปริมาณของรังสี UVB น้อยกว่าประเทศที่อยู่ใต้ 37 องศาละติจูดหรือใกล้เส้นศูนย์สูตร ในขณะที่ช่วงเวลา 10.00 - 15.00 นาฬิกาเป็นช่วงที่รังสี UVB ทำมุมตั้งฉากกับพื้นผิวโลกมากที่สุด ส่งผลให้เป็นช่วงที่มีปริมาณรังสี UVB มากที่สุด[1-2,138-139]

ผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดปลูกถ่ายผิวหนัง พบว่ามีการลดลงของ 7- dehydrocholesterol ที่ผิวหนัง

- **การลดลงของชีวประสิทธิผลของวิตามินดี**

พบว่ามีการลดลงของชีวประสิทธิผลของวิตามินดีในผู้ป่วยที่มีปัญหาการดูดซึมไขมัน ได้แก่ ผู้ป่วยโรค cystic fibrosis, celiac disease, Whipple's disease, Crohn's disease ผู้ป่วยที่ตัดต่อลำไส้ โดยเฉพาะส่วนลำไส้เล็กซึ่งเป็นส่วนที่มีการดูดซึมวิตามินดี หรือรับประทานยาที่มีผลลดการดูดซึมของไขมัน เช่น ยา orlistat, cholestyramine[140] นอกจากนั้นพบว่าในผู้ป่วยอ้วนที่มีค่าดัชนีมวลกาย ≥ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จะมีการสะสมของวิตามินดีไว้ในชั้นไขมันทำให้ปลดปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดน้อยลง[141-142]

- **การเผาผลาญวิตามินดีมากกว่าปกติ**

เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันชักกลุ่ม phenobarbital, phenytoin และยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ เป็นต้น[113]

- **เด็กที่ได้รับเฉพาะนมแม่เป็นอาหาร**

เนื่องจากพบว่าระดับวิตามินดีในน้ำนมมารดานั้นขึ้นอยู่กับระดับวิตามินดีในร่างกายของมารดาด้วย โดยเฉลี่ยมีวิตามินดีในนมมารดาโดยประมาณเพียง 25 - 78 ยูนิตต่อลิตร[143]

- **มีการสังเคราะห์ 25-hydroxyvitamin D ลดลง**

ในรายที่สูญเสียการทำงานของตับมากกว่าร้อยละ 90 ส่งผลให้มีการสังเคราะห์ 25-hydroxy vitamin D น้อยลง[113]

- **มีการสูญเสีย 25-hydroxyvitamin D ทางปัสสาวะมากขึ้น**

เช่นในผู้ป่วยโรค nephrotic syndrome จะมีการสูญเสีย 25-hydroxyvitamin ที่จับอยู่กับ vitamin D binding protein ออกไปทางปัสสาวะมากขึ้น[6]

- **มีการสังเคราะห์ 1, 25(OH)$_2$D ลดลง**

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 2 และ 3 ซึ่งมีค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ระหว่าง 31 - 89 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตรพื้นที่ผิวร่างกาย จะมีระดับของ

ฟอสเฟตสูงขึ้น ซึ่งกระตุ้น fibroblast growth factor 23 มากขึ้น ส่งผลให้การทำงานของ 25-hydroxy vitamin D-1alpha hydroxylase (1-OHase) ลดลง ทำให้ 1, 25$(OH)_2$D ลดลง ส่วนในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 4 และ 5 (GFR < 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตรพื้นที่ผิวร่างกาย) จะมีการลดลงของ 1, 25$(OH)_2$D เนื่องจากมีการลดลงของ 1-OHase[6]

- **ความผิดปกติทางพันธุกรรมแต่กำเนิด**

ได้แก่ โรค vitamin D-dependent rickets type 1, 2, 3 โรค autosomal dominant hypophosphatemic rickets และ X-linked hypophosphatemic rickets

- **โรคอื่น ๆ ซึ่งเกิดขึ้นภายหลัง**

ได้แก่ tumor-induced osteomalacia ซึ่งมีการปลดปล่อย fibroblast growth factor 23 มากขึ้น[6], primary hyperparathyroidism[6], กลุ่ม granulomatous disease, sarcoidosis, tuberculosis, lymphoma จะเปลี่ยน 25-hydroxyvitamin D เป็น 1, 25$(OH)_2$D มากขึ้น ซึ่งจะทำให้มีระดับของ 25-hydroxyvitamin D ต่ำลง และโรค hyperthyroidism ซึ่งจะเพิ่มเมตะบอลิสมของ 25-hydroxyvitamin D มากขึ้น[5]

การส่งตรวจวัดระดับวิตามินดี (Indications for vitamin D testing)

แม้ภาวะวิตามินดีต่ำจะเป็นปัญหาที่พบบ่อยในปัจจุบัน แต่ถึงกระนั้นยังไม่มีหลักฐานเพียงพอถึงประโยชน์และความคุ้มค่าในการตรวจคัดกรองค้นหาภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ หรือปัจจัยเสี่ยง กอปรกับการตรวจหาระดับวิตามินดียังมีราคาสูง ปัจจุบันจึงแนะนำให้ตรวจเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีโรคซึ่งบ่งชี้ว่าอาจมีภาวะวิตามินดีต่ำเท่านั้น[144]

- **ผู้ป่วยที่มีอาการหรือปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะวิตามินดีต่ำ**

1. กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือหกล้มบ่อย
2. ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย ปวดกระดูก
3. มีความเสี่ยงต่อการได้รับวิตามินดีในปริมาณน้อย เช่น ทุโภชนาการ ควบคุมอาหาร และสัมผัสแสงแดดน้อย เป็นต้น
4. มีความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารที่ทำให้การดูดซึมน้อยลง เช่น ผ่าตัดลำไส้ (short bowel syndrome) ตับอ่อนอักเสบ ผ่าตัดกระเพาะอาหารเพื่อลดน้ำหนัก (bariatric surgery procedure) โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel syndrome) เป็นต้น
5. โรคตับ เช่นภาวะตับวายรุนแรง โรคตับแข็งเรื้อรัง ซึ่งทำให้มีการลดลงของ 25-hydroxylase activity เป็นต้น
6. โรคไต เช่น nephrotic syndrome ซึ่งทำให้มีการลดลงของ vitamin D-binding protein หรือมี GFR น้อยกว่าร้อยละ 60 ซึ่งมีการลดลงของ 1-OHase activity เป็นต้น
7. ผู้ป่วยสูงอายุทำให้มีการลดลงของ 1-OHase activity และมีปริมาณของ 7-dehydrocholesterol ที่ผิวหนังน้อยลง

- **ผู้ป่วยที่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือการตรวจทางรังสีวิทยาที่บ่งถึงภาวะวิตามินดีต่ำ**
    1. 24-hour urine calcium excretion ต่ำ โดยที่ผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา thiazide
    2. มีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนพาราธัยรอยด์ (parathyroid hormone)
    3. มีการเพิ่มขึ้นของ alkaline phosphatase (ALP)
    4. มีการลดลงของระดับ calcium และ phosphorus
    5. การตรวจทางรังสีวิทยาพบภาวะกระดูกบางหรือกระดูกพรุน
    6. กระดูกหักง่าย (non-low tramatic fracture)
    7. พบร่องรอยของ pseudofracture จากภาพรังสี
- **พิจารณาในผู้ป่วยบางกลุ่มที่อาจจะมีภาวะวิตามินดีต่ำแต่ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน**

  ได้แก่ ผู้ป่วยไตวายระยะที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยตั้งครรภ์ และมารดาให้นมบุตร

การตรวจวัดระดับวิตามินดีในร่างกาย (Test measures vitamin D status)

หลังจากสัมผัสแสงแดดหรือได้รับจากอาหาร วิตามินดีจะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น 25(OH)D อย่างรวดเร็ว มีเพียงส่วนน้อยที่ถูกเปลี่ยนไปเป็น 1, 25$(OH)_2$D ดังนั้นระดับของ 25(OH)D จึงบ่งบอกถึงระดับวิตามินดีที่สะสมอยู่ในร่างกายได้ดีกว่า นอกจากนั้นแล้ว 25(OH)D ยังมีความคงตัวในร่างกายสูงและมีค่าครึ่งชีวิตสูงประมาณ 3 สัปดาห์[114] วัตถุประสงค์ของการตรวจระดับ 25(OH)D ได้แก่ วินิจฉัยภาวะวิตามินดีต่ำในผู้ป่วยที่มีอาการหรือปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น ใช้วางแผนในการเลือกขนาดของวิตามินดีในการรักษาหรือทดแทน และ ใช้ในการติดตามหลังให้การรักษา

มีข้อควรระวังในการวัดระดับวิตามินดีในร่างกายดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะวิตามินดีต่ำซึ่งมีการทำงานของไต ต่อมไร้ท่อ และกระดูกปกติ มักมีระดับของแคลเซี่ยมและฟอสฟอรัสปกติได้ เนื่องจากมีการกระตุ้นการทำงานของฮอร์โมนพาราธัยรอยด์และฮอร์โมนแคลซิไตรออล ทำให้มีปริมาณของแคลเซี่ยมและฟอสฟอรัสในระดับปกติ แต่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบระดับฮอร์โมนพาราธัยรอยด์ ฮอร์โมนแคลซิไตรออล ค่าแอลคาลายน์ฟอสฟาเทสสูงขึ้น และมีการขับแคลเซี่ยมทางปัสสาวะน้อยลง ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำมานานจึงจะพบระดับของแคลเซี่ยมและฟอสฟอรัสต่ำกว่าปกติได้

2. ไม่ควรวัดระดับ 1, 25$(OH)_2$D ในการวินิจฉัยภาวะวิตามินดีต่ำ เนื่องจากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังพบว่ามักจะมีค่าปกติหรือสูงเนื่องจากการกระตุ้นของฮอร์โมนพาราธัยรอยด์

3. การวัดระดับของ 25(OH)D แนะนำให้ตรวจปริมาณของ 25(OH)D โดยรวมมากกว่าตรวจวัดเฉพาะ 25$(OH)D_2$ หรือระดับของ 25$(OH)D_3$ เนื่องจากจะแสดงปริมาณโดยรวมทั้งหมด ในขณะที่หลังการรักษาอาจตรวจวัดได้ทั้ง total 25(OH)D, 25$(OH)D_2$ หรือ 25$(OH)D_3$ ขึ้นอยู่กับชนิดของวิตามินดีที่ใช้ในการรักษา ในขณะเดียวกันพึงระวังว่าห้องปฏิบัติการบางแห่งอาจตรวจได้เฉพาะ 25(OH)D_2 หรือ 25$(OH)D_3$ ซึ่งอาจเป็นปัญหาในการวินิจฉัยและติดตามหลังการรักษาได้

4. ถ้าผู้ป่วยได้รับวิตามินดีในรูป 1, 25$(OH)_2$D จะไม่สามารถแปลผลจากระดับของ 25(OH)D ได้

5. ระดับของวิตามินดีจะมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วย โดยพบว่าการตรวจด้วยวิธี high-performance liquid chromatography (HPLC) ถือว่าเป็นวิธีที่แม่นยำที่สุดและใช้เป็นมาตรฐานสำคัญ (gold standard)[145-146] ในขณะเดียวกันวิธี Radioimmunoassay (RIA) ก็เป็นวิธีที่มีความแม่นยำใกล้เคียงกับวิธี HPLC[147-148] และเป็นวิธีที่ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) และ Women's Health Initiative (WHI) ใช้เป็นมาตรฐานในการวัดระดับวิตามินดีในปัจจุบัน โดยจะรายงานผลเป็น total 25-hydroxyvitamin D[114] ส่วนวิธี liquid chromatography และ tandem mass spectroscopy นั้นสามารถตรวจแยก 25(OH)D_2 และ 25(OH) D_3 ได้[149] สำหรับวิธี chemiluminescent และ Competitive protein-binding assays นั้นมักให้ค่าที่สูงกว่าความเป็นจริง[150-151]

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับของวิตามินดีสะสมในร่างกายโดยใช้ระดับ 25(OH) D* (นาโนกรัมต่อมล.)**[144]

ระดับ 25(OH)D (นาโนกรัมต่อมล.)	ระดับของวิตามินดีในร่างกาย
≤ 10 นาโนกรัมต่อมล.	ระดับพร่อง (deficiency)
11 - 20 นาโนกรัมต่อมล.	ระดับไม่พอเพียง (insufficiency)
21 - 80 นาโนกรัมต่อมล.	ระดับเหมาะสม (optimun)
> 80 นาโนกรัมต่อมล.	ระดับที่อาจเป็นพิษ (possible toxicity)

* 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D. ** เปลี่ยนค่าของ นาโนกรัมต่อมล.เป็น นาโนโมลต่อลิตร โดยการคูณด้วย 2.496

การรักษาภาวะพร่องวิตามินดี (Treatment strategies for vitamin D deficiency)

- **การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non pharmacological treatment)**

:: ***แสงแดด (sunlight)***

มากกว่าร้อยละ 90 ของปริมาณวิตามินดีที่ร่างกายต้องการได้มาจากแสงแดด โดยพบว่าการได้รับรังสี UVB จากเครื่องเปลี่ยนสีผิวเป็นสีน้ำตาลแดง (tanning bed) ซึ่งจะให้รังสี UVB ประมาณร้อยละ 2 - 6 ในขนาด 1 MED (minimal erythemal dose) ขณะสวมชุดว่ายน้ำ พบว่าสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีได้ประมาณ 10,000 - 20,000 ยูนิต[152-153] ดังนั้น 1 MED จึงเพิ่มระดับวิตามินดีได้ประมาณ 10 - 50 เท่าของขนาดวิตามินดีที่แนะนำตามปกติ

การสัมผัสกับแสงแดดในบริเวณแขนขา หลัง และใบหน้า โดยไม่ได้ทาครีมกันแดดในช่วงเวลา 10.00 - 15.00 น. เป็นเวลา 5 - 15 นาที สองครั้งต่อสัปดาห์ ก็สามารถทำให้ร่างกายได้รับปริมาณวิตามินดีอย่างเพียงพอ[154-156] ซึ่งคิดเป็นประมาณร้อยละ 25 ของ 1 MED โดยหลังจากสัมผัสแสงแดดเพียงพอแล้วก็แนะนำให้ใช้ครีมกันแดดที่มีค่า SPF อย่างน้อย 15 เพื่อป้องกันการได้รับรังสี UV ที่มากเกินไปซึ่งอาจเป็นอันตรายได้ในระยะยาว

สำหรับการได้รับรังสี UVB จากเครื่องเปลี่ยนสีผิวเป็นสีน้ำตาลแดง (tanning bed) เพียงแค่ร้อยละ 30 - 50 ของระยะเวลาที่กำหนดขณะสวมชุดว่ายน้ำและทาครีมกันแดดเฉพาะบริเวณใบหน้าก็สามารถได้รับวิตามินดีอย่างเพียงพอเช่นกัน[157]

:: ***อาหาร (diet)***

การได้รับวิตามินดีอย่างเพียงพอในอาหารมีความจำเป็นสำหรับผู้ที่ไม่สามารถได้รับแสงแดดได้อย่างเพียงพอ ในปี พ.ศ.2554 Food and Nutritional Board (FNB) of the Institute of Medicine

of The National Academies ได้แนะนำปริมาณของวิตามินดีที่ควรได้รับจากอาหารอย่างเหมาะสมในแต่ละวัน (Recommended Dietary Allowance, RDA) เพื่อรักษาสมดุลการทำงานของกระดูกและกระบวนการเมตะบอลิสมของแคลเซียมในร่างกายสำหรับผู้ที่ได้รับแสงแดดในปริมาณน้อย (ตารางที่ 2) และแหล่งของวิตามินดีในอาหาร (ตารางที่ 3) โดยขนาดที่แนะนำในตารางที่ 2 นั้นสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีได้อยู่ที่ระดับ 20 นาโนกรัมต่อมล. แต่ควรได้รับวิตามินดีในขนาดอย่างน้อย 400 ยูนิตต่อวันเพื่อรักษาระดับของวิตามินดีไว้ประมาณ 16 นาโนกรัมต่อมล. (Estimated Average Requirement, EAR)[158] ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนสำหรับขนาดของวิตามินดีที่เพียงพอสำหรับระบบอื่นๆ

ตารางที่ 2 แสดงถึงปริมาณของวิตามินดีที่ควรได้รับในอาหารอย่างเหมาะสมในแต่และวัน (Recommended Dietary Allowance, RDA)[158]

อายุ	เพศชาย	เพศหญิง	หญิงตั้งครรภ์	มารดาให้นมบุตร
0 - 12 เดือน	400 ยูนิต	400 ยูนิต		
1 - 13 ปี	600 ยูนิต	600 ยูนิต		
14 - 18 ปี	600 ยูนิต	600 ยูนิต	600 ยูนิต	600 ยูนิต
19 - 50 ปี	600 ยูนิต	600 ยูนิต	600 ยูนิต	600 ยูนิต
51 - 70 ปี	600 ยูนิต	600 ยูนิต		
มากกว่า 70 ปี	800 ยูนิต	800 ยูนิต		

ตารางที่ 3 แหล่งของวิตามินดีในอาหาร[5] *(อ้างอิงข้อมูลจาก United states Department of Agriculture (USDA) nutrient database for standard reference ปี 2552)*

แหล่งอาหาร (1 หน่วยบริโภค)	*ยูนิต ต่อ 1 หน่วยบริโภค
น้ำมันตับปลา (1 ช้อนโต๊ะ)	1360
ปลาแซลมอน (3 ออนซ์**)	794
ปลาแมคเคอเรล (3 ออนซ์**)	388
ปลาซาร์ดีน บรรจุกระป๋อง (3.5 ออนซ์**)	300
ปลาทูน่า (3 ออนซ์**)	154
นม (240 มิลลิลิตร)	115 - 124
เห็ดหอมสด (3.5 ออนซ์)	100
เห็ดหอมตากแห้ง (3.5 ออนซ์)	1600
ตับ เนื้อวัว (3.5 ออนซ์**)	46
ไข่ไก่ 1 ฟอง (วิตามินดีพบในไข่แดง)	25
ชีส (1 ออนซ์**)	6

** IUs = International Units ** 1 ออนซ์ เท่ากับ 30 มิลลิลิตร*

- **การรักษาโดยการให้วิตามินดีสังเคราะห์ (pharmacological treatment)**

สำหรับผู้ที่ได้รับแสงแดดในปริมาณน้อย รวมทั้งไม่สามารถบริโภคอาหารที่มีวิตามินดีได้อย่างเพียงพอ มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับวิตามินดีสังเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อรักษาหรือทดแทนในรายที่เกิดภาวะพร่องวิตามินดี

:: ***รูปแบบของวิตามินดีสังเคราะห์***

วิตามินดีสังเคราะห์ มี 2 รูปแบบได้แก่ D_2 (ergocalciferol) ซึ่งสกัดมาจาก ergosterol ของยีสต์ที่ผ่านการฉายรังสี และ D_3 (cholecalciferol) ซึ่งสกัดมาจาก 7-dehydrocholesterol จาก lanolin ที่ผ่านการฉายรังสี[5] ซึ่งวิตามินดีทั้งสองรูปแบบนี้มีความเท่าเทียมกันในแง่ของเมตะบอลิสมและการออกฤทธิ์ แต่วิตามิน D_3 จะอยู่ในกระแสโลหิตได้นานกว่าวิตามิน D_2 มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้วิตามิน D_2 กับวิตามิน D_3 พบว่าวิตามิน D_2 มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับของวิตามินดีในกระแสเลือดเพียงร้อยละ 30 ของวิตามิน D_3[159-161] ดังนั้นจึงแนะนำวิตามิน D_2 ในขนาดมากกว่าวิตามิน D_3 ประมาณ 3 เท่าในการรักษาแบบทดแทน นอกจากนั้นในกรณีที่มีการให้วิตามินดีไม่บ่อยคือสัปดาห์ละครั้งแนะนำให้วิตามิน D_3 มากกว่า เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า ส่วนวิตามิน D_2 อาจเหมาะสมในผู้ที่รับประทานอาหารมังสวิรัติมากกว่า

ข้อแนะนำในการรับประทานวิตามินดี

1. ทั้งวิตามิน D_2 และ วิตามิน D_3 ควรรับประทานพร้อมอาหารโดยเฉพาะอาหารมื้อหลักที่มีส่วนประกอบของไขมันสูงเพื่อเพิ่มการดูดซึมจากทางเดินอาหาร
2. ในผู้ที่ให้อาหารทางสายยาง การเลือกใช้วิตามิน D_3 จะเหมาะสมกว่าเนื่องจากเป็นเม็ดแป้ง ในขณะที่วิตามิน D_2 จะเป็นแคปซูลผสมในน้ำมัน ซึ่งจะมีปัญหาทำให้สายยางให้อาหารอุดตันได้
3. ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการดูดซึมอาหาร อาจมีความจำเป็นต้องเพิ่มปริมาณวิตามินดีมากขึ้น เช่น เพิ่มจาก 50,000 ยูนิต ต่อสัปดาห์เป็นทุกวัน[5]
4. วิตามินรวมแบบฉีดประกอบด้วยวิตามินดีในขนาดเพียง 200 ยูนิต ซึ่งอาจช่วยเพียงรักษาระดับของวิตามินดีปกติ แต่จะไม่ช่วยรักษาภาวะวิตามินดีต่ำ
5. ในกรณีที่ไม่สามารถรับประทานได้เลยหรือมีปัญหาการดูดซึมอาหารอย่างมาก อาจต้องใช้การรักษาด้วยการสัมผัสแสงแดดหรือรังสี UVB แทน
6. ในผู้ที่มีภาวะพร่องวิตามินดี จะมีการดูดซึมของแคลเซียมในลำไส้น้อยลง ส่งผลให้มีการกระตุ้นฮอร์โมนพาราธัยรอยด์หรือแม้กระทั่งผู้ที่มีระดับวิตามินดีเหมาะสม การรับประทานแคลเซียมไม่เพียงพอก็สามารถกระตุ้นฮอร์โมนพาราธัยรอยด์ได้ ในปี พ.ศ.2552 สมาคมกระดูกพรุนแห่งชาติประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แนะนำขนาดของแคลเซียมที่ควรรับประทานในแต่ละวันไว้ดังนี้ ผู้หญิงหรือผู้ชายที่อายุน้อยกว่า 50 ปีควรได้รับแคลเซียมรับประทานในขนาด 1000 มิลลิกรัม ของ elemental calcium ต่อวัน ส่วนผู้ที่อายุมากกว่า 50 ปี ควรได้รับแคลเซียมรับประทานในขนาด 1,200 มิลลิกรัม ของ elemental calcium ต่อวัน (http://www.nof.org/aboutosteoporosis/prevention/calcium) ต่อมาในปี พ.ศ.2554 Food and Nutritional Board (FNB) of the Institute of Medicine of The National Academies ได้แนะนำปริมาณของแคลเซี่ยมที่ควรได้รับในอาหารในแต่ละวัน (Recommended Dietary Allowance, RDA) คือขนาด 700 - 1,300 มิลลิกรัมต่อวัน และควรได้รับเพื่อให้เพียงพอต่อการทำงานของกระดูกและกระบวนการเมตะบอลิสมของแคลเซียมในร่างกาย (Estimated Average Requirement, EAR) อย่างน้อย 500 - 1,100 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ที่อายุ

มากกว่า 1 ปี ไม่ควรรับประทานเกิน 3,000 มิลลิกรัม ต่อวัน โดยอิงตามปริมาณการขับแคลเซี่ยมทางปัสสาวะและการเกิดนิ่วที่ไต[158]

7. แคลเซี่ยมจะดูดซึมได้ดีต้องอาศัยความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร ฉะนั้นแนะนำให้รับประทานพร้อมอาหารและระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาลดกรดในกระเพาะอาหาร หรืออาจใช้แคลเซี่ยมซิเทรตซึ่งมีความเป็นกรดสูงมากกว่าแคลเซี่ยมคาร์บอเนต ส่วนแคลเซี่ยมซิเทรตมักมีปัญหาทำให้สายยางให้อาหารอุดตันในผู้ป่วยที่ต้องให้อาหารผ่านทางสายยางและราคาแพง
8. ในแต่ละครั้งที่มีการให้แคลเซี่ยม ลำไส้จะดูดซึมปริมาณของ elemental calcium ได้สูงสุดคือ 500 - 600 มิลลิกรัมเท่านั้น ดังนั้นการให้แคลเซี่ยมในขนาดสูงมากกว่านี้ ก็จะไม่เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมให้มากขึ้นได้

:: *ขนาดของวิตามินดีในการรักษาและป้องกันภาวะวิตามินดีต่ำ*

1. เด็กและผู้ใหญ่ที่มีภาวะพร่องวิตามินดี (vitamin D deficiency)

ควรได้รับวิตามิน D_2 ในขนาดรักษา คือให้ในขนาดสูง “loading dose” 50,000 ยูนิต สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลานาน 8 - 12 สัปดาห์ หรือขนาด 50,000 ยูนิต 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลานาน 1 เดือน โดยที่หลังจากครบ “loading dose” แล้วถ้ายังมีระดับวิตามินดีต่ำอยู่ก็ให้ในขนาดเดิมได้อีกครั้ง โดยพบว่าการให้ในขนาด “loading dose” ที่รวมทั้งหมด 600,000 ยูนิต นั้นสามารถทำให้เพิ่มระดับของวิตามินดีในเลือดได้สูงเกิน 30 นาโนกรัมต่อมล.[5,162] เมื่อระดับวิตามินดีปกติแล้วจึงให้วิตามิน D_2 50,000 ยูนิต ทุก 2 - 4 สัปดาห์ หรืออาจให้เป็นวิตามิน D_2 3,000 ยูนิต ทุกวัน หรือ วิตามิน D_3 1,000 - 2,000 ยูนิต ทุกวัน[5] โดยขนาดของวิตามินดีที่เพียงพอที่จะรักษาระดับที่เหมาะสมหลังจากได้รับ loading dose แล้วนั้น จะขึ้นอยู่กับระดับตั้งต้นของวิตามินดีโดยพบว่าขนาดของวิตามิน D_3 ที่เพิ่มจากขนาดปกติต่อวัน 100 ยูนิต จะเพิ่มระดับ 25(OH)D ได้ประมาณ 1 นาโนกรัมต่อมล.[163] หลังจากได้รับวิตามินดีในแต่ละขนาดแล้วจะใช้ระยะเวลาประมาณ 3 เดือนกว่าระดับวิตามินดีในกระแสเลือดจะคงที่ ฉะนั้นไม่ควรตรวจระดับวิตามินดีในกระแสเลือดซ้ำเร็วกว่า 3 เดือน[164]

2. ทารกและเด็กที่ได้รับนมมารดา

เนื่องจากปริมาณวิตามินดีในน้ำนมมารดามีปริมาณน้อย มารดาจึงควรได้รับวิตามินดีในขนาดทดแทนโดยควรได้รับวิตามิน D_3 1,000 - 2,000 ยูนิต ทุกวัน หรือวิตามิน D_2 50,000 ยูนิต ทุก 2 สัปดาห์[143, 164] ในขณะเดียวกันบุตรที่ได้รับนมมารดาควรได้รับวิตามิน D_3 ในขนาดทดแทน 400 ยูนิต ต่อวัน[159]

3. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังในทุกระยะควรมีการตรวจวัดระดับของวิตามินดีและไม่ควรมีระดับต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมล. ตามคำแนะนำของสมาคมโรคไตแห่งชาติของประเทศสหรัฐอเมริกา (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines from the National Kidney Foundation) โดยในผู้ป่วยโรคไตระยะที่ 4 และ 5 ที่มีระดับ GFR น้อยกว่า 30

มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย หรือผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกโลหิต ก็ควรได้รับวิตามินดีในรูป 1, 25-dihydroxyvitamin D_3 (calcitriol) ขนาด 0.25 -1.0 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง[165-166]

ภาวะวิตามินดีเป็นพิษ (Vitamin D intoxication)

การวินิจฉัยภาวะพิษจากวิตามินดีนั้น อาศัยการตรวจพบระดับของวิตามินดีที่สูงร่วมกับมีอาการของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ไม่ควรวินิจฉัยจากระดับของวิตามินดีเพียงอย่างเดียว อาการของภาวะวิตามินดีเป็นพิษนั้น จะมีอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูงร่วมกับระดับฟอสเฟสในเลือดสูง และมีปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะสูงขึ้น ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน แห้งน้ำ ท้องผูก ปัสสาวะบ่อย และมีนิ่วในไต ถึงแม้ว่าระดับของวิตามินดี 80 นาโนกรัมต่อมล. จะเป็นระดับต่ำที่สุดที่มีรายงานว่าเกิดพิษได้ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีระดับวิตามินดีสูงกว่า 150 - 200 นาโนกรัมต่อมล.[167] โดย Food and Nutrition Board (FNB) พบว่าผู้ที่รับประทานวิตามินดีในขนาด 5,000 ยูนิต ต่อวัน จะมีระดับของวิตามินดีสูงสุดไม่เกิน 60 นาโนกรัมต่อมล.เมื่อคำนวณโดยหักค่า uncertainty factor ที่ร้อยละ 20 ระดับของวิตามินดีที่ให้รับประทานได้อย่างปลอดภัยคือ ไม่เกินวันละ 4,000 ยูนิต ในปี พ.ศ.2554 Food and Nutritional Board (FNB) of the Institute of Medicine of The National Academies ได้แนะนำปริมาณของวิตามินดีที่ควรได้รับจากอาหารอย่างเหมาะสมในแต่ละวันไม่ควรเกิน 1,000 - 4,000 ยูนิต ตามตารางที่ 4[159] แต่ถึงแม้จะรับประทานเกินขนาดที่แนะนำไว้ ก็มักพบเพียงภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ส่วนภาวะวิตามินดีเป็นพิษนั้นมักไม่ค่อยพบหรือเกิดได้น้อย ส่วนใหญ่เกิดในผู้ที่มีการดูดซึมของวิตามินดีตามปกติและได้รับแคลเซียมในปริมาณปกติ แต่ได้รับวิตามินดีในปริมาณสูงมากกว่า 10,000 - 40,000 ยูนิตต่อวันเป็นเวลานานๆ[144,168] ส่วนในผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรังกลุ่ม granulomatous ถึงแม้จะมีระดับ 1, 25-dihydroxyvitamin D สูงขึ้นและส่งผลให้มีระดับแคลเซียมและฟอสเฟตสูงขึ้น แต่ก็มีความจำเป็นที่จะต้องรักษาระดับของวิตามินดีให้อยู่ประมาณ 20 - 30 นาโนกรัมต่อมล.เพื่อป้องกันภาวะพร่องวิตามินดีซึ่งจะกระตุ้นฮอร์โมนพาราธัยรอยด์[5]

การศึกษาของ Woman's Health Initiative พบว่าในผู้หญิงวัยทองที่ได้รับวิตามินดีขนาดทดแทนคือ 400 ยูนิต ต่อวันร่วมกับรับประทานแคลเซียมขนาด 1,000 มิลลิกรัม ต่อวันเป็นเวลานาน 7 ปี จะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วที่ไตมากขึ้นร้อยละ 17[168]

ตารางที่ 4 ขนาดทดแทนสูงสุดของวิตามินดีที่สามารถรับประทานได้อย่างปลอดภัย[158]

อายุ	เพศชาย	เพศหญิง	ตั้งครรภ์	ให้นมบุตร
0 - 6 เดือน	1,000 ยูนิต	1,000 ยูนิต		
7 - 12 เดือน	1,500 ยูนิต	1,500 ยูนิต		
1 - 3 ปี	2,500 ยูนิต	2,500 ยูนิต		
4 - 8 ปี	3,000 ยูนิต	3,000 ยูนิต		
≥ 9 ปี	4,000 ยูนิต	4,000 ยูนิต	4,000 ยูนิต	4,000 ยูนิต

แสงแดดและมะเร็งผิวหนัง (Sunlight and skin cancer)

มีความกังวลถึงการสัมผัสแสงแดดและการเกิดมะเร็งผิวหนัง ซึ่งส่วนใหญ่จะพบในผู้ที่มีประวัติสัมผัสแสงแดดในปริมาณมากจนผิวหนังไหม้เกรียมจากแสงแดดตั้งแต่อายุน้อยจนถึงช่วงวัยรุ่น มะเร็งผิวหนังส่วนใหญ่จะเป็นชนิด non melanoma ได้แก่ basal cell และ squamous cell carcinoma[169-172] ส่วนชนิดที่รุนแรง คือ melanoma นั้น มักพบในบริเวณที่ไม่ได้สัมผัสแสงแดดและมีประวัติผิวหนังไหม้เกรียมจากแสงแดดบ่อยๆ[11,173] ปัจจุบันสมาคมโรคผิวหนังประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำการใช้ครีมกันแดดและอุปกรณ์ป้องกันแสงแดดทุกครั้งที่มีการสัมผัสแสงแดด ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาว่าระดับของ UVB ที่เหมาะสมซึ่งช่วยในการสังเคราะห์วิตามินดีนั้น จะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังขึ้นหรือไม่

วิตามินดีสังเคราะห์ชนิดใหม่ (Novel therapy)

- **Paricalcitol**

เป็นวิตามินดีสังเคราะห์ ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริการับรองให้ใช้ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราธัยรอยด์มากกว่าปกติชนิดฯทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) จากการศึกษาพบว่า ยามีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์ dendritic และยับยั้งการทำงานของ T cell[174] รวมทั้งยับยั้งการทำงานของ renin และลดการเกิดภาวะแคลเซี่ยมสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ calcitriol (1, 25-dihydroxyvitamin D3)[175]

สรุป (Conclusion)

บทบาทสำคัญของวิตามินดีในร่างกาย คือ การควบคุมระดับแคลเซียม ฟอสเฟส และเมตะบอลิสมของกระดูกในร่างกาย นอกจากนั้นยังพบบทบาทในการควบคุมระบบต่างๆ ในร่างกายมนุษย์ โดยเฉพาะระบบภูมิคุ้มกัน เนื่องจากพบการแสดงออกของ vitamin D receptors (VDRs) ในเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์เหล่านี้ยังมีการสร้างเอนไซม์ 1α hydroxylase ซึ่งผลิต 1, 25$(OH)_2$D เป็นพาราไครน์ฮอร์โมน (paracrine) อีกด้วย นอกจากนี้ยังพบว่ายีนของวิตามินดีมีบทบาทในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย และระดับของวิตามินดีในร่างกายมีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของโรคภูมิต้านตนเองในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (autoimmune rheumatic diseases) หลายชนิด เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลูปัส โรคข้อเสื่อม กลุ่มอาการแอนตี้ฟอสโฟไลปิด (antiphospholipid syndrome), Behcet's disease กลุ่มอาการปวดกล้ามเนื้อและข้อที่ไม่จำเพาะ และกลุ่มอาการไฟโบรมัยอัลเจีย เป็นต้น ยิ่งกว่านั้นวิตามินดียังสามารถกระตุ้นการทำงานในระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด และควบคุมระบบภูมิกันที่เกิดขึ้นในภายหลังที่มีการตอบสนองต่อเซลล์ของตนเอง (self tolerance) โดยระดับวิตามินดี (25(OH)D) ที่เหมาะสมในการควบคุมระบบกระดูกและกล้ามเนื้อควรมากกว่า 20 - 30 นาโนกรัมต่อมล. ปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนเกี่ยวกับบทบาทของวิตามินดีรวมทั้งระดับวิตามินดีที่เหมาะสมต่อระบบอื่นๆ ในร่างกายที่ไม่ใช่ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

เอกสารอ้างอิง

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006 Aug;116(8):2062-72.
2. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem. 2003 Feb 1;88(2):296-307.
3. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr. 1994 Oct;60(4):619-30.
4. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. Science. 1981 Feb 6;211(4482):590-3.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
6. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005 Jul;289(1):F8-28.
7. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2010 Aug;10(4):482-96.
8. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr. 2006 Jul;84(1):18-28.
9. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. J Am Geriatr Soc. 2007 Feb;55(2):234-9.
10. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med. 1992 Dec 3;327(23):1637-42.
11. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med. 1997 Sep 4;337(10):670-6.
12. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ. 2010;340:b5463.
13. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet. 2007 Aug 25;370(9588):657-66.
14. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA, Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. J Am Geriatr Soc. 2009 Sep;57(9):1595-603.
15. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2007 Sep 10;167(16):1730-7.
16. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008 Jun 23;168(12):1340-9.
17. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. Pediatrics. 2009 Sep;124(3):e371-9.
18. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, 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. 2007 Jun 11;167(11):1159-65.
19. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Jul 1;30(2):113-25.
20. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2006 Feb 16;354(7):684-96.
21. Pufulete M. Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia. Nutr Res Rev. 2008 Jun;21(1):56-67.
22. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jun;121(2):469-77.
23. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2008 Nov 19;100(22):1581-91.
24. Helzlsouer KJ. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol. 2010 Jul 1;172(1):4-9.
25. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Jun;39(2):401-18, table of contents.
26. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med. 2009 May 1;179(9):765-71.
27. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am J Clin Nutr. 2007 Mar;85(3):853-9.
28. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. Ann N Y Acad Sci. 2004 Dec;1037:84-95.
29. Wjst M, Hypponen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. Allergy. 2007 Sep;62(9):1085-6.
30. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2008 Feb;37(1):113-9.
31. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2009 May 1;179(9):843-50.

32. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2009 Feb 23;169(4):384-90.
33. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2009 Dec;20(12):2631-9.
34. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. Schizophr Res. 2004 Apr 1;67(2-3):237-45.
35. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. J Intern Med. 2008 Dec;264(6):599-609.
36. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science. 1983 Sep 16;221(4616):1181-3.
37. Takahashi K, Nakayama Y, Horiuchi H, Ohta T, Komoriya K, Ohmori H, et al. Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2002 Aug;24(3):335-47.
38. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. Annu Rev Nutr. 2003;23:117-45.
39. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. Scand J Immunol. 1993 Dec;38(6):535-40.
40. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. J Biol Chem. 2010 Jan 22;285(4):2227-31.
41. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN-gamma- and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. J Immunol. 2007 Jun 1;178(11):7190-8.
42. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, Venton TR, Ashcroft AT, Skolimowska KH, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. Immunology. 2009 Aug;127(4):539-48.
43. Anand SP, Selvaraj P. Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D(3) on matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and the inhibitor TIMP-1 in pulmonary tuberculosis. Clin Immunol. 2009 Oct;133(1):126-31.
44. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. Cell Host Microbe. 2009 Sep 17;6(3):231-43.
45. Sly LM, Lopez M, Nauseef WM, Reiner NE. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-induced monocyte antimycobacterial activity is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase. J Biol Chem. 2001 Sep 21;276(38):35482-93.
46. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. Eur J Immunol. 2006 Feb;36(2):361-70.
47. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. J Immunol. 2000 Mar 1;164(5):2405-11.
48. Gauzzi MC, Purificato C, Donato K, Jin Y, Wang L, Daniel KC, et al. Suppressive effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis. J Immunol. 2005 Jan 1;174(1):270-6.
49. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. J Immunol. 2000 May 1;164(9):4443-51.
50. van Halteren AG, van Etten E, de Jong EC, Bouillon R, Roep BO, Mathieu C. Redirection of human autoreactive T-cells Upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D(3). Diabetes. 2002 Jul;51(7):2119-25.
51. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. J Immunol. 2007 Jan 1;178(1):145-53.
52. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. Cytokine. 2009 Mar;45(3):190-7.
53. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. J Immunol. 2001 Nov 1;167(9):4974-80.
54. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. J Cell Biochem. 2003 Aug 1;89(5):922-32.
55. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. J Immunol. 2002 Feb 1;168(3):1181-9.
56. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol. 2007 Aug 1;179(3):1634-47.
57. Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T. Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression in macrophages. Kidney Int. 2000 Aug;58(2):559-68.

58. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J, et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. Clin Exp Immunol. 2000 Apr;120(1):139-46.
59. Nguyen TM, Pavlovitch J, Papiernik M, Guillozo H, Walrant-Debray O, Pontoux C, et al. Changes in 1,25-(OH)2D3 synthesis and its receptor expression in spleen cell subpopulations of mice infected with LPBM5 retrovirus. Endocrinology. 1997 Dec;138(12):5505-10.
60. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. Nat Immunol. 2007 Mar;8(3):285-93.
61. Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. J Clin Invest. 2007 Mar;117(3):803-11.
62. Hewison M. Vitamin D and innate immunity. Curr Opin Investig Drugs. 2008 May;9(5):485-90.
63. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. J Immunol. 2003 Jun 1;170(11):5382-90.
64. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, Szabo A, Ritz E, Reichel H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. Blood. 1993 Aug 15;82(4):1300-7.
65. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. Mol Nutr Food Res. 2011 Jan;55(1):96-108.
66. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 Aug;4(8):404-12.
67. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. Pain Med. 2008 Nov;9(8):979-84.
68. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc. 2003 Dec;78(12):1463-70.
69. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hypponen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):817-22.
70. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. Int J Rheum Dis. 2010 Oct;13(4):340-6.
71. Gloth FM, 3rd, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB, 3rd. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? Arch Intern Med. 1991 Aug;151(8):1662-4.
72. Block SR. Vitamin D deficiency is not associated with nonspecific musculoskeletal pain syndromes including fibromyalgia. Mayo Clin Proc. 2004 Dec;79(12):1585-6; author reply 6-7.
73. Warner AE, Arnspiger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. J Clin Rheumatol. 2008 Feb;14(1):12-6.
74. Corvol MT, Dumontier MF, Tsagris L, Lang F, Bourguignon J. [Cartilage and vitamin D in vitro (author's transl)]. Ann Endocrinol (Paris). 1981 Oct-Nov;42(4-5):482-7.
75. Schwartz Z, Bonewald LF, Caulfield K, Brooks B, Boyan BD. Direct effects of transforming growth factor-beta on chondrocytes are modulated by vitamin D metabolites in a cell maturation-specific manner. Endocrinology. 1993 Apr;132(4):1544-52.
76. Dean DD, Schwartz Z, Schmitz J, Muniz OE, Lu Y, Calderon F, et al. Vitamin D regulation of metalloproteinase activity in matrix vesicles. Connect Tissue Res. 1996;35(1-4):331-6.
77. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. Arthritis Rheum. 2010 Feb;62(2):511-4.
78. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arthritis Rheum. 1999 May;42(5):854-60.
79. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. Int Orthop. 2010 Dec 30.
80. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. Arthritis Rheum. 2009 May;60(5):1381-9.
81. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. J Clin Rheumatol. 2009 Aug;15(5):230-7.
82. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. Arthritis Rheum. 2007 Jan;56(1):129-36.
83. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Vitamin D receptor TaqI, BsmI and ApaI polymorphisms and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis. Joint Bone Spine. 2009 Mar;76(2):156-61.
84. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcon GS, Conn DL, Jonas B, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2010 Feb;37(2):275-81.
85. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. J Rheumatol. 2011 Jan;38(1):53-9.
86. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. Arthritis Res Ther. 2010;12(6):R216.

87. Zwerina K, Baum W, Axmann R, Heiland GR, Distler JH, Smolen J, et al. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):1122-9.
88. Sokka T. Rheumatoid arthritis databases in Finland. Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S201-4.
89. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. Clin Exp Rheumatol. 2006 Nov-Dec;24(6):702-4.
90. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):72-7.
91. Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. Calcif Tissue Int. 1998 Mar;62(3):193-8.
92. Turhanoglu AD, Guler H, Yonden Z, Aslan F, Mansuroglu A, Ozer C. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2010 Mar 19.
93. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 1999 Jul-Aug;17(4):453-6.
94. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2010 Nov 26.
95. Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C, Zabek J, Kontny E, Wozniacka A. [Prevalence of autoantibodies directed against 1,25(OH)2D3 in patients with systemic lupus erythematosus]. Pol Merkur Lekarski. 2010 Feb;28(164):103-7.
96. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2006 Feb;5(2):114-7.
97. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. Lupus. 2010 Jan;19(1):13-9.
98. Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, Dunlop DD, Langman CB, Price H, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15;61(10):1387-95.
99. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, Stanevsky A, Kamen DL, Marinescu LM, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. PLoS One. 2010;5(2):e9193.
100. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepany T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):1155-7.
101. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. Osteoporos Int. 2009 Mar;20(3):427-33.
102. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2010 Mar 30.
103. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Aug;62(8):1160-5.
104. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. Ann N Y Acad Sci. 2007 Aug;1109:550-7.
105. Ozaki Y, Nomura S, Nagahama M, Yoshimura C, Kagawa H, Fukuhara S. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Nephron. 2000 May;85(1):86-91.
106. Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2002;11(1):31-4.
107. Sakulpipatsin W, Verasertniyom O, Nantiruj K, Totemchokchyakarn K, Lertsrisatit P, Janwityanujit S. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Thai patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2006;8(2):R48.
108. Abbasi M, Rezaieyazdi Z, Afshari JT, Hatef M, Sahebari M, Saadati N. Lack of association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2010 Sep;30(11):1537-9.
109. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, Orbach H, Meroni PL, Tincani A, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):145-50.
110. Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, Sassi FH, Hamzaoui A. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2010 Jul-Aug;28(4 Suppl 60):S50-7.
111. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. Rheumatology (Oxford). 2008 Jun;47(6):840-8.
112. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. Hum Mol Genet. 2010 Jul 1;19(13):2739-45.
113. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BE. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. J Bone Miner Res. 2008 Nov;23(11):1859-63.
114. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc. 2011 Jan;86(1):50-60.
115. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. JAMA. 2005 Nov 9;294(18):2336-41.
116. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. 1997;7(5):439-43.

117.Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Gunn SK, Gundberg CM, Carpenter TO. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium absorption in young adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Oct;90(10):5576-81.
118.Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO, Abrams SA. The effect of vitamin D2 and vitamin D3 on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Sep;94(9):3314-21.
119.Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr. 2003 Apr;22(2):142-6.
120.Melhus H, Snellman G, Gedeborg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun; 95(6):2637-45.
121.Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. Ann Intern Med. 2008 Aug 19;149(4):242-50.
122.Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. J Bone Miner Res. 2010 Mar;25(3):545-53.
123.Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, Cauley JA, Cawthon PM, Cummings SR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2773-80.
124.Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;921:1-164, back cover.
125.Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006 Mar;81(3):353-73.
126.Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun; 90(6):3215-24.
127.Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Jun;158(6):531-7.
128.Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. J Am Diet Assoc. 2005 Jun;105(6):971-4.
129.Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am J Med. 2002 Jun 1;112(8):659-62.
130.Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. Clin Pediatr (Phila). 2007 Jan;46(1):42-4.
131.Soontrapa S, Bunyaratavej N, Rojanasthien S, Kittimanon N, Lektrakul S. Vitamin D status of Thai premenopausal women. J Med Assoc Thai. 2009 Sep;92 Suppl5:S17-20.
132.Soontrapa S, Chailurkit LO. Hypovitaminosis D in Thailand. J Med Assoc Thai. 2009 Sep;92 Suppl5:S26-9.
133.Soontrapa S, Pongchaiyakul C, Somboonporn C, Somboonporn W, Chailurkit LO. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women living in urban area of Khon Kaen province, Thailand. J Med Assoc Thai. 2001 Oct;84 Suppl 2:S534-41.
134.Soontrapa S, Boonsiri P, Khampitak T. The prevalence of hypovitaminosis D in the elderly women living in the rural area of Khon Kaen Province, Thailand. J Med Assoc Thai. 2009 Sep;92 Suppl5:S21-5.
135.Wharton B, Bishop N. Rickets. Lancet. 2003 Oct 25;362(9393):1389-400.
136.Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab. 1987 Jun;64(6):1165-8.
137.Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet. 1982 Jan 9;1(8263):74-6.
138.Webb AR, Kline L, Holick MF. 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. 1988 Aug;67(2):373-8.
139.Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. 2004 Mar;79(3):362-71.
140.Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. Am J Clin Nutr. 1985 Oct;42(4):644-9.
141.Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. J Clin Invest. 1985 Jul;76(1):370-3.
142.Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 2000 Sep;72(3):690-3.
143.Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl): 1752S-8S.
144.Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc. 2010 Aug;85(8):752-7; quiz 7-8.
145.Gilbertson TJ, Stryd RP. High-performance liquid chromatographic assay for 25-hydroxyvitamin D3 in serum. Clin Chem. 1977 Sep;23(9):1700-4.
146.Jones G. Assay of vitamins D2 and D3, and 25-hydroxyvitamins D2 and D3 in human plasma by high-performance liquid chromatography. Clin Chem. 1978 Feb;24(2):287-98.

147. Horst RL, Littledike ET, Riley JL, Napoli JL. Quantitation of vitamin D and its metabolites and their plasma concentrations in five species of animals. Anal Biochem. 1981 Sep 1;116(1):189-203.
148. Hollis BW, Kamerud JQ, Selvaag SR, Lorenz JD, Napoli JL. Determination of vitamin D status by radioimmunoassay with an 125I-labeled tracer. Clin Chem. 1993 Mar;39(3):529-33.
149. Singh RJ. Quantitation of 25-OH-vitamin D (25OHD) using liquid tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). Methods Mol Biol. 2010;603:509-17.
150. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3152-7.
151. Granado-Lorencio F, Mosteiro JS, Herrero-Barbudo C, Navarro ED, Blanco-Navarro I, Perez-Sacristan B. 25-OH-vitamin D assay variation and subject management in clinical practice. Clin Biochem. 2010 Mar;43(4-5):531-3.
152. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. J Bone Miner Res. 1998 Aug;13(8):1238-42.
153. Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6):1645-9.
154. Jones G, Dwyer T. Bone mass in prepubertal children: gender differences and the role of physical activity and sunlight exposure. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Dec;83(12):4274-9.
155. Reid IR, Gallagher DJ, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. Age Ageing. 1986 Jan;15(1):35-40.
156. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 2005 Aug;20(8):1327-33.
157. Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. Gastroenterology. 2001 Dec;121(6):1485-8.
158. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 dietary reference intakes for calcium and vitamin d: what dietetics practitioners need to know. J Am Diet Assoc. 2011 Apr;111(4):524-7.
159. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5387-91.
160. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am J Clin Nutr. 1998 Oct;68(4):854-8.
161. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of Ergocalciferol or Cholecalciferol Dosing, 1,600 IU Daily or 50,000 IU Monthly in Older Adults. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):981-8.
162. Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V. Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. Endocr Pract. 2009 Mar;15(2):95-103.
163. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Sep;3(5):1535-41.
164. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. Am J Clin Nutr. 2004 May;79(5):717-26.
165. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
166. Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. Am J Kidney Dis. 2001 Nov;38(5 Suppl 5):S3-S19.
167. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):582S-6S.
168. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 2006 Feb 16;354(7):669-83.
169. Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. J Natl Cancer Inst. 2003 Oct 15;95(20):1530-8.
170. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses' health study. J Natl Cancer Inst. 1995 Jul 19;87(14):1061-6.
171. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. J Invest Dermatol. 2003 Jun;120(6):1087-93.
172. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. Nature. 1994 Dec 22-29;372(6508):773-6.
173. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Rising trends in melanoma. An hypothesis concerning sunscreen effectiveness. Ann Epidemiol. 1993 Jan;3(1):103-10.
174. Sochorova K, Budinsky V, Rozkova D, Tobiasova Z, Dusilova-Sulkova S, Spisek R, et al. Paricalcitol (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2) and calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells. Clin Immunol. 2009 Oct;133(1):69-77.
175. Fryer RM, Rakestraw PA, Nakane M, Dixon D, Banfor PN, Koch KA, et al. Differential inhibition of renin mRNA expression by paricalcitol and calcitriol in C57/BL6 mice. Nephron Physiol. 2007;106(4):p76-81.

ภาวะข้อผิดปกติในโรคลูปัส
(Lupus arthropathy)

พนมกร หล้าคำ *
วรวิทย์ เลาห์เรณู **
นันทนา กสิตานนท์ ***
ศุภราภรณ์ วังแก้ว ****

บทคัดย่อ

อาการปวดข้อและข้ออักเสบเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลูปัส (Systemic lupus erythematosus) มักเป็นอาการแสดงลำดับแรกๆ ในผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคลูปัส ในบางครั้งอาจจะพบว่าการดำเนินโรคในผู้ป่วยลูปัสบางรายเป็นไปในลักษณะข้ออักเสบเรื้อรังคล้ายกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ภาวะข้อผิดปกติได้แก่ข้อผิดรูปหรือมีกระดูกกัดกร่อนพบได้น้อยมาก ภาวะข้อผิดรูป Jaccoud เป็นภาวะข้อผิดรูปที่ไม่พบกระดูกกัดกร่อนและสามารถทำให้กลับคืนสู่ภาวะปกติได้ (reducible), ภาวะข้อผิดรูป Rhupus เป็นภาวะข้ออักเสบผิดรูปที่พบรอยกัดกร่อนกระดูก และภาวะข้อผิดรูปเพียงเล็กน้อยเป็นภาวะที่มีข้อผิดรูปชัดเจนแต่ไม่พบลักษณะการกร่อนกระดูก และไม่ครบเกณฑ์ที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นข้อผิดรูป Jaccoud ในปัจจุบันยังไม่สามารถแยกภาวะ Rhupus ว่าเป็นข้อผิดรูปในโรคลูปัสจริงๆ หรือเป็นกลุ่มอาการร่วมที่พบทั้งโรคลูปัสและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือเป็นทั้งสองโรค

การรักษาส่วนใหญ่ก็จะใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตียรอยด์และยาต้านมาลาเรีย หรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดต่ำ สามารถใช้รักษาอาการข้ออักเสบในโรคลูปัสได้ผลดี ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาก็พิจารณาใช้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ได้แก่ ยา methotrexate และ azathioprine ยาในกลุ่มสารชีวภาพนั้นยังมีที่ใช้น้อยมาก ส่วนการรักษาโดยการผ่าตัดยังมีข้อมูลในโรคลูปัสค่อนข้างน้อยเช่นกัน

บทนำ

โรคลูปัสเป็นโรคภูมิต้านทานตนเองที่พบได้บ่อย และพบว่าทำให้เกิดการอักเสบของอวัยวะต่างๆ ได้ทุกระบบทั่วร่างกาย สาเหตุการเกิดโรคที่แท้จริงนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการที่มีปัจจัยทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดโรค ร่วมกับการได้รับอิทธิพลจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมทำให้

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
** พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
** พ.บ. รองศาสตราจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
** พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เกิดมีการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติและสร้างภูมิต้านทานต่อต้านเนื้อเยื่อตนเอง หากไม่ได้รับการวินิจฉัย การรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมก็จะส่งผลให้เกิดความเสียหายในอวัยวะต่างๆ ตามมาในที่สุด ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคลูปัสอาศัยเกณฑ์ของ American College of Rheumatology ปี พ.ศ.2540[1]

อาการทางข้อเป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อยและมักเป็นอาการแสดงลำดับแรกๆ ในผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคลูปัส Slocumb ได้ทบทวนอาการแสดงทางข้อในผู้ป่วยโรคลูปัสเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ.2483[2] ต่อมาในปี พ.ศ.2498 Haserick ได้รายงานผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 126 ราย ที่มีอาการแสดงทางข้อเป็นอาการที่พบได้บ่อย โดยร้อยละ 55 พบเป็นอาการแสดงนำตั้งแต่ต้น[3] จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2525 ได้มีการนำอาการข้ออักเสบเข้าเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปัสของ American College of Rheumatology[4]

อาการและอาการแสดงทางระบบข้อในโรคลูปัส

อาการและอาการแสดงในระบบข้อพบได้ถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยโรคลูปัส[5] โดยอาจจะเป็นได้ตั้งแต่มีอาการปวดข้อโดยไม่มีข้อบวมไปจนกระทั่งมีข้อบวมอักเสบ โดยอาการที่พบได้บ่อยที่สุดคืออาการปวดข้อโดยไม่มีข้อบวม ลักษณะที่พบมีหลายแบบ ได้แก่ อาการปวดข้อชนิดชั่วคราว ชนิดเรื้อรังหรือชนิดย้ายข้อไปมา[6-8] ส่วนข้ออักเสบนั้นจะเป็นชนิดชั่วคราว มักย้ายข้อไปมา และสามารถกลับสู่ภาวะปกติได้ ข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัสส่วนใหญ่มักจะเป็นหลายข้อแบบสมมาตร เป็นๆหายๆ ได้ โดยข้อที่มักพบได้บ่อย ได้แก่ ข้อนิ้วมือ ข้อมือ และข้อเข่า ในบางครั้งอาจจะพบว่าการดำเนินโรคเป็นไปในลักษณะข้ออักเสบเรื้อรังคล้ายกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่จะพบภาวะข้อผิดรูปหรือกระดูกกัดกร่อนได้น้อยมาก[5-9]

การจำแนกประเภทของข้อผิดรูปในโรคลูปัส

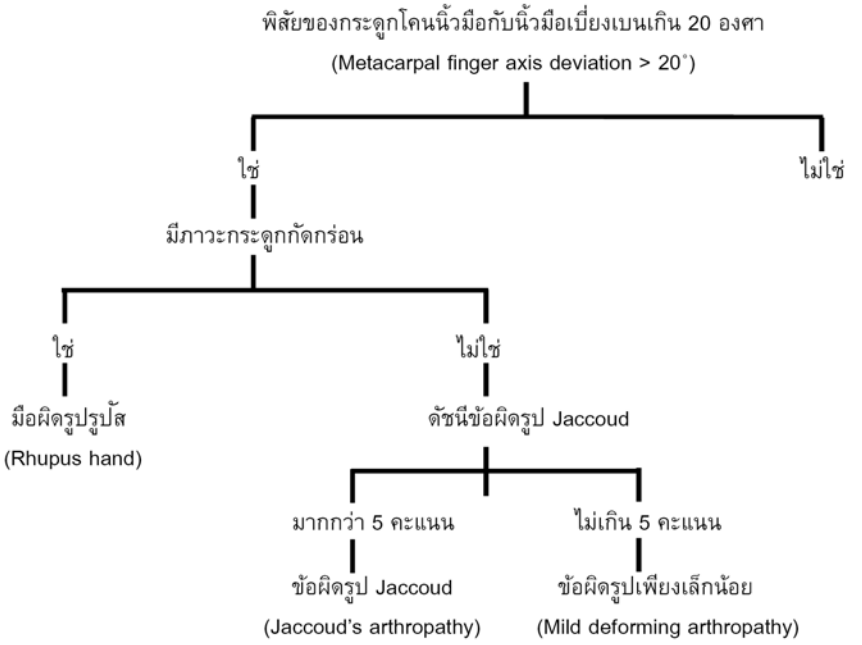
ในปี พ.ศ.2518 Bywaters[10] ได้พยายามที่จะแยกภาวะข้อผิดรูปในโรคลูปัสออกจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยอาศัยดูจากพิสัยที่เบี่ยงเบนไปของกระดูก metacarpal กับนิ้วมือ และดูว่าการผิดรูปนั้นสามารถแก้ไขได้หรือไม่ ในเวลาต่อมา Vugt และคณะ[9] ได้กล่าวถึงลักษณะของข้อผิดรูปในผู้ป่วยโรคลูปัสเป็นครั้งแรก โดยได้แบ่งออกเป็น 3 รูปแบบ ได้แก่

1. ภาวะข้อผิดรูป Jaccoud (Jaccoud's arthropathy)

ในปี พ.ศ.2412 Jaccoud ได้เรียกภาวะข้อผิดรูปที่ไม่พบกระดูกกัดกร่อนและสามารถทำให้กลับคืนสู่ภาวะปกติได้ (reducible) ซึ่งเกิดจากการมีข้ออักเสบซ้ำๆ ที่พบในโรคไข้รูห์มาติก ว่าเป็นข้อผิดรูป Jaccoud (Jaccoud's deformity)[11] ในเวลาต่อมาก็พบมีรายงานเกี่ยวกับข้อผิดรูปดังกล่าวในโรคอื่นๆ เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในโรคลูปัสพบได้บ่อยสุดถึงร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 35[12] Bywaters[10] เป็นผู้รายงานข้อผิดรูป Jaccoud ในโรคลูปัสเป็นคนแรกในปี พ.ศ.2518 โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยคือมีการเบี่ยงเบนของข้อ metacarpophalangeal ไปทางด้านกระดูก ulnar ร่วมกับไม่พบลักษณะกระดูกกัดกร่อนจากภาพถ่ายรังสี ค่าอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงอยู่ในเกณฑ์ปกติ และตรวจไม่พบ

สารรูมาตอยด์ในเลือด[13,14] ซึ่งต่อมาในปี พ.ศ.2532 Spronk และคณะ[15] ได้คิดค้นดัชนีข้อผิดรูป Jaccoud (Jaccoud's arthropathy index) ขึ้นมา เพื่อใช้แยกภาวะข้อผิดรูปที่ไม่มีกระดูกกัดกร่อน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 และตารางที่ 1

แผนภูมิที่ 1 การจำแนกประเภทของภาวะข้อผิดรูปในโรคลูปัส *(ดัดแปลงจาก Spronk และคณะ[15])*



ตารางที่ 1 แสดงดัชนีที่ใช้สำหรับประเมินภาวะข้อผิดรูป Jaccoud (Jaccoud's Arthropathy Index : JAI) *(ดัดแปลงจาก Alarcon-Sergovia และคณะ[13])*

Jaccoud's arthropathy index (JAI)	จำนวนนิ้วที่มีความผิดปกติ	คะแนน
Ulnar drift (> 20°)	1 - 4	2
	5 - 8	3
Swan neck deformities	1 - 4	2
	5 - 8	3
Boutonniere deformities	1 - 4	1
	5 - 8	2
Z deformities	1	2
	2	3

หมายเหตุ: คะแนนรวมที่ได้มากกว่า 5 คะแนน จัดอยู่ในกลุ่ม Jaccoud's arthropathy
คะแนนรวมที่ได้ไม่เกิน 5 คะแนน จัดอยู่ในกลุ่ม mild deforming arthropathy

ความชุกของภาวะข้อผิดรูป Jaccoud ในโรคลูปัสพบแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ รายงานจากประเทศบราซิลในปี พ.ศ.2549 พบร้อยละ 2.8[16] รายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2551 พบร้อยละ 3.47[17] ส่วนในประเทศไทยยังไม่มีผู้รายงานไว้

พยาธิกำเนิดข้อผิดรูป Jaccoud นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด เดิมเชื่อว่าเกิดจากเยื่อหุ้มข้อ เส้นเอ็น และข้อต่อต่างๆ หลวม ทำให้ข้อเกิดความไม่มั่นคงตามมา[5,10-11,18-19] อันเป็นผลจากการที่เยื่อหุ้มข้อเกิดพังผืดหรือมีหลอดเลือดอักเสบเกิดขึ้นภายในเยื่อบุข้อ[9] ทฤษฎีที่เป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบันนั้นเชื่อว่าเกิดจากการที่มีการอักเสบต่อเนื่องบริเวณเยื่อบุข้อ และเยื่อหุ้มข้อเป็นเวลานานทำให้ข้อต่างๆ เสียการยืดหยุ่นไป และแรงกระทำที่เกิดขึ้นจากกล้ามเนื้อภายในมือส่งเสริมให้เกิดข้อผิดรูป[9,13] Spronk และคณะ[15] สันนิษฐานว่าการอักเสบเกิดขึ้นมาจากเซลล์อักเสบที่เข้ามาภายในเยื่อบุข้อ อันเป็นผลมาจากการหลั่งไซโตคายส์อักเสบที่เพิ่มขึ้น เช่น IL-1, IL-6 เป็นต้น ทำให้ตรวจพบระดับ C-reactive protein ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าสูงตลอดระยะเวลาที่โรคกำเริบ ปัจจัยอื่นที่พบว่าอาจจะเหนี่ยวนำการอักเสบ ได้แก่ การพบสารรูมาตอยด์ (RF IgM) ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ทำให้เกิดการสร้างอิมมูนเชิงซ้อน (immune complexes) ตามมา[15,18,21] ปัจจัยอื่นๆ ที่พบว่ามีรายงานสัมพันธ์กับภาวะข้อผิดรูป Jaccoud ได้แก่ การมีระยะการดำเนินโรคที่ยาวนาน[15,22] การไม่พบความผิดปกติที่ระบบไต[18] การมีกลุ่มอาการตาแห้งปากแห้ง (sicca syndrome)[13] และการที่มี anti-Ro (anti-SSA) antibody[18,23-24]

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อบุข้อในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบ พบมีการเปลี่ยนแปลงคล้ายกับที่พบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่ระดับความรุนแรงน้อยกว่ามาก โดยมีการสะสมไฟบรินที่ผิวข้อ การอักเสบที่เยื่อบุข้อ การหนาตัวของเซลล์ผิวบุช่องข้อ[10,25] และพบเซลล์ก่อการอักเสบในน้ำไขข้อน้อยกว่าที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์[26]

2. ภาวะข้อผิดรูปที่มีการกร่อนกระดูก (Rhupus arthropathy)

ในปี พ.ศ.2516 Schur ได้นำศัพท์คำว่า Rhupus มาใช้เป็นครั้งแรก[27] โดยนำมาใช้อธิบายผู้ป่วยที่มีลักษณะที่พบเหมือนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรคลูปัส[6,27] นิยามของคำว่า Rhupus นั้นหมายถึงภาวะข้ออักเสบผิดรูปที่พบรอยกัดกร่อนกระดูกมักเป็นแบบสมมาตร ร่วมกับมีอาการและอาการแสดงของโรคลูปัส และตรวจพบแอนติบอดีที่ค่อนข้างจำเพาะกับโรคลูปัส เช่น anti-dsDNA, anti-Sm เป็นต้น[6,28] เป็นที่ทราบกันว่าสามารถตรวจพบออโตแอนติบอดีที่พบได้ในโรคลูปัสได้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเฉพาะ ANA ซึ่งสามารถพบได้สูงถึงร้อยละ 20 แต่ก็พบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะร่วมทั้งสองโรคนี้พบได้น้อยมาก พบเพียงร้อยละ 1 ถึง 2 เท่านั้น[6,29-30]

สำหรับภาวะนี้พบในผู้ป่วยโรคลูปัสได้น้อยมาก (รูปที่ 1) ผู้ป่วยโรคลูปัสเพียงส่วนน้อยที่พบลักษณะกระดูกกัดกร่อนจากภาพถ่ายรังสีคล้ายกับที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากหลายรายงานพบว่ามีไม่ถึงร้อยละ 5 ของผู้ป่วยโรคลูปัส[13,31-33] แต่ในปัจจุบันเทคนิคทางด้านรังสีที่ก้าวหน้ามากขึ้นอาจจะทำให้พบความชุกของภาวะนี้เพิ่มสูงขึ้น[11,34-35] จากรายงานของ Simon และคณะ[28] พบว่าผู้ป่วย Rhupus มักจะมีอาการทางข้อเป็นอาการนำในตอนแรกของการดำเนินโรคที่คล้ายกับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ภายหลังจากนั้นอีกประมาณ 4 ปี ก็จะปรากฏอาการและอาการแสดงรวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ของโรคลูปัสตามมา ซึ่งจะทำให้ได้รับการวินิจฉัยโรคลูปัสในที่สุด อาการทางข้อจะคล้ายกับที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่ การมีข้ออักเสบผิดรูป พบการกัดกร่อนที่กระดูกและพบปุ่มรูมาตอยด์ได้ ในขณะเดียวกันอาการแสดงของโรคลูปัสโดยทั่วไปมักจะพบเพียงอาการแสดงทางผิวหนัง นอกจากนี้ยังพบว่าความชุกในความผิดปกติเกี่ยวกับระบบไตต่ำกว่าอีกด้วย[28,36]

พยาธิกำเนิดของ Rhupus ยังไม่ทราบแน่ชัด รายงานก่อนหน้านี้เกี่ยวกับการดำเนินโรคพบว่าในระยะแรกคล้ายกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่หลังจากนั้นอาจจะได้รับอิทธิพลจากฮอร์โมนบางอย่างกระตุ้นให้เกิดอาการแสดงของโรคลูปัส[28-29] Mawson ได้กล่าวถึงความสัมพันธ์ทางพยาธิสรีรวิทยาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคลูปัสว่ามีความแตกต่างกัน เมื่อทำการศึกษาด้วยยีน HLA polymorphisms โดยในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะพบว่าเป็นบทบาทของ T-helper 1 ในการตอบสนองต่อปัจจัยทางด้านฮอร์โมน ส่วนในโรคลูปัสจะเป็นบทบาทของ T-helper 2[28,30] การพบสารรูมาตอยด์ในเลือดสัมพันธ์กับการตรวจพบแอนติบอดีต่อ Ra33 ในผู้ป่วยโรคลูปัสอาจจะใช้อธิบายกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาในการเกิดการกร่อนของข้อได้อีกทางหนึ่ง[32]

ในปัจจุบันยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่าแท้จริงแล้วภาวะ Rhupus นั้น เป็นกลุ่มอาการที่พบร่วมกันระหว่างโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคลูปัส หรือว่าเป็นกลุ่มย่อยที่พบในผู้ป่วยโรคลูปัส[6,9,37-38] ยังไม่มีการศึกษาแบบมุ่งไปข้างหน้าเพื่อติดตามดูผู้ป่วยโรคลูปัสกลุ่มนี้ตั้งแต่แรกเริ่มวินิจฉัย จนกระทั่งเกิดภาวะข้ออักเสบและข้อผิดรูป[39]

รูปที่ 1 แสดงภาวะข้ออักเสบผิดรูป Rhupus ที่ไม่สามารถทำให้กลับคืนสู่ภาวะปกติได้ (non-reducible)

3. ภาวะข้อผิดรูปเพียงเล็กน้อย (Mild deforming arthropathy)

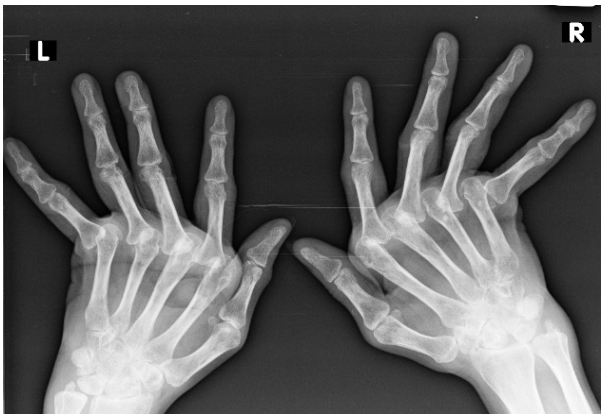
ในปี พ.ศ.2541 Vugt และคณะ[9] ได้กล่าวถึงเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยที่มีข้อผิดรูปชัดเจน แต่ไม่พบลักษณะการกร่อนกระดูก และไม่ครบเกณฑ์ที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นข้อผิดรูป Jaccoud (ดัชนี Jaccoud น้อยกว่า 5) ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการใช้มือลำบากเวลาทำงาน ข้อนิ้วบวม ข้อผิดรูปแบบ swan-neck deformity และ ulnar deviation ส่วนที่พบได้ไม่บ่อยได้แก่ภาวะข้อเคลื่อนไหวมากกว่าปกติ (hypermobility), นิ้วหัวแม่มือผิดรูปเป็นแบบซิกแซก (Z deformity), นิ้วหัวแม่เท้าเฉออกด้านนอก (hallux valgus) และนิ้วเท้าผิดรูปคล้ายฆ้อน (hammer toes) ลักษณะภาพถ่ายทางรังสีไม่พบช่องข้อแคบหรือรอยกระดูกกร่อน[9] ในปี พ.ศ.2551 Pipili และคณะ[36] ได้พยายามปรับปรุงใหม่โดยอาศัยเกณฑ์จากการตรวจทางคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging: MRI) เข้ามาช่วยแยกระหว่างข้อผิดรูป Jaccoud, Rhupus และ mild deforming arthropathy เนื่องจากพบมีรอยกระดูกกัดกร่อนในผู้ป่วยที่มีข้อผิดรูป Jaccoud ได้ด้วยเช่นกัน

ลักษณะทางภาพถ่ายรังสี (Imaging)

ภาพถ่ายทางรังสีมีบทบาทสำคัญอย่างมากที่จะทำให้เข้าใจการดำเนินโรคของภาวะข้ออักเสบและผิดรูปในโรคลูปัสได้ดีขึ้น ในปัจจุบันความก้าวหน้าทางด้านรังสีได้พัฒนาไปมากทั้งการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasonography) และการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging: MRI) ได้เข้ามามีบทบาทมากขึ้นในการศึกษาเกี่ยวกับภาวะข้ออักเสบและผิดรูปในผู้ป่วยลูปัส

ภาพถ่ายรังสีธรรมดา (Plain film)

ภาพถ่ายทางรังสีส่วนใหญ่จะพบ อาจพบเพียง subluxation ของกระดูก metacarpal ที่พบในข้อผิดรูป Jaccoud[40] (รูปที่ 2) ในบางครั้งอาจจะพบรอยกระดูกกัดกร่อนคล้ายตะขอ (hook erosion) โดยเฉพาะที่บริเวณมือและเท้า เป็นลักษณะกระดูกกัดกร่อนที่บริเวณด้าน radial ของหัวกระดูก metacarpal ทำให้เห็นเป็นลักษณะคล้ายตะขอและมี sclerosis บริเวณขอบ[40-41] ความผิดปกตินี้สันนิษฐานว่าเป็นผลมาจากการที่มี ulnar deviation เป็นเวลานาน[17] ในกรณีข้อผิดรูป Rhupus อาจจะเห็นรอยกระดูกกัดกร่อนคล้ายกับที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยมักจะพบบริเวณข้อ metacarpophalangeal ที่สองและสามได้บ่อย และมักจะไม่พบกระดูกบริเวณข้อมือยุบตัว[9]



รูปที่ 2 ภาพถ่ายรังสีมือของผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีภาวะข้อผิดรูป Jaccoud พบมี subluxation ของข้อ metacarpophalangeal ที่สองถึงห้า โดยที่ไม่พบรอยกระดูกกัดกร่อน

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasonography)

การตรวจนี้เป็นวิธีที่ให้ความไวในการมองหารอยกระดูกกัดกร่อนได้ดีกว่าภาพถ่ายรังสีธรรมดาโดยเลือกใช้วิธี High resolution ultrasonography (HRUS) ร่วมกับ power Doppler (PD) จะช่วยให้สามารถมองเห็นการกร่อนของกระดูกในระยะแรกได้[42] การศึกษาเกี่ยวกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในการวินิจฉัยภาวะข้ออักเสบในโรคลูปัสมีค่อนข้างน้อย มีเพียง 4 การศึกษา (ตารางที่ 2) กลุ่มผู้วิจัยในประเทศตุรกีได้ทำการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของข้อเข่า ข้อเท้า ข้อศอก ข้อมือ และข้อ metacarpophalangeal ในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสจำนวน 30 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นคนปกติ[43] พบว่าความชุกของการตรวจพบน้ำในช่องข้อเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสและยังพบมีเส้นเอ็นที่ใช้เหยียดมืออักเสบเพิ่มขึ้นอีกด้วย เป็นที่น่าสนใจว่าความ

หนาของเส้นเอ็นในผู้ป่วยโรคลูปัสลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ไม่ว่าจะเป็นเส้นเอ็นที่ใช้สำหรับกำมือหรือเหยียดมือ[39] การศึกษาของ Wright และคณะ[34] ได้ทำการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณมือข้างที่ถนัดของผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 17 ราย ผลการศึกษาพบ tenosynovitis สูงถึงร้อยละ 65 และพบรอยกระดูกกัดกร่อนถึงร้อยละ 47 มีการศึกษาโดย Iagnocco และคณะ[44] ทำการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณข้อมือผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 52 ราย เปรียบเทียบกับคนปกติ พบว่ามีเยื่อบุข้ออักเสบร้อยละ 42.3 น้ำในช่องข้อร้อยละ 25 tenosynovitis ร้อยละ 44 และพบรอยกระดูกกัดกร่อนร้อยละ 3.8 แต่ในการศึกษาครั้งนี้ทำแต่เฉพาะข้อมือไม่ได้รวมข้อนิ้วมือด้วย ต่อมา Delle และคณะ[45] ทำการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณข้อมือในผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 50 ราย โดยอาจจะมีหรือไม่มีอาการปวดบวมข้อก็ได้ จากผลการศึกษาพบว่าความชุกของ tenosynovitis สูงเกินกว่าที่คาดไว้ โดยสามารถพบในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มีอาการข้อบวมปวดได้ นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคลูปัสโดยรวมกับผลการตรวจที่พบ จากการที่ผลตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงให้ความไวที่สูงกว่า จึงได้แนะนำให้มีการนำเอาการตรวจด้วยวิธีนี้มาช่วยในการประเมินภาวะข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัส[45]

ตารางที่ 2 การศึกษาเกี่ยวกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในการประเมินภาวะข้ออักเสบในโรคลูปัส

ผู้ทำการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยโรคลูปัส	Tenosynovitis (ร้อยละ)	รอยกระดูกกัดกร่อน (ร้อยละ)
Wright และคณะ[34]	17	65	47
Demirhaya และคณะ[43]	30	23.3 *	0
Iagnocco และคณะ[44]	52	44	3.8
Delle Sedie และคณะ[45]	50	28	12

* *ศึกษาเฉพาะ extensor tendon ของนิ้วกลาง*

การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging or MRI)

การศึกษาเกี่ยวกับการใช้เครื่องตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ในการตรวจวินิจฉัยภาวะข้ออักเสบหรือผิดรูปในผู้ป่วยโรคลูปัสยังมีน้อยมาก ลักษณะที่พบจากภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้อผิดรูป Jaccoud ได้แก่ การที่ผนังหุ้มข้อมีการบวมน้ำและพบมีเนื้อเยื่อรอบๆ ข้อหนาตัว และในที่สุดก็จะกลายเป็นพังผืดแทน ส่วนในกรณีข้อผิดรูป Rhupus พบว่ามีเยื่อบุข้ออักเสบอย่างชัดเจน ได้แก่ เยื่อบุข้อบวมและหนาตัว และให้สัญญาณทางรังสีเพิ่มขึ้นเมื่อมีการฉีดสารทึบแสงแกโดลิเนียม (gadolinium) และพบมีรอยกระดูกกัดกร่อนที่บริเวณเยื่อบุข้อสิ้นสุดการเกาะ (bare area) คล้ายกับที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์[11,42] มีการศึกษาเพียง 3 รายงานเกี่ยวกับการใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในการตรวจวินิจฉัยภาวะข้ออักเสบหรือผิดรูปในโรคลูปัส (ตารางที่ 3) Ostendorf และคณะ[42] ได้ทำการศึกษาภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าบริเวณมือผู้ป่วยโรคลูปัส จำนวน 14 ราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อแยกภาวะข้อผิดรูป Jaccoud กับภาวะ Rhupus และตรวจหาความผิดปกติของเนื้อเยื่อรอบข้อและกระดูกได้เพิ่มขึ้นจากภาพถ่ายรังสีธรรมดา จากผลการศึกษาพบว่าภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าช่วยแยกภาวะข้อผิดรูป Jaccoud และภาวะ Rhupus ได้ โดยที่อาการแสดงทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีธรรมดาไม่สามารถแยกได้ โดยพบว่ามีเยื่อบุข้ออักเสบร้อยละ 64 tenosynovitis

ร้อยละ 71 และรอยกระดูกกัดกร่อนร้อยละ 57 Boutry และคณะ[35] ทำการศึกษาภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของมือเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลูปัส และกลุ่มอาการโจเกรน ในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 14 ราย พบว่ามีเยื่อบุข้ออักเสบบริเวณข้อมือ ข้อ metacarpophalangeal ที่สองและสาม และมีกระดูกกร่อนโดยที่ไม่เห็นจากภาพถ่ายรังสีธรรมดา โดยพบที่บริเวณข้อมือสองข้างทุกราย และบริเวณข้อ metacarpophalangeal ร้อยละ 61 การศึกษาของ Ribeiro และคณะ[46] ได้ทำการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าบริเวณมือในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีภาวะข้อผิดรูป Jaccoud จำนวน 20 ราย ที่ไม่พบรอยกระดูกกัดกร่อนจากการส่งตรวจภาพถ่ายรังสีธรรมดา พบว่าการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า สามารถพบรอยกระดูกกัดกร่อนได้ถึงร้อยละ 50 จากผลการศึกษานี้ทำให้มีการเสนอว่าการวินิจฉัยข้อผิดรูป Jaccoud ควรจะต้องมีการปรับปรุงใหม่อีกครั้ง เนื่องจากของเดิมที่ใช้ภาพถ่ายรังสีธรรมดาเพียงอย่างเดียวอาจจะมีความไวไม่เพียงพอ นอกจากนี้ในการศึกษาด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้ายังพบมีลักษณะเยื่อบุข้ออักเสบและ tenosynovitis ได้ในผู้ป่วยเกือบทุกราย แสดงให้เห็นถึงว่าการที่มีการอักเสบอยู่ในระดับต่ำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจจะเป็นกลไกหนึ่งที่อธิบายการเกิดข้อผิดรูปในผู้ป่วยโรคลูปัสได้

ตารางที่ 3 การศึกษาเกี่ยวกับการใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในการประเมินภาวะข้ออักเสบในโรคลูปัส

ผู้ทำการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยโรคลูปัส	Tenosynovitis (ร้อยละ)	รอยกระดูกกัดกร่อน (ร้อยละ)
Boutry และคณะ[35]	14	86 * 57 **	61
Ostendorf และคณะ[42]	14	71	57
Sa Ribeiro และคณะ[46]	20	95	50

** ข้อมือ ** ข้อ metacarpophalangeal*

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและออโตแอนติบอดี

C-reactive protein (CRP)

โดยทั่วไปในผู้ป่วยโรคลูปัสมักจะพบค่า CRP ปกติหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย โดยไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค เมื่อมีเยื่อบุข้อหรือเยื่อบุต่างๆ อักเสบ หรือมีการติดเชื้อ จะพบค่า CRP สูงขึ้นได้[47] การศึกษาของ Spronk และคณะ[15] ในผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 72 ราย มีผู้ป่วยที่มีข้อผิดรูป Jaccoud 7 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีข้อผิดรูป Jaccoud มีค่า CRP สูงกว่าในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มีข้อผิดรูป การศึกษาต่อมาของ Amezcua-Guerra และคณะ[38] ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคลูปัส 5 ราย ที่มีข้อผิดรูปร่วมกับมีรอยกระดูกกัดกร่อน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคลูปัส 5 ราย ที่มีข้ออักเสบโดยไม่มีรอยกระดูกกัดกร่อน พบว่ากลุ่มที่มีรอยกระดูกกัดกร่อนมีค่า CRP สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.5 และ 0.8 มก.ต่อลิตร ตามลำดับ, $p = 0.01$)

สารรูมาตอยด์ (Rheumatoid factor : RF)

การศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดข้ออักเสบหรือผิดรูปในโรคลูปัสกับการตรวจพบสารรูมาตอยด์, anti-Ro (anti-SSA), anti-dsDNA และ anti-aPLs

ยังให้ผลที่ขัดแย้งกันอยู่มาก[23,32,35,38] ความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบสารรูมาตอยด์ในเลือดบ่งบอกถึงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันคือมีการสร้างอิมมูนเชิงซ้อน (immune complexes) ซึ่งอธิบายกลไกทางพยาธิกำเนิดของข้ออักเสบที่มีรอยกระดูกกัดกร่อน เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้[5,16] การศึกษาของ Richter และคณะ[32] ในผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 200 ราย พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดข้อผิดรูปที่มีรอยกระดูกกัดกร่อนกับการตรวจพบสารรูมาตอยด์, anti-dsDNA, อาการทางระบบไต, กลุ่มอาการโจเกรน และปรากฏการณ์ Raynaud การศึกษาในปีพ.ศ.2552 โดย Galváo และคณะ[48] ได้ศึกษาซีรั่มของผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 48 ราย ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีภาวะข้อผิดรูป Jaccoud ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบสารรูมาตอยด์, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, IgG aCLs, IgM aCLs หรืออาการแสดงของกลุ่มอาการ antiphospholipid กับการเกิดภาวะข้อผิดรูป Jaccoud มีเพียง anti-dsDNA ตัวเดียวที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะข้อผิดรูป Jaccoud อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Anti-RA33

Anti-RA33 เป็นแอนติบอดีต่อ A2 hnRNP core protein มีหลายการศึกษาที่พบว่า anti-RA33 มีความชุกเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบหรือผิดรูป[5,34-35,37,48] Richter และคณะ[32] ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 200 ราย พบภาวะข้ออักเสบที่มีรอยกระดูกกัดกร่อนอยู่ร้อยละ 5 และตรวจพบ anti-RA33 ได้สูงถึงร้อยละ 70 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Anti-cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) antibody

ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า anti-CCP นั้น มีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และยังพบว่ามีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่าการตรวจสารรูมาตอยด์อีกด้วย[49] รายงานความชุกในการตรวจพบ anti-CCP ในโรคลูปัสนั้นยังค่อนข้างหลากหลาย การศึกษาของ Mediwake และคณะ[37] พบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบและมีรอยกระดูกกัดกร่อนสามารถตรวจพบ anti-CCP ได้ 2 ใน 10 ราย ในขณะที่ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบแต่ไม่มีรอยกระดูกกัดกร่อนจะสามารถตรวจพบ anti-CCP ได้ 1 ใน 50 ราย Martinez และคณะ[33] ได้รายงานผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบและมีรอยกระดูกกัดกร่อนจำนวน 5 ราย พบว่ามี 4 ราย ที่ตรวจพบ anti-CCP Chan และคณะ[51] ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 104 ราย พบ 12 ราย ที่มีข้ออักเสบและพบรอยกระดูกกัดกร่อน และในจำนวนนี้ตรวจพบ anti-CCP 4 ราย Amezcua-Cuerra ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างการมีข้ออักเสบที่พบรอยกระดูกกัดกร่อนในโรคลูปัสกับการตรวจพบ anti-CCP[38] Damian-Abrego และคณะ[52] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลูปัส 34 ราย ที่มีข้ออักเสบและมีรอยกระดูกกัดกร่อน โดยมีกลุ่มควบคุมเป็นผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 34 ราย และผู้ป่วย Rhupus 9 ราย พบความชุก anti-CCP ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 97 และผู้ป่วย Rhupus ร้อยละ 100 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้อผิดรูปพบร้อยละ 7 ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มีข้อผิดรูปพบร้อยละ 5 ที่น่าสนใจคือในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้อผิดรูปจะพบความชุกของสารรูมาตอยด์ได้สูงกว่าคือร้อยละ 65 ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มีข้อผิดรูปจะพบเพียงร้อยละ 15 เท่านั้น การที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง anti-CCP กับภาวะข้ออักเสบในโรคลูปัสเป็นไปได้ว่า

Rhupus เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกทั้งโรคลูปัสและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และมีลักษณะเฉพาะตัวแยกออกมาต่างหาก Qing และคณะ[53] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคลูปัส 159 ราย โดยเปรียบเทียบผู้ป่วย 12 ราย ที่มีข้ออักเสบและมีการกร่อนของกระดูก กับผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มีข้ออักเสบ 108 ราย ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 76 ราย และคนปกติ 87 ราย ผลการศึกษาพบว่าสามารถพบ anti-CCP ได้ร้อยละ 27.3 ของผู้ป่วยโรคลูปัสทั้งหมด โดยพบร้อยละ 42.1 ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบ และพบเพียงร้อยละ 5.6 ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มีข้ออักเสบ ส่วนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบได้ถึงร้อยละ 85.5 และในคนปกติสามารถพบได้ร้อยละ 1.1 การศึกษาของ Kakumanu และคณะ ในผู้ป่วยโรคลูปัส 335 ราย ให้ผลการศึกษาคล้ายกัน[54]

กล่าวโดยสรุปคือการตรวจพบ anti-CCP ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบสามารถช่วยพยากรณ์การเกิดรอยกระดูกกัดกร่อนได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-CCP นั้น แท้จริงแล้วเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร่วมกับโรคลูปัส หรือเป็นเพียงโรคลูปัส ยังไม่สามารถอธิบายได้[39]

Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) antibody

จากการศึกษาของ Galváo และคณะ ในปี พ.ศ.2552 ได้ค้นพบแอนติบอดีต่อ mutated citrullinated vimentin (MCV antibodies) และพบได้ถึงร้อยละ 10.4 ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้อผิดรูป Jaccoud อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบบทบาทที่แน่ชัดเกี่ยวกับ Anti-MCV ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบหรือผิดรูป[48]

แนวทางการรักษา (Treatment)

การรักษาภาวะข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัสสามารถแบ่งการรักษาออกได้เป็น 3 วิธี ดังนี้

1. การรักษาที่ไม่ใช่ยา (Non-pharmacological treatment)
2. การรักษาโดยการใช้ยา (Pharmacological treatment)
3. การรักษาโดยการผ่าตัด (Surgical treatment)

1. การรักษาที่ไม่ใช่ยา (Non-pharmacological treatment)

คำแนะนำของ EULAR (European League Against Rheumatism) ในการดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบตั้งแต่ระยะแรก แนะนำการรักษาที่ไม่ใช่ยาร่วมไปกับการรักษาผู้ป่วยได้เช่น การให้การศึกษากับผู้ป่วย, ออกกำลังกาย, กิจกรรมบำบัด, วารีบำบัด, อาชีวบำบัด เป็นต้น[55]

2. การรักษาโดยการใช้ยา (Pharmacological treatment)

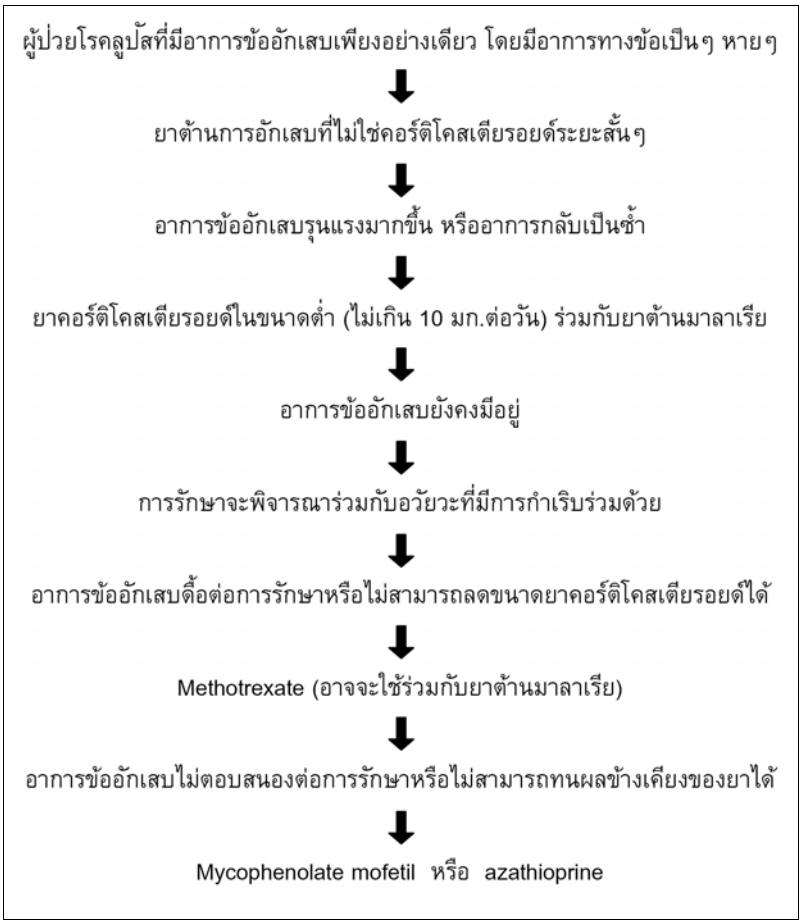
สำหรับแนวทางการรักษาข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัสนั้น ในคำแนะนำของ EULAR ล่าสุดก็ไม่ได้กล่าวถึงเกี่ยวกับประเด็นนี้ไว้ เนื่องจากยังขาดข้อมูลสนับสนุนซึ่งเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์[56] การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ยังมีค่อนข้างน้อยมาก Grossman ได้พัฒนาแนวทางในการรักษาข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัส สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม[57] ดังนี้

1) กลุ่มที่หนึ่ง ผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อเพียงเล็กน้อยและกำเริบเป็นพักๆ แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Non steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)

2) กลุ่มที่สอง อาการปวดข้อเป็นอยู่นานขึ้นร่วมกับมีอาการแสดงอื่นๆ ของโรคลูปัสร่วมด้วย อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำๆ หากพบว่าไม่ตอบสนอง ก็สามารถใช้ยา methotrexate หรือยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคตัวอื่นๆ
3) กลุ่มที่สาม เป็นผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบเรื้อรัง ควรจะได้รับยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค เช่น ยา leflunomide, cyclosporine หรือยาตัวอื่นๆ

Mathieu และคณะ[58] ได้กล่าวถึงแนวทางการรักษาข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัส ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษาข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัส *(ดัดแปลงจาก Mathieu และคณะ[58])*



สำหรับยาอื่นๆ และสารชีวภาพ อาจจะพิจารณาเป็นรายๆ ไป ขึ้นกับประโยชน์ที่ได้รับเมื่อเทียบกับผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นแล้ว โดยขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา ได้แก่ leflunomide, belimumab, rituximab, abatacept และ anti-TNFα

ในกรณีที่ข้ออักเสบเหลือเพียงข้อเดียวและเป็นข้อที่มีขนาดใหญ่พอสมควร สามารถพิจารณาเลือกใช้วิธีฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อได้ หากไม่มีข้อห้าม

- ***ยาต้านมาลาเรีย (Antimalarial drugs)***

สำหรับยาต้านมาลาเรียที่นำมาใช้รักษาอาการข้ออักเสบในโรคลูปัส ได้แก่ยา chloroquine และ hydroxychloroquine ในขนาดไม่เกิน 4 มก./กก./วัน และ 6.5 มก./กก./วัน ตามลำดับ จากการศึกษาของ Williams และคณะ[59] ในปี พ.ศ. 2537 ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีอาการทางข้อ 71 ราย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา hydroxychloroquine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นเวลา 48 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ในปี พ.ศ.2539 Meinão และคณะ[60] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยลูปัส ที่ได้รับยา chloroquine 11 ราย และที่ได้รับยาหลอก 12 ราย เป็นเวลา 12 เดือน พบว่ายา chloroquine สามารถลดอาการทางข้อในผู้ป่วยโรคลูปัสและลดขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Costedoat-Chalumeau และคณะ[61] แนะนำว่าผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีอาการทางข้อทุกรายควรจะได้รับยาต้านมาลาเรียเพื่อควบคุมอาการทางข้อ

- ***ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroids)***

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดต่ำถูกนำมาใช้ในการรักษาอาการข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัสกันอย่างแพร่หลาย จากการศึกษาของ Tseng และคณะ[62] ในปี พ.ศ. 2549 เปรียบเทียบยาคอร์ติโคสเตียรอยด์กับยาหลอกในการป้องกันโรคการกำเริบในผู้ป่วยโรคลูปัส 41 ราย พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการกำเริบรุนแรงถึง 6 ราย ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่พบว่ามีการกำเริบซ้ำ ยังไม่มีการศึกษาแบบจำเพาะเจาะจงถึงประสิทธิผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาอาการข้ออักเสบในโรคลูปัส อย่างไรก็ตามยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เองก็เป็นที่ยอมรับว่าสามารถใช้ในการรักษาอาการข้ออักเสบในโรคลูปัสได้ผลดี โดยจะใช้ในขนาดต่ำไม่เกิน 10 มก.ต่อวัน (เทียบเท่าขนาดยาเพรดนิโซน) ในกรณีที่ต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดสูงและไม่สามารถลดขนาดที่ใช้ลงได้ ควรพิจารณาใช้ยากดภูมิต้านทานเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานาน ในกรณีที่อาการข้ออักเสบเป็นแบบเรื้อรังและตอบสนองต่อยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาต้านมาลาเรียหรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้ไม่ค่อยดี และเป็นข้อที่มีขนาดใหญ่ สามารถเลือกใช้วิธีการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อได้[58]

:: *Methotrexate*

Methotrexate เป็นยาที่มีการศึกษามากที่สุดเกี่ยวกับการรักษาอาการข้ออักเสบในโรคลูปัส มีการศึกษาโดย Carneiro และคณะ[63] ในปี พ.ศ.2542 เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา methotrexate ในขนาด 15 ถึง 20 มก. ต่อสัปดาห์ กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัส 41 ราย เป็นระยะเวลานาน 6 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 80 มีอาการทางข้อร่วมด้วย เมื่อสิ้นสุดการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก มีถึง 16 ราย ที่ยังคงมีอาการทางข้อ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา methotrexate มีเพียงรายเดียวที่ยังมีอาการทางข้อ และในกลุ่มที่ได้รับยา methotrexate ยังสามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลง เช่นเดียวกับในการศึกษาของ Fortin และคณะ[64] ในเวลาต่อมาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของยา methotrexate โดยสามารถลดขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้โดยไม่ปรากฏอาการทางข้ออีก การศึกษาของ Wilson และคณะ[65] ในปี พ.ศ.2537 ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา 12 ราย หลังจากได้รับยา methotrexate พบว่าอาการทางข้อดีขึ้น

ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึงสัปดาห์ที่ 8 และสามารถลดจำนวนครั้งของข้ออักเสบกำเริบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Gansauge และคณะ[66] ในปี พ.ศ.2540 ในผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 22 ราย ได้รับยา methotrexate ขนาด 15 มก. ต่อสัปดาห์ เป็นเวลานาน 6 เดือน พบว่าอาการข้ออักเสบหายสนิทถึงร้อยละ 80 นอกจากนี้คะแนน SLEDAI และค่าเฉลี่ยขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ยังลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย ผู้ป่วยทุกรายสามารถทนต่อยา methotrexate ได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยา methotrexate ในขนาดต่ำ 15 ถึง 20 มก. ต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านมาลาเรียและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

:: Mycophenolate mofetil

มีการศึกษาที่ค่อนข้างน้อยที่กล่าวถึงยา mycophenolate mofetil ในการรักษาอาการแสดงนอกไตในโรคลูปัส ในปี พ.ศ.2545 Karim และคณะ[67] ศึกษาถึงประสิทธิผลของยา mycophenolate mofetil ในการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่ดื้อต่อการรักษาจำนวน 21 ราย พบว่ายา mycophenolate mofetil ในขนาดวันละ 2 กรัม ให้ผลตอบสนองที่ดี ค่าคะแนน SLEDAI ลดลง และลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ได้กล่าวถึงเรื่องการตอบสนองอาการทางข้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งโดย Ginzler และคณะ[68] ในปี พ.ศ.2553 เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยา mycophenolate mofetil กับยา cyclophosphamide หยดทางหลอดเลือดดำเดือนละครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีไตอักเสบ จำนวน 370 ราย เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก พบว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil มีอาการข้ออักเสบดีขึ้น ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide มีอาการดีขึ้นร้อยละ 90 ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงถึง 60 มก.ต่อวัน ตั้งแต่แรก จึงทำให้อาการทางข้อดีขึ้นทั้งสองกลุ่ม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของยา mycophenolate mofetil ในการรักษาจำเพาะต่ออาการทางข้อในผู้ป่วยลูปัส

:: Azathioprine

มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของยา azathioprine ในการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคลูปัส แต่มีรายงานเพียง 2 การศึกษาในอดีตเกี่ยวกับยา azathioprine ในการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มีไตอักเสบ พบว่าได้ผลดีเช่นกัน[69-70] ดังนั้นจึงสามารถนำยา azathioprine มาใช้ในการรักษาอาการข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัสในกรณีที่ต้องการลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงระหว่างการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบรุนแรง[71-72]

:: Leflunomide

มีเพียงการศึกษาเดียวโดย Tam และคณะ[73] ในปี พ.ศ.2547 ทำในผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 12 ราย ที่มีอาการรุนแรงน้อยและปานกลาง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา leflunomide และยาหลอก เป็นระยะเวลานาน 24 สัปดาห์ พบว่าคะแนน SLEDAI ในกลุ่มที่ได้รับยา leflunomide ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แต่อย่างใด นอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิดผื่นผิวหนังกำเริบในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับยา leflunomide

- ***สารชีวภาพ (Biologic agents)***

:: Rituximab

ยา rituximab เป็นสารชีวภาพที่ออกฤทธิ์โดยการกดการสร้าง B cell (B cell depletion) มีการศึกษาของ Merrill และคณะ[74] ในปีพ.ศ. 2553 เกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา rituximab เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสพบว่าไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเวลาต่อมา Rovin และคณะ[75] ได้ทำการศึกษาที่ชื่อว่า The lupus nephitis assessment with rituximab (LUNAR) เป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา rituximab ในการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีไตอักเสบรุนแรง ซึ่งผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จากการศึกษาทั้งสองไม่ได้กล่าวถึงอาการทางข้อเลย จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 136 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยา rituximab ของ French autoimmunity and rituximab registry (French AIR registry) พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 50 ราย มีอาการทางข้อตั้งแต่ก่อนได้รับยา และได้รับการประเมินร่วมด้วย มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 52 ที่ไม่มีอาการข้ออักเสบอีกเลย และร้อยละ 20 ที่ตอบสนองเพียงบางส่วน พบว่าอาการข้ออักเสบสามารถควบคุมได้ด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์[76]

:: Belimumab

ยา belimumab เป็นสารชีวภาพที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสเป็นตัวแรก ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง B lymphocyte stimulating factor (BLyS) การศึกษา BLISS-52 และ BLISS-76 ซึ่งเป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา belimumab ในผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 867 และ 819 ราย ตามลำดับ พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[77-78] เมื่อนำข้อมูลจากทั้งสองการศึกษามารวมกันแล้วดูในส่วนของอาการทางระบบข้อ พบว่ามีความแตกต่างอย่างชัดเจนมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา belimumab โดยเกินกว่าร้อยละ 10 มีคะแนน SELENA-SLEDAI และ BILAG ที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[79] ดังนั้นยา belimumab จึงอาจจะเป็นสารชีวภาพตัวใหม่ที่สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้ออักเสบรุนแรงที่ไม่ตอบสนองหรือดื้อต่อการรักษาด้วยยาอื่นๆ

:: Abatacept

ยา abatacept เป็นสารชีวภาพที่ยับยั้งการสื่อสัญญาณของ T cell ผ่านทาง CD28-CD80/86 costimulatory molecule มีการศึกษาของ Merrill และคณะ[80] ในปี พ.ศ.2553 เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา abatacept เทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีอาการแสดงนอกไตจำนวน 175 ราย เป็นระยะเวลานาน 1 ปี โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วยในเดือนแรกขนาด 30 มก.ต่อวัน และค่อยๆลดขนาดลงเรื่อยๆ ในผู้ป่วยจำนวนนี้เกินครึ่งหนึ่งที่มีอาการข้ออักเสบด้วย ผลการศึกษาพบว่ายา abatacept ไม่ได้มีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอก เมื่อพิจารณาในกลุ่มที่มีข้ออักเสบรุนแรงร่วมด้วยโดยดูการกำเริบจากคะแนน BILAG A พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา abatacept มีร้อยละ 36.5 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบสูงถึงร้อยละ 62.5 นอกจากนี้ยังพบผลข้างเคียงรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยา abatacept ถึงร้อยละ 20 ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา abatacept

ในการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัส ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยลูปัสที่มีข้ออักเสบรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ อีกทั้งไม่สามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้ อาจจะพิจารณาเลือกใช้ได้เป็นรายๆ ไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา[58]

:: Tocilizumab

ยา tocilizumab เป็นสารชีวภาพที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งตัวรับ IL-6 (Interleukin-6 receptor) การศึกษาของ Illei และคณะ[81] ในปี พ.ศ.2553 โดยศึกษาถึงประสิทธิผลของยา tocilizumab ในผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 16 ราย เป็นระยะเวลานาน 12 สัปดาห์ พบว่ายา tocilizumab สามารถให้ผลดีในการลดข้ออักเสบ แต่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีอาการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยยา tocilizumab ไปนาน 2 เดือน

:: Anti-tumor necrotic factor alpha (anti-TNF α)

มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของยาในกลุ่มสารชีวภาพ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม anti TNF-α ในการรักษาภาวะข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคลูปัส พบว่ามีการตอบสนองที่ค่อนข้างดีมาก จากการศึกษาของ Aringer และคณะ ในปี พ.ศ.2552 ในผู้ป่วยโรคลูปัส 13 รายที่ได้รับยา infliximab เป็นระยะเวลานานกว่า 5 ปี ผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็ว[82] อย่างไรก็ตามพบว่าสารชีวภาพในกลุ่ม anti TNF-α สามารถเหนี่ยวนำการเกิดออโตแอนติบอดีประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วย แต่มีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่จะเกิดอาการแสดงของโรคลูปัส ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่แนะนำการรักษาด้วยสารชีวภาพกลุ่ม anti TNF-α ในผู้ป่วยโรคลูปัสยกเว้นในกรณีที่มีข้ออักเสบรุนแรงและมีรอยกระดูกกัดกร่อนคล้ายกับในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือเรียกว่า Rhupus ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานที่ได้รับ[58,83]

จากการที่ยังไม่มีหลักฐานเกี่ยวกับข้อมูลเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้สารชีวภาพในการรักษาข้ออักเสบในโรคลูปัส เนื่องจากยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อยมาก การรักษาส่วนใหญ่จึงเป็นความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้นอาจจำเป็นต้องพิจารณาใช้ในรายที่จำเป็นเท่านั้นโดยพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างผลดีและผลเสียในผู้ป่วยแต่ละราย[58]

3. การรักษาโดยการผ่าตัด (Surgical treatment)

ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีภาวะข้อผิดรูปไปมากจนไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ อาจจะพิจารณาเลือกการผ่าตัดเพื่อแก้ไขความผิดรูปเหล่านั้นให้ดีขึ้น เนื่องจากภาวะข้อผิดรูป Jaccoud หรือ Rhupus พบได้ไม่บ่อย ดังนั้นจึงมีรายงานน้อยมากเกี่ยวกับการผ่าตัดแก้ไขข้อผิดรูปในโรคลูปัส เนื่องจากยังไม่สามารถระบุข้อบ่งชี้ วิธีการผ่าตัดที่เหมาะสมและระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัด อีกทั้งยังขาดข้อมูลในเรื่องผลลัพธ์การรักษาในระยะยาวอีกด้วย

มีรายงานของ Dray และคณะ[84] ในปี พ.ศ.2524 ได้ทำการผ่าตัดผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 10 ราย ที่มีภาวะข้อผิดรูปของมือโดยใช้วิธีย้ายเส้นเอ็น พบอัตราความล้มเหลวสูงถึงร้อยละ 70 แต่ในรายงานของ Wood และคณะ[85] ในปี พ.ศ.2532 กลับพบว่าประสบความสำเร็จสูงถึงร้อยละ 82 แต่ในรายงานของ Wood ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีผู้ป่วยโรคลูปัสอยู่เพียงไม่กี่รายเท่านั้น Schumacher และคณะ[86] ได้รายงานผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้อผิดรูป Jaccoud ที่ได้รับการ

ผ่าตัดเชื่อมข้อในส่วนนิ้วชี้และใส่วัสดุเทียมที่ทำมาจากซิลิโคนในข้อโคนนิ้วมือนิ้วอื่นที่เหลือ ช่วยให้ข้อเหล่านี้ใช้งานได้ดีขึ้นมาก โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักล้มเหลวจากการผ่าตัดย้ายเส้นเอ็นมาก่อนทั้งสิ้น รายงานของ Evans และคณะ[87] ในปี พ.ศ.2520 ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีข้อผิดรูป Jaccoud จำนวน 3 ราย ได้รับการผ่าตัดกระดูกโคนนิ้วมือให้สั้นลง พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจไปนานหลายเดือน รายงานเกี่ยวกับการผ่าตัดผู้ป่วยที่มีข้อผิดรูป Jaccoud ที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดถึง 40 ราย โดย Alnot และคณะ[88] ในปี พ.ศ.2547 รวมผู้ป่วยโรคลูปัสอยู่ในรายงานนี้ด้วยส่วนหนึ่ง ประเภทของการผ่าตัดที่ใช้มีทั้งการผ่าตัดย้ายเส้นเอ็น หรือผ่าตัดใส่วัสดุเทียมลงไป ผลการผ่าตัดประสบความสำเร็จตั้งแต่ร้อยละ 66 ถึงร้อยละ 83

สรุป

อาการทางข้อเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลูปัสโดยสามารถพบได้ถึงร้อยละ 90 และมักจะเป็นอาการแสดงตั้งแต่ครั้งแรกที่ให้การวินิจฉัยโรคลูปัส โดยอาจจะมีตั้งแต่อาการปวดข้อ ข้อบวมอักเสบ ไปจนกระทั่งมีข้อผิดรูปโดยที่อาจจะมีหรือไม่มีรอยกระดูกกัดกร่อนก็ได้ การจำแนกภาวะข้อผิดรูปในโรคลูปัสนั้นยังไม่มีเกณฑ์การจำแนกที่ชัดเจน แต่สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ข้อผิดรูป Jaccoud, ข้อผิดรูปเพียงเล็กน้อย และ Rhupus โดยอาศัยภาพถ่ายรังสีของมือและดัชนี Jaccoud ร่วมด้วย ในปัจจุบันเทคโนโลยีทางด้านคลื่นเสียงความถี่สูงและคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าก้าวหน้าไปมากในการนำมาใช้สำหรับดูรอยกระดูกกัดกร่อน จึงอาจจะนำมาใช้เพื่อช่วยในการจำแนกประเภทของภาวะข้อผิดรูปในโรคลูปัสได้ดีขึ้น เชื่อว่าพยาธิกำเนิดของข้อผิดรูปในโรคลูปัสเกิดจากการที่เอ็นรอบข้อมีการอักเสบ และส่งผลให้มีการหลวมของเอ็นรอบข้อในระยะเวลาต่อมา กลุ่มที่มีข้อผิดรูป Jaccoud มีลักษณะจำเพาะคือมีข้อผิดรูปชัดเจนแต่ไม่พบรอยกระดูกกัดกร่อนจากภาพถ่ายรังสี แต่ใน Rhupus ซึ่งสามารถพบรอยกระดูกกัดกร่อนได้คล้ายกับที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในปัจจุบันก็ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่าแท้จริงแล้วเป็นข้อผิดรูปในโรคลูปัสจริงๆ หรือเป็นกลุ่มอาการร่วมที่พบทั้งโรคลูปัสและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือเป็นทั้งสองโรค ทั้งนี้การดูการดำเนินโรคตั้งแต่ระยะแรก อาการแสดงในระบบอื่นๆ ออโตแอนติบอดีต่างๆ รวมไปถึงภาพถ่ายทางรังสีจะช่วยในการบอกว่าผู้ป่วยน่าจะเป็นโรคใด ส่วนการรักษาข้ออักเสบในโรคลูปัสนั้นปัจจุบันยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย การรักษาส่วนใหญ่ก็จะเป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตียรอยด์และยาต้านมาลาเรีย หรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดต่ำ สามารถใช้รักษาอาการข้ออักเสบในโรคลูปัสได้ผลดี ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาก็พิจารณาใช้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ได้แก่ ยา methotrexate และ azathioprine ส่วนยาในกลุ่มสารชีวภาพนั้นยังมีที่ใช้น้อยมาก การรักษาโดยการผ่าตัดยังมีข้อมูลในโรคลูปัสค่อนข้างน้อยเช่นกัน ส่วนใหญ่มักจะไม่ค่อยได้ผลและมีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725.
2. Slocumb CS. Arthralgia and arthritis of lupus erythematosus. Proc Staff Med Mayo Clinic 1940;15:683-6.

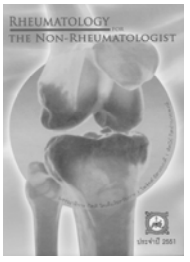
3. Haserick JR. Modern concepts of systemic lupus erythematosus. A review of 126 cases. J Chron Dis 1995:317-34.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-77.
5. Fernández A, Quintana G, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhupus. Clin Rheumatol 2004;23:523-6.
6. Fernández A, Quintana G, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhupus. Clin Rheumatol 2006;25:164-7.
7. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. JAMA 1964;190:104-11.
8. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, et al. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1990;17:777-84.
9. Vugt van RM, Derksen RH, Kater L, et al. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1998;57:540-544
10. Bywaters EGL. Jaccoud's syndrome. Clin Rheum Dis 1975;1:125-48.
11. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al. Jaccoud's Arthropathy in Systemic Lupus Erythematosus Differentiation of Deforming and Erosive Patterns by Magnetic Resonance Imaging. Arthritis Rheum 2003;48:157-65.
12. Pepys MB, Lanham JG, de Beer FC. C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. Clin Rheum Dis 1982;8:91-103.
13. Alarcon-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1988;15:65-9.
14. Villaumey J, Arlet J, Avouac B. Diagnostic criteria and new etiologic events in the arthropathy of Jaccoud: a report of 10 cases. Clin Rheum Press 1986;4:156-75.
15. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? Ann Rheum Dis 1992;51:358-61.
16. Caznoch CJ, Esmanhotto L, Silva MB, et al. Pattern of joint involvement in patients with systemic lupus erythematosus and its association with rheumatoid factor and hypermobility. Rev Bras Rheum 2006;46:261-5.
17. Santiago MB, Galvao V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. Medicine 2008;87:37-44.
18. Santiago MB. Jaccoud's arthropathy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25:715-25.
19. Molina JF, Molina J, Gutierrez S, et al. Deforming arthropathy of the hands (Jaccoud's) in systemic lupus erythematosus (SLE). An independent subset of SLE?. Arthritis Rheum 1995;38:S347.
20. Cruickshank B. Lesions of joint and tendon sheaths in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1959;18:111-9.
21. Kramer L, Ruderman JE, Dubois EL, et al. Deforming nonerosive arthritis of the hands in chronic systemic lupus erythematosus(SLE). Arthritis Rheum 1970;13:329–30.
22. Esdaile JM, Danoff D, Rosenthall L, et al. Deforming arthritis in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1981;40:124-6.
23. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La.Lupus 1994;3:419-22.
24. Takeishi M, Mimori A, Suzuki T. Clinical and immunological features of systemic lupus erythematosus complicated by Jaccoud's arthropathy. Mod Rheum 2001;11:47-51.
25. Rodnan G, Yunis EJ, Totten RS. Experience with punch biopsy of synovium in the study of joint disease. Ann Intern Med 1960;53:319-31.
26. Siebold J, Wechsler LR, Cammarata RJ. LE cells in intermittent hydrarthrosis. Arthritis Rheum 1989;23:958.
27. Schur PH. Systemic lupus erythematosus. In: Beeson PB, McDermott W, editors. Cecil-loeb textbook of medicine. 13th ed. Philadelphia:WB Saunders;1971:821.
28. Simon JA, Seeded J, Cabiedes J, et al. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. Lupus 2002;11:287-92.
29. Sundarmurthy SA, Karsevar MP, Vollenhoven RV. Influence of hormonal events on disease expression in patients with the combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 1999;5:9-16.
30. Mawson AR. Are rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus inversely related disease?. Med Hypotheses 1985;18:377-86.
31. Aptekar RG, Lawless OJ, Decker JL. Deforming non-erosive arthritis of the hand in systemic lupus erythematosus. Clin Orthop Relat Res 1974;100:120-4.
32. Richter Cohen M, Steiner G, Smolen JS, et al. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analysis of a distinct clinical and serological subset. Br J Rheumatol 1998;37:421-4.
33. Martinez JB, Valero JS, Bautista AJ, et al. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2007;25:47-53.
34. Wright S, Filippusi E, Grassi W, et al. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. Lupus 2006;15:501-6.
35. Boutry N, Hachulla E, Flipo RM, et al. MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. Radiology 2005;236:593-600.
36. Pipili C, Sfritzeri, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. Eur J Intern Med 2008;19:482-7.

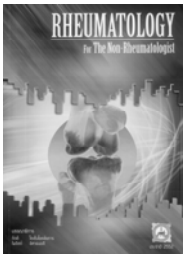
37. Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens GA, et al. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:67-8.
38. Amezcau-Gyerra L, Springall R, Marquez-Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupus': a cross-sectional study. Arthritis Res Ther 2006;8:144.
39. Elisabeth MA, Aubrey L. Lupus arthritis-do we have a clinically useful classification?. Rheumatology 2012;51:771-9.
40. Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL, et al. Radiographic findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus. Radiology 1978;126:313-7.
41. Pastershank SP, Resnick D. 'Hook' erosions in Jaccoud's arthropathy. J Can Assoc Radiol 1980;31:174-5.
42. Ostendorf B, Peters R, Dann P, et al. Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;44:2492–502.
43. Demirkaya E, Ozcakar L, Turker T, et al. Musculoskeletal sonography in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2009;61:58-60.
44. Iagnocco A, Ossandon A, Coari G, et al. Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. Clin Exp Rheumatol 2004;22:621-4.
45. Delle Sedie A, Riente L, Scire CA, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIV. Sonographic evaluation of wrist and hand joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2009;27:897-901.
46. Sa Ribeiro D, Galváo V, Luiz Fernandes J, et al. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. Joint Bone Spine 2010;77:241-5.
47. Gabay C, Roux-Lombard P, de Moerloose P, et al. Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1993;20:815-21.
48. Galváo V, Atta AM, Sousa Atta ML, et al. Profile of autoantibodies in Jaccoud's arthropathy. Joint Bone Spine 2009;76:356-60.
49. Isenberg DA, Steiner G, Smolen JS. Clinical utility and serological connections of anti-RA33 antibodies in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1994;21:1260-3.
50. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007;146:797-808.
51. Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008;35:77-83.
52. Damian-Abrego GN, Cabiedes J, Cabral AR. Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. Lupus 2008;17:300-4.
53. Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, et al. The detecting and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2009;18:713-7.
54. Kakumanu P, Sobel ES, Narain S, et al. Citrulline dependence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus as a marker of deforming/erosive arthritis. J Rheumatol 2009;36:2682-90.
55. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the manangement of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007; 66:34-45.
56. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis 2008;67:195-205.
57. Grossman JM. Lupus arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009;23:495-506.
58. Mathieu A, Xavier P. How to treat refractory arthritis in lupus?. Joint Bone spine 2012. [Epub ahead of print].
59. Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1994;21:1457-62.
60. Meinão IM, Sato EI, Andrade LE, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus 1996;5:237-41.
61. Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Piette JC, et al. Why all systemic lupus erythematosus patients should be given hydroxychloroquine treatment? Joint Bone Spine 2010;77:4-5.
62. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54:3623-32.
63. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999;26:1275-9.
64. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2008;59:1796-804.
65. Wilson K, Abeles M. A 2-year, open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1994;21:1674-7.
66. Gansauge S, Breitbart A, Rinaldi N, et al. Methotrexate in patients with moderate systemic lupus erythematosus (exclusion of renal and central nervous system disease). Ann Rheum Dis 1997;56:382-5.
67. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatology 2002;41:876-82.

68. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. Arthritis Rheum 2010;62:211-21.
69. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. Kidney Int 2006;70:732-42.
70. Contreras G, Tozman E, Nahar N, et al. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. Lupus 2005;14:S33-8.
71. Sztejnbok M, Stewart A, Diamond H, et al. Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. A controlled study. Arthritis Rheum 1971;14:639-45.
72. Ginzler E, Sharon E, Diamond H, et al. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1975;18: 27-34.
73. Tam LS, Li EK, Wong CK, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13:601-4.
74. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum 2010;62:222-33.
75. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. for the LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study. Arthritis Rheum 2012. [Epub ahead of print]
76. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. Arthritis Rheum 2010;62: 2458-66.
77. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:721-31.
78. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. for the BLISS-76 Study Group. A phase III, ran-domized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2011;63:3918-30.
79. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Belimumab, a BLyS-specific inhibitor, reduced disease activity across multiple organ domains: combined efficacy results from the phase 3 BLISS-52 and -76 studies (abstract). Arthritis Rheum 2010;62:S607-8.
80. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2010;62: 3077-87.
81. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. Arthritis Rheum 2010;62:542-52.
82. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. Rheumatology 2009;48:1451-4.
83. Jakez-Ocampo J, Paulìn-Vera CM, Llorente L. Arthritis mutilans in a patient with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2010;77:374-5.
84. Dray GJ, Millender LH, Nalebuff EA, et al. The surgical treatment of hand deformities in systemic lupus erythematosis. J Hand Surg 1981;6:339-45.
85. Wood VE, Ichtertz DR, Yahiku H. Soft tissue metacarpophalangeal reconstruction for treatment of rheumatoid hand deformity. J Hand Surg 1989;14:163-74.
86. Schumacher HR, Zweiman B, Bora Jr FW. Corrective surgery for the deforming hand arthropathy of systemic lupus erythematosus. Clin Orthop Relat Res 1976;117:292-5.
87. Evans JA, Hastings DE, Urowitz MB. The fixed lupus hand deformity and its surgical correction. J Rheumatol 1977;4:170-5.
88. Alnot JY, Liverneaux P, Welby F. Jaccoud's arthropathy. Surgical results of 41 hands. Chir Main 2004;23:229-36.

ฟื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม
ประจำปี 2555
ราคา 250.00 บาท

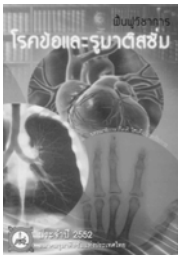
Rheumatology for the Non-Rheumatologist
ประจำปี 2554
ราคา 350.00 บาท

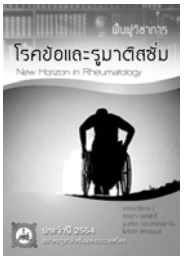




Rheumatology for the Non-Rheumatologist
ประจำปี 2550 - 2552
ราคาเล่มละ 300.00 บาท

ฟื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม
ประจำปี 2552, 2554
ราคาเล่มละ 150.00 บาท





ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หนา 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกี่

1 ชุด มี 2 เล่ม (เล่ม 1 และ 2) ราคาชุดละ 900.00 บาท

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน
พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริคสูง โรคลูปัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ

เล่ม 2 เกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยในระบบข้อและกล้ามเนื้อ โรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอ๊คทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรู มาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

- ธนาณัติ สั่งจ่าย สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ป.ณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311
- โอนเงิน บัญชีธนาคารอาคารสงเคราะห์ สำนักงานใหญ่ เลขที่บัญชี 001-13-013887-3
  ชื่อบัญชี สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (ตั้งแต่ 1,000.00 บาทขึ้นไป)

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายแพทย์
นายแพทย์โชคชัย กิตติญาณปัญญา	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายประชาชนและสารสนเทศ
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	เลขาธิการ
แพทย์หญิงศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล	ผู้ช่วยเลขาธิการ
นายแพทย์พุทธิรัต ลิ่วเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุดม วิศิษฏสุนทร
พลโทรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรฑิตา ชัยอำนวย
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฐิตเวทย์ ตุมราศวิน
ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานุวงศ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร

คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ	นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานุวงศ์	อนุกรรมการ	นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงพรฑิตา ชัยอำนวย	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี	อนุกรรมการ	นายแพทย์ฐิตเวทย์ ตุมราศวิน	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร	อนุกรรมการ	นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พรชัย เดชานุวงษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อนุกรรมการ		
นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการและเลขานุการ		