



## บทความฟื้นฟูวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

### วิตามินดีกับโรคไตเรื้อรัง: หลักการรักษา และการประยุกต์ใช้

### Vitamin D and chronic kidney disease: Principle of treatment and applications

วงศ์กร พรหมเคน<sup>1</sup>, ดาราพร รุ่งพราย<sup>2</sup>

<sup>1</sup>วิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย สภาเภสัชกรรม กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว สระแก้ว

<sup>2</sup>ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

\*ติดต่อผู้พิมพ์: rungprai\_d@su.ac.th

Wongsakorn Promken<sup>1</sup>, Daraporn Rungprai<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The College of Pharmacotherapy of Thailand, Pharmacy Council, Department of Pharmacy, Sakaeo Crown Prince Hospital, Sakaeo

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom

\*Corresponding author: rungprai\_d@su.ac.th

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงกระบวนการสังเคราะห์ การเปลี่ยนแปลง และกลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินดีในร่างกายมนุษย์
2. เพื่อให้ทราบถึงบทบาท และความสำคัญของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
3. เพื่อให้ทราบถึงความผิดปกติที่เกิดจากภาวะขาดวิตามินดี และแนวทางการรักษาด้วยวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

#### บทคัดย่อ

วิตามินดีเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก รวมถึงการทำงานของกล้ามเนื้อ มนุษย์ได้รับวิตามินดีจากการรับประทานอาหาร และการสังเคราะห์วิตามินดีบริเวณผิวหนัง วิตามินดีในรูปไม่ออกฤทธิ์ต้องผ่านกระบวนการไฮดรอกซิเลชัน 2 ครั้งที่ตับและไต จึงเปลี่ยนเป็นวิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ได้ ภาวะขาดวิตามินดีเป็นปัญหา

สุขภาพสำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก และมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ปัจจุบันการรักษาภาวะขาดวิตามินดี และความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย คือ การใช้วิตามินดี และยาที่มีคุณสมบัติคล้ายวิตามินดี ผลิตภัณฑ์วิตามินดีที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ เออร์โกแคลซิเฟอรอล แอลฟาแคลซิโดล และแคลซิไทรออล

**คำสำคัญ:** วิตามินดี, โรคไตเรื้อรัง, ภาวะขาดวิตามินดี, ความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูก

### Abstract

Vitamin D is a hormone that plays an important role in the regulation of mineral and bone homeostasis, and also in the functioning of muscles. Humans obtain vitamin D from food and from vitamin D synthesis in the skin. Inactive vitamin D requires 2 hydroxylation processes to take place, in the liver and the kidneys, in order for it to be converted into its active form. Hypovitaminosis D is a major problem among chronic kidney disease patients, leading to mineral and bone disorders and an increased mortality rate amongst this group of patients. Currently, the treatment for hypovitaminosis D and mineral and bone disorders amongst chronic kidney disease patients in Thailand are vitamin D and vitamin D analogs. Vitamin D products that are available in Thailand include ergocalciferol, alfacalcidol and calcitriol.

**Keywords:** vitamin D, chronic kidney disease, hypovitaminosis D, mineral and bone disorder

### บทนำ

วิตามินดีเป็นฮอร์โมนสำคัญ ซึ่งทำหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก รวมถึงการทำงานของกล้ามเนื้อ การศึกษาทางระบาดวิทยาหลายการศึกษาพบว่าภาวะขาดวิตามินดี (hypovitaminosis D) ในกลุ่มประชากรทั่วไป มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของกระดูก โดยทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงขึ้น การสร้างและสลายกระดูกจึงเสียสมดุล ในลักษณะที่มีกระบวนการ bone resorption มากกว่า bone mineralization เรียกว่าภาวะ high bone turnover ซึ่งจะเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะกระดูกพรุน และกระดูกหักได้ง่าย นอกจากนี้ภาวะขาดวิตามินดียังสัมพันธ์กับการเกิดโรคเรื้อรังอื่นๆ ได้อีกด้วย เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง (autoimmune disease) โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ โรคมะเร็งเต้านม โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น<sup>1-3</sup> ภาวะขาดวิตามินดีเป็นปัญหาสุขภาพสำคัญของประชากรโลก รวมถึงประเทศไทย โดยพบความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสูงกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก

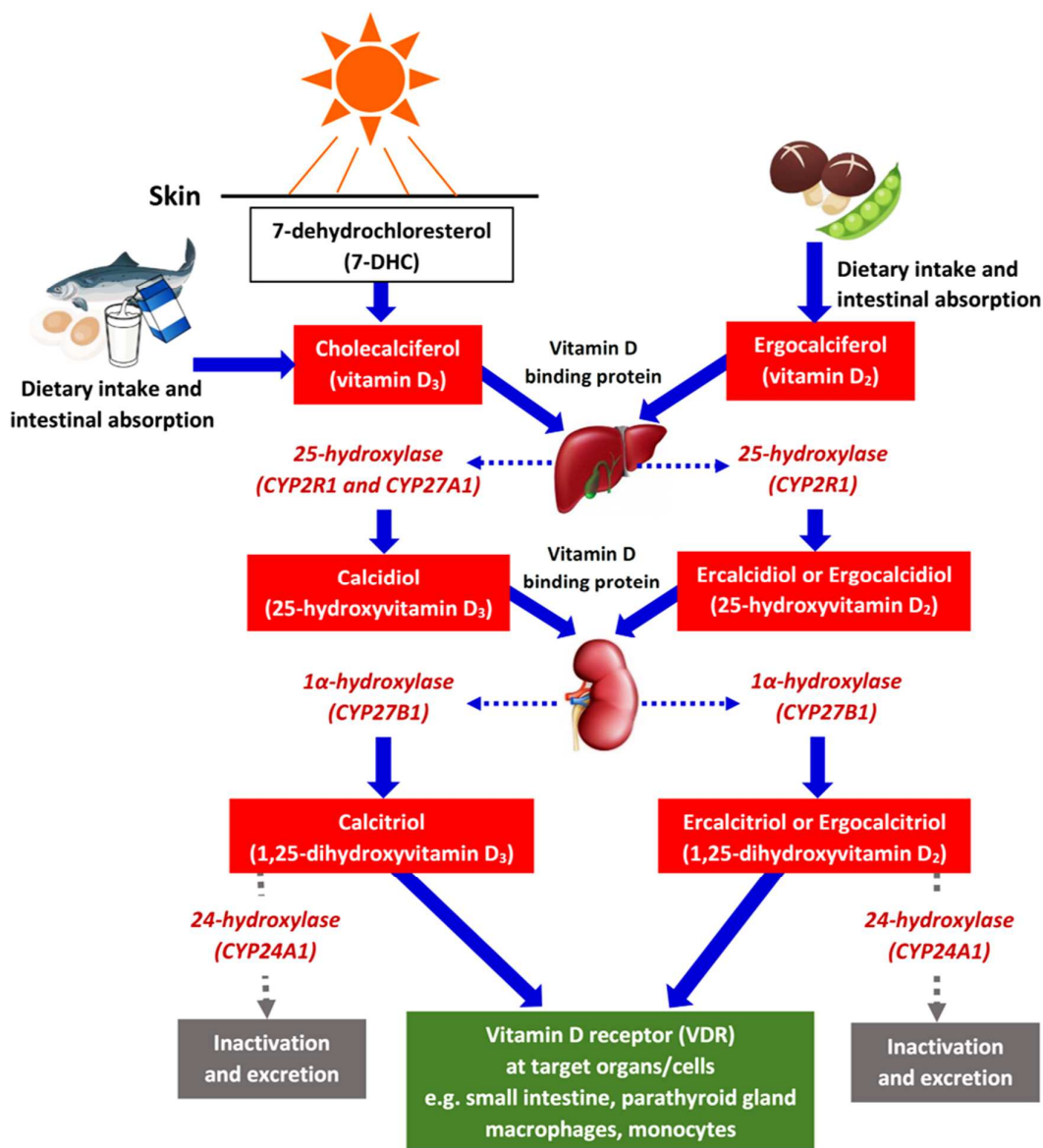
เช่น ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism, SHPT) เป็นต้น ซึ่งมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ ปัจจุบันวิตามินดี และยาที่มีคุณสมบัติคล้ายวิตามินดี (vitamin D analogs) มีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะขาดวิตามินดี และความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกดังกล่าวข้างต้น เนื้อหาในบทความนี้จึงมุ่งเน้นการให้ความรู้ความเข้าใจพื้นฐานเกี่ยวกับกระบวนการสังเคราะห์ การเปลี่ยนแปลง และกลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินดีในร่างกายมนุษย์ รวมถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากการขาดวิตามินดี และแนวทางการรักษาทั้งในกลุ่มประชากรทั่วไป และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในการประยุกต์ใช้ความรู้ดังกล่าวในการรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดความปลอดภัย

### กระบวนการสังเคราะห์ และการเปลี่ยนแปลงของวิตามินดีในร่างกายมนุษย์

วิตามินดี แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ วิตามินดี 2 หรือ ergocalciferol และวิตามินดี 3 หรือ cholecalciferol วิตามินดีทั้งสองชนิดนี้มีกระบวนการสร้างและแหล่งที่มาแตกต่างกัน โดยวิตามินดี 2 นั้นสังเคราะห์ขึ้นจากสาร ergosterol ซึ่งพบได้ในยีสต์ เห็ดหอม และพืช มนุษย์ได้รับวิตามินดี 2 จากการรับประทานอาหารที่เป็นแหล่งของวิตามินดี 2 เป็นหลัก ส่วนวิตามินดี 3 นั้นสังเคราะห์ขึ้นบริเวณผิวหนังของมนุษย์เมื่อสัมผัสแสงแดดที่มีรังสีอัลตราไวโอเลต-บี โดยเกิดการเปลี่ยนสาร 7-dehydrocholesterol (7-DHC) ซึ่งพบในชั้นใต้ผิวหนังให้เป็นวิตามินดี 3 หรือได้จากการรับประทานอาหารที่มาจากสัตว์ ได้แก่ ไข่แดง นม เนย น้ำมันตับปลา และปลาที่มีไขมันสูง เช่น ปลาแซลมอน ปลาซาร์ดีน ปลาทูน่า เป็นต้น โดยร้อยละ 80 ของวิตามินดีในร่างกายของมนุษย์ได้จากการสังเคราะห์บริเวณผิวหนัง ส่วนอีกร้อยละ 20 นั้นได้มาจากการรับประทานอาหารจากพืช หรือสัตว์ หรือการรับประทานวิตามินดีเสริม<sup>4, 5</sup>

วิตามินดี 2 และวิตามินดี 3 ที่ร่างกายได้รับทั้งจากอาหาร และการสร้างขึ้นบริเวณผิวหนังจะเก็บสะสมในเซลล์ไขมันในรูปไม่ออกฤทธิ์ (inactive form) วิตามินดีทั้งสองชนิดจะอยู่ในรูปออกฤทธิ์ (active form) ได้จะต้องผ่านกระบวนการ hydroxylation 2 ครั้งที่ตับ และไตตามลำดับ โดยเมื่อเซลล์ไขมันปลดปล่อยวิตามินดีเข้าสู่กระแสเลือด วิตามินดีจะเข้าจับกับโปรตีนชื่อ vitamin D binding protein (VDBP) ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งวิตามินดีไปยังตับ จากนั้นจะเกิดกระบวนการ 25-hydroxylation โดยเอนไซม์ 25-hydroxylase หรือ cytochrome P450 mixed-function oxidases (CYPs) ชนิด CYP2R1 และ CYP27A1 ที่สร้างจากเซลล์ตับ จะเปลี่ยนวิตามินดี 2 และวิตามินดี 3 ให้เป็นเออร์แคลซีไดออล (ercalcidiol) หรือเออร์โกแคลซีไดออล (ergocalcidiol) หรือ 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> [25(OH)D<sub>2</sub>] และแคลซีไดออล (calcidiol) หรือ 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] ตามลำดับ เมื่อผ่านกระบวนการ 25-hydroxylation ที่ตับแล้ว 25(OH)D<sub>2</sub> และ 25(OH)D<sub>3</sub> จะจับกับ vitamin D binding protein อีกครั้ง และขนส่งต่อไป

ยังท่อหน่วยไต (renal tubular lumen) เพื่อเข้าสู่กระบวนการ  $1\alpha$ -hydroxylation โดยเอ็นไซม์  $1\alpha$ -hydroxylase หรือ CYP27B1 จากเซลล์ของท่อหน่วยไตส่วนต้น (proximal tubule cell) จะทำหน้าที่เติมหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group, -OH) ในโครงสร้างตำแหน่งที่ 1 ของ  $25(\text{OH})\text{D}_2$  และ  $25(\text{OH})\text{D}_3$  และเปลี่ยนวิตามินดีทั้งสองชนิดให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์ ได้แก่ ercalcitriol หรือ ergocalcitril หรือ 1,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_2$  [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ ] และ calcitriol หรือ 1,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] ตามลำดับ<sup>2, 4, 6</sup> และแม้ว่าไตจะเป็นอวัยวะหลักในการสร้างเอ็นไซม์  $1\alpha$ -hydroxylase เพื่อเปลี่ยนวิตามินดีในรูปไม่ออกฤทธิ์ให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์ แต่ยังคงพบว่าเซลล์เยื่อบุ (epithelial cell) ของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น ผิวหนัง ลำไส้เล็ก ปอด ต่อมลูกหมาก เซลล์กระดูก เป็นต้น ก็สามารถสร้างเอ็นไซม์  $1\alpha$ -hydroxylase ได้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามกระบวนการ  $1\alpha$ -hydroxylation ที่เกิดขึ้นนอกไต (extrarenal) นั้นสามารถสร้างวิตามินดีรูปออกฤทธิ์ได้เพียงเล็กน้อย<sup>6</sup> เมื่อวิตามินดี 2 และวิตามินดี 3 ในรูปออกฤทธิ์จับกับตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor, VDR) ที่เซลล์ เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด macrophage และ monocyte ลำไส้เล็ก ต่อมพาราไทรอยด์ เป็นต้น จะเกิดผลตอบสนองทางชีวภาพได้ อย่างไรก็ตามกระบวนการ 24-hydroxylation โดยเอ็นไซม์ 24-hydroxylase หรือ CYP24A1 จะทำหน้าที่สลาย  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  และ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ให้อยู่ในรูป calcitronic acid ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ และสามารถละลายน้ำได้ จากนั้นจึงกำจัดออกจากร่างกายทางน้ำดี<sup>2, 6</sup> โดยกระบวนการสังเคราะห์ และการเปลี่ยนแปลงของวิตามินดีในร่างกายมนุษย์ แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 กระบวนการสังเคราะห์ และการเปลี่ยนแปลงของวิตามินดีในร่างกายมนุษย์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 2, 4, 5 และ 6)

จากรูปที่ 1 จะเห็นได้ว่าวิตามินดี 2 และวิตามินดี 3 นั้นมีกระบวนการสังเคราะห์ การเปลี่ยนแปลง ตลอดจนกลไกการออกฤทธิ์ และการให้ผลทางชีวภาพที่เหมือนกัน ในทางปฏิบัติ จึงมักเรียกรวมกันว่า วิตามินดี, 25(OH)D หรือ 1,25(OH)<sub>2</sub>D โดยไม่ได้มีการเจาะจงชนิด อย่างไรก็ตามหากร่างกายได้รับวิตามินดีจากอาหาร หรือได้รับแสงแดดไม่เพียงพอ หรือมีการทำงานของตับ หรือไตบกพร่อง แม้เพียงอวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง หรือทั้งสองอวัยวะร่วมกัน

ร่างกายจะไม่สามารถสร้างวิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ หรือ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ได้อย่างเพียงพอ จึงอาจทำให้เกิดความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก รวมถึงการทำงานของกล้ามเนื้อได้

### ภาวะขาดวิตามินดี และการรักษา

การวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินดีนั้น ใช้การพิจารณาระดับของ 25-hydroxyvitamin D หรือ 25(OH)D ในเลือด ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญในกระบวนการตรวจวิเคราะห์ปริมาณวิตามินดีในร่างกาย โดยภาวะขาดวิตามินดีในประชากรทั่วไป สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ระดับ ดังนี้<sup>7</sup>

1. Vitamin D insufficiency คือ ภาวะขาดวิตามินดีที่ผู้ป่วยมีระดับ 25(OH)D ในเลือด อยู่ระหว่าง 21 – 29 ng/mL

2. Vitamin D deficiency คือ ภาวะขาดวิตามินดีที่ผู้ป่วยมีระดับ 25(OH)D ในเลือดต่ำกว่า 20 ng/mL

ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีควรได้รับการรักษาด้วยการให้วิตามินดีเสริมเพื่อลดโอกาสการเกิดความผิดปกติของกระดูก และกล้ามเนื้อ รวมถึงการเกิดโรคเรื้อรังต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น โดยเป้าหมายของระดับ 25(OH)D ในเลือดที่แนะนำ คือ 30 – 100 ng/mL สำหรับขนาดของวิตามินดีที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับระดับของการขาดวิตามินดี โดยแนวทางการรักษาภาวะขาดวิตามินดีในประชากรทั่วไปของ Endocrine Society Clinical Practice Guideline ปี ค.ศ. 2011 ได้แนะนำให้ผู้ใหญ่ที่มีภาวะ vitamin D deficiency ควรได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี 2 หรือวิตามินดี 3 ในขนาด 50,000 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ หรือสามารถให้วิตามินดี 2 หรือวิตามินดี 3 ในขนาด 6,000 IU ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง จนกระทั่งมีระดับ 25(OH)D ในเลือดมากกว่า 30 ng/mL จากนั้นจึงให้วิตามินดีแบบ maintenance dose ในขนาด 1,500 – 2,000 IU ต่อวัน<sup>7</sup> อย่างไรก็ตามชนิดและรูปแบบของวิตามินดีที่มีใช้ในประเศไทยนั้นมีจำกัด โดยวิตามินดีในรูปไม่ออกฤทธิ์ (native vitamin D หรือ inactive form) ซึ่งใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีนั้น<sup>7</sup> ในประเทศไทยมีเพียงยา ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) ขนาด 20,000 IU เท่านั้น (ยา cholecalciferol หรือ vitamin D<sub>3</sub> นั้น มีใช้ในต่างประเทศ) ดังนั้นหากนำแนวทางการรักษาข้างต้นมาประยุกต์ใช้ในประเทศไทย สามารถให้ยา ergocalciferol ในขนาด 40,000 – 60,000 IU ต่อสัปดาห์ โดยอาจบริหารยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือแบ่งให้สัปดาห์ละ 2 – 3 ครั้งก็ได้<sup>7</sup> จนกระทั่งเมื่อผู้ป่วยมีระดับ 25(OH)D ในเลือดมากกว่า 30 ng/mL แล้ว จึงพิจารณาให้ยา ergocalciferol แบบ maintenance dose ในขนาด 20,000 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้ง

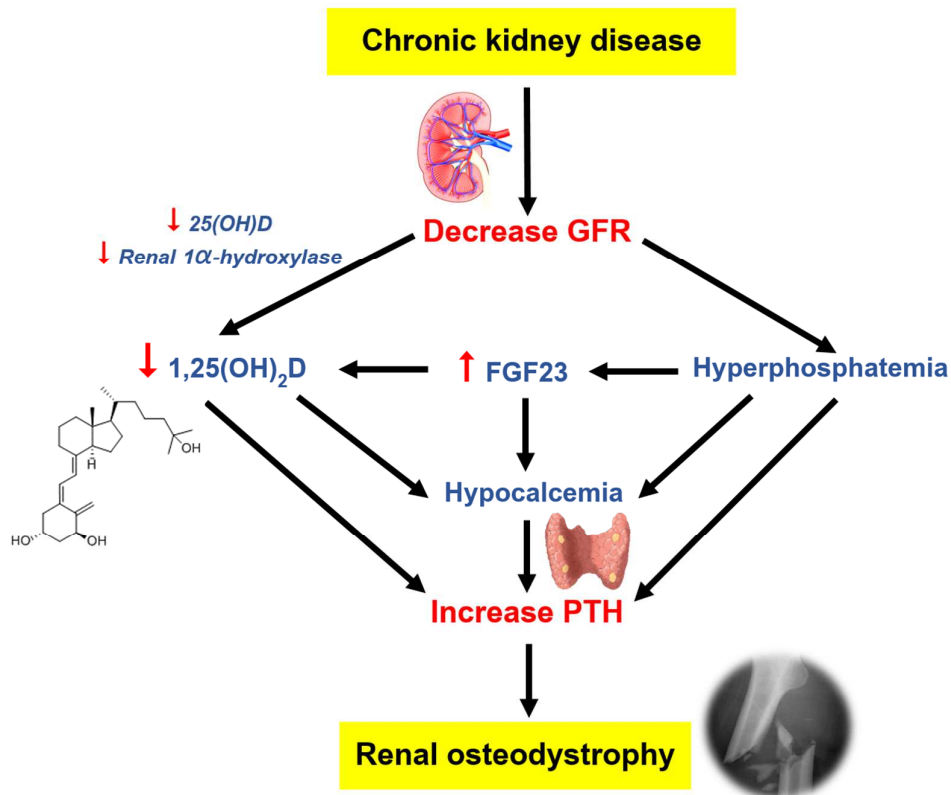
### ภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เป็นกลุ่มประชากรที่พบความชุกของภาวะขาดวิตามินดีได้มากกว่าประชากรทั่วไป โดยจะเริ่มพบระดับ 25(OH)D ในเลือดลดลงต่ำลง เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่โรคไตเรื้อรัง

ระยะที่ 2 อย่างไรก็ตามสามารถพบภาวะขาดวิตามินดีได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกระยะ<sup>3, 4, 9</sup> จากการศึกษาของ บัญชา สติระพจน์ และคณะ<sup>10</sup> ซึ่งทำการศึกษาความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทย จำนวน 2,895 ราย พบว่าความชุกของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a, 3b, 4 และ 5 คิดเป็นร้อยละ 66.6 ร้อยละ 70.9 ร้อยละ 74.6 และร้อยละ 84.7 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง แนวนอนของภาวะขาดวิตามินดีจะเพิ่มสูงขึ้น โดยสาเหตุของภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ได้แก่<sup>9, 11</sup>

1. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่ โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มักจะมีการสัมผัสแสงแดดน้อยลง ทำให้การสังเคราะห์วิตามินดี 3 บริเวณผิวหนังเกิดขึ้นได้น้อยลงเช่นกัน
2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักจะรับประทานอาหารได้น้อย เนื่องจากมีความอยากอาหารลดลง หรือมีความจำเป็นในการจำกัดอาหารที่มีปริมาณโปรตีน และฟอสเฟตสูง เช่น ไข่แดง ธัญพืช เนื้อสัตว์ นม และผลิตภัณฑ์จากนม จึงทำให้ได้รับวิตามินดีจากอาหารลดลง
3. ภาวะยูรีเมีย (uremia) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทำให้ทางเดินอาหารสามารถดูดซึมวิตามินดีเข้าสู่กระแสเลือดได้ลดลง
4. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (proteinuria) จะมีการสูญเสีย vitamin D binding protein ออกจากร่างกายทางปัสสาวะได้ ทำให้มี vitamin D binding protein ทำหน้าที่ขนส่งวิตามินดีเข้าสู่กระบวนการ hydroxylation ได้ลดลง
5. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง จะมีการสูญเสียทั้ง vitamin D binding protein และ 25(OH)D ออกมากับน้ำยาล้างไตที่ปล่อยออกจากช่องท้อง ทำให้ระดับ 25(OH)D ในเลือดลดต่ำลงได้

นอกจากนี้การทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ยังส่งผลให้มีปริมาณเอ็นไซม์ 1 $\alpha$ -hydroxylase ลดลง ดังนั้นกระบวนการเปลี่ยนวิตามินดีในรูป 25(OH)D ไปเป็น 1,25(OH)<sub>2</sub>D จึงเกิดขึ้นได้น้อยลง ทำให้การดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้เล็กเข้าสู่กระแสเลือดลดลง ร่วมกับระดับของฟอสเฟตในเลือดที่สูงขึ้น จึงกระตุ้นให้เกิดการหลั่งของ fibroblast growth factor 23 (FGF23) และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ออกมามากกว่าปกติ เกิดเป็น secondary hyperparathyroidism ซึ่งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่มีระดับสูงติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน จะส่งผลให้เกิดการสลายของแคลเซียมออกจากกระดูกอย่างต่อเนื่อง เป็นสาเหตุของความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (renal osteodystrophy) ชนิด high bone turnover ที่เรียกว่า osteitis fibrosa cystica ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดกระดูกและข้อ อาจมีการสร้างกระดูกที่ผิดปกติ และแตกหักได้ง่าย ผลกระทบของโรคไตเรื้อรังต่อการสร้าง 1,25(OH)<sub>2</sub>D และการควบคุมสมดุลแร่ธาตุและกระดูก<sup>12,13</sup> แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ผลกระทบของโรคไตเรื้อรังต่อการสร้าง 1,25(OH)<sub>2</sub>D และการควบคุมสมดุลแร่ธาตุและกระดูก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 12)

### การรักษาด้วยวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกระยะสามารถเกิดภาวะขาดวิตามินดีได้ ทั้งวิตามินดีในรูปไม่ออกฤทธิ์ คือ 25(OH)D และวิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ คือ 1,25(OH)<sub>2</sub>D โดยจากการศึกษาของ Ishimura และคณะ<sup>14</sup> พบว่าการทำงานของเอนไซม์ 1α-hydroxylase ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารตั้งต้น หากผู้ป่วยมีระดับ 25(OH)D ในเลือดสูง วิตามินดีในรูป 25(OH)D ก็จะสามารถเปลี่ยนเป็น 1,25(OH)<sub>2</sub>D ได้มากเช่นกัน ดังนั้นการให้วิตามินดีในรูปของ native vitamin D ได้แก่ ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) หรือ cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) เสริม ก็จะช่วยแก้ไขภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ อย่างไรก็ตามบทบาทของ native vitamin D ในการป้องกันโรคเรื้อรัง หรือความผิดปกติอื่น ๆ ที่นอกเหนือจากความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก (non-bone disease indications) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้น จากการศึกษาระยะสั้นของ Ravani และคณะ<sup>15</sup> ในปี ค.ศ. 2009 พบว่าระดับ 25(OH)D ในเลือดที่ต่ำลงมีความสัมพันธ์กับการดำเนินไปของโรคไตที่แย่ลง หน้าที่การทำงานของไตที่ลดลง และอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม



จากหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับข้อบ่งชี้อื่น ๆ ของ native vitamin D ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง native vitamin D จึงใช้สำหรับการรักษาความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก (bone disease indications) เป็นหลัก<sup>4, 15</sup> โดยแนวทางการรักษาความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease–mineral and bone disorder, CKD-MBD) ปี ค.ศ. 2017 ขององค์กร Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ได้แนะนำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3a จนถึงระยะที่ 5 รวมถึงผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือการล้างไตทางช่องท้อง ควรได้รับการตรวจวัดระดับ 25(OH)D ในเลือด และหากพบว่าผู้ป่วยรายใดมีภาวะขาดวิตามินดี ควรให้การรักษาด้วยแนวทางเดียวกันกับการรักษาภาวะขาดวิตามินดีในประชากรทั่วไป<sup>16</sup>

สำหรับการใช้วิตามินดีในการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี secondary hyperparathyroidism ร่วมด้วย แนวทางการรักษาความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี ค.ศ. 2017 ขององค์กร KDIGO ได้ให้คำแนะนำในการรักษา โดยแบ่งเป็น 2 กรณี ดังนี้<sup>16-18</sup>

1. การใช้วิตามินดีเพื่อรักษา secondary hyperparathyroidism สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a ถึงระยะที่ 5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือการล้างไตทางช่องท้อง (CKD G3a – G5ND) โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้ที่มีระดับ intact parathyroid hormone (iPTH) สูงกว่า upper normal limit (UNL) (normal limit คือ 10 – 65 pg/mL, UNL คือ 65 pg/mL) ควรได้รับการประเมินว่ามีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ หรือภาวะขาดวิตามินดีหรือไม่ หากผู้ป่วยมีภาวะดังกล่าว ควรได้รับการรักษา ดังนี้

1.1. ควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในช่วงปกติ คือ 2.5 – 4.5 mg/dL โดยจำกัดการบริโภคอาหารที่มีฟอสเฟตสูง เช่น นม และผลิตภัณฑ์จากนม ไข่แดง ธัญพืช กาแฟ เป็นต้น หากไม่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดด้วยการจำกัดอาหารได้ ผู้ป่วยควรได้รับยาจับฟอสเฟต (phosphate binders) ร่วมด้วย

1.2. ให้แคลเซียมเสริมแก่ผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เพื่อรักษาระดับแคลเซียมในเลือดให้อยู่ในช่วงปกติ คือ 8.5 – 10.0 mg/dL หรือไม่เกิน 10.5 mg/dL

1.3. ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดี ควรได้รับการรักษาด้วยการให้วิตามินดีเสริมในรูปแบบ native vitamin D เพื่อให้มีระดับ 25(OH)D ในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมาย 30 – 100 ng/mL

อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยยังคงมีระดับ iPTH ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง แม้จะได้รับการควบคุมปัจจัยต่าง ๆ และได้รับการรักษาดังกล่าวข้างต้นแล้ว สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a ถึงระยะที่ 5 โดยเฉพาะผู้ป่วยในระยะที่ 3a ถึง 3b ยังคงสามารถให้รักษาด้วย native vitamin D ได้ แต่สำหรับผู้ป่วยในระยะที่ 4 และระยะที่ 5 ซึ่งมีการทำงานของไตลดลง

อย่างมาก กระบวนการเปลี่ยนวิตามินดีในรูป 25(OH)D ไปเป็น 1,25(OH)<sub>2</sub>D เกิดขึ้นได้น้อย จึงทำให้ระดับ 1,25(OH)<sub>2</sub>D ที่สร้างขึ้นในร่างกายไม่เพียงพอต่อการกดระดับ iPTH ในเลือดให้เข้าสู่ช่วงปกติได้ ผู้ป่วยจึงควรได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ เช่น calcitriol (active vitamin D<sub>3</sub>), paricalcitol (active vitamin D<sub>2</sub>) เป็นต้น หรือ vitamin D analogs เช่น alfacalcidol (vitamin D<sub>3</sub> analog), doxercalciferol (vitamin D<sub>2</sub> analog) เป็นต้น

2. การใช้วิตามินดีเพื่อรักษา secondary hyperparathyroidism สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือการล้างไตทางช่องท้อง (CKD G5D) ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีการทำงานของไตที่ลดลงอย่างมากเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังใน ระยะที่ 4 และระยะที่ 5 ทั่วไป ทำให้ระดับ 1,25(OH)<sub>2</sub>D ที่สร้างขึ้นในร่างกายไม่เพียงพอต่อการกดระดับ iPTH ในเลือดให้เข้าสู่ช่วงเป้าหมาย จึงควรได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ หรือยาในกลุ่ม vitamin D analogs หรืออาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยากลุ่ม calcimimetics ได้แก่ cinacalcet และ etelcalcetide ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่ใช้ในการรักษา secondary hyperparathyroidism ที่มีความรุนแรงมากขึ้น หรืออาจการรักษาด้วยยาในกลุ่ม calcimimetics ร่วมกับวิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ หรือ vitamin D analogs อย่างไรก็ตามการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย ยังคงเป็นวิตามินดี และยาในกลุ่ม vitamin D analogs เนื่องจากมีราคาไม่สูงมาก ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงได้มากกว่ายาในกลุ่ม calcimimetics ซึ่งเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ และมีราคาแพง โดยช่วงเป้าหมายของระดับ iPTH ในเลือดที่ต้องการ สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ 2 – 9 เท่าของ upper normal limit หรือเท่ากับ 130 – 585 pg/mL

### การติดตามการรักษาด้วยวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

แม้วิตามินดี และยาในกลุ่ม vitamin D analogs จะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะขาดวิตามินดี และ secondary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามควรคำนึงถึงความเหมาะสมในการเริ่มใช้ยา และมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากยาด้วย เนื่องจากวิตามินดี และยาในกลุ่ม vitamin D analogs ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ ergocalciferol, calcitriol และ alfacalcidol นั้น ไม่ได้มีความจำเพาะเจาะจงต่อ VDR บนต่อมพาราไทรอยด์เท่านั้น ยังสามารถจับกับ VDR บริเวณลำไส้เล็กได้เช่นกัน ทำให้เพิ่มการดูดซึมแคลเซียม และฟอสเฟตจากลำไส้เล็กเข้าสู่กระแสเลือดได้ ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ดังนั้นการเริ่มต้นรักษาด้วยวิตามินดี และ vitamin D analogs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงควรพิจารณา ระดับแคลเซียม และฟอสเฟตในเลือดของผู้ป่วยร่วมด้วย โดยสามารถเริ่มการรักษาได้ในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 10.5 mg/dL และฟอสเฟตในเลือดต่ำกว่า 4.5 mg/dL ทั้งนี้ควรหลีกเลี่ยงการรักษาด้วยวิตามินดี หรือ vitamin D analogs ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียม หรือ

ฟอสเฟตในเลือดสูง และควรมีการตรวจติดตามระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และ iPTH ในเลือด สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะต่าง ๆ ดังนี้<sup>16, 17</sup>

1. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a – 3b ควรได้รับการตรวจระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด ทุก 6 – 12 เดือน สำหรับระดับ iPTH ในเลือด ควรวัดระดับ iPTH เริ่มต้น และตรวจติดตามโดยพิจารณาตามการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง
2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ควรได้รับการตรวจระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด ทุก 3 – 6 เดือน และตรวจวัดระดับ iPTH ในเลือด ทุก 6 – 12 เดือน
3. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 และ 5D ควรได้รับการตรวจระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด ทุก 1 – 3 เดือน และตรวจวัดระดับ iPTH ในเลือด ทุก 3 – 6 เดือน

อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการรักษาด้วยวิตามินดี หรือ vitamin D analogs แล้วมีความผิดปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวข้างต้น อาจพิจารณาเพิ่มความถี่ในการตรวจติดตามได้ตามความเหมาะสมของสภาวะผู้ป่วย เพื่อประเมินประสิทธิผลในการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น หากผู้ป่วยมีระดับแคลเซียม หรือฟอสเฟตในเลือดเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าช่วงปกติ ควรพิจารณาลดขนาดยา หรือหยุดการรักษาด้วยวิตามินดี หรือ vitamin D analogs<sup>16, 17</sup>

แนวทางการรักษาด้วยวิตามินดี และยาในกลุ่ม vitamin D analogs สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย และการติดตามการรักษา สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

### บทสรุป

ภาวะขาดวิตามินดี สามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมากกว่าประชากรทั่วไป ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ และมีความสัมพันธ์กับการสร้างกระดูกที่ผิดปกติ ทำให้กระดูกแตกหักได้ง่าย รวมถึงมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ การรักษาหลักในปัจจุบัน คือ การใช้วิตามินดี และยาในกลุ่ม vitamin D analogs โดยผลิตภัณฑ์วิตามินดีที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ ergocalciferol ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น native vitamin D, alfacalcidol ซึ่งเป็น vitamin D analog และ calcitriol ซึ่งเป็นวิตามินดีในรูปแบบออกฤทธิ์ แม้ผลิตภัณฑ์วิตามินดีทั้งสามชนิดจะมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะขาดวิตามินดี และความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกได้ดี แต่อย่างไรก็ตามยังสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงได้ ดังนั้นจึงควรมีการวางแผนการรักษา ติดตาม และประเมินผลการรักษาผู้ป่วยทั้งด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย โดยการติดตามระดับ 25(OH)D ในเลือด ระดับ iPTH ตลอดจนระดับแคลเซียม และฟอสเฟตในเลือด ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาโดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากวิตามินดีน้อยที่สุด

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาด้วยวิตามินดีและยาในกลุ่ม vitamin D analogs สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย<sup>7, 8, 16</sup>

| ความผิดปกติ  | ผลิตภัณฑ์วิตามินดี  | ขนาดที่ใช้ในการรักษา   | การติดตามการรักษา  |
|--|---|--|--|
| Hypovitaminosis D<br><input type="checkbox"/> Vitamin D deficiency<br><input type="checkbox"/> Vitamin D insufficiency | Ergocalciferol (20,000 IU)<br>รูปแบบรับประทาน<br>คุณสมบัติ:<br>Native vitamin D <sub>2</sub><br>Inactive form   | 40,000 – 60,000 IU ต่อสัปดาห์ โดยอาจบริหารยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือแบ่งให้สัปดาห์ละ 2 – 3 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เมื่อระดับ 25(OH)D ในเลือด > 30 ng/mL แล้ว จึงให้ยาในขนาด 20,000 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้ง  | ผลการรักษา:<br>ติดตามระดับ 25(OH)D ในเลือด ภายในระยะเวลา 3 – 4 เดือน หลังจากเริ่มการรักษา <sup>13</sup><br>เป้าหมายระดับ 25(OH)D ในเลือด: 30–100 ng/mL<br>อาการไม่พึงประสงค์:<br>ติดตามระดับแคลเซียม และฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในช่วงปกติ   |
| Secondary hyperparathyroidism  | Calcitriol <sup>a</sup> [1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ] (0.25 mcg)<br>รูปแบบรับประทาน<br>คุณสมบัติ:<br>Vitamin D <sub>3</sub><br>Active form<br>Alfacalcidol [1- $\alpha$ -(OH)D <sub>3</sub> ] (0.25, 0.5 or 1 mcg)<br>รูปแบบรับประทาน<br>คุณสมบัติ:<br>Vitamin D <sub>3</sub> analog<br>Inactive form | ควรเริ่มใช้ยา calcitriol หรือ alfacalcidol ในขนาดต่ำ โดยไม่ขึ้นอยู่กักระดับ iPTH เริ่มต้น อย่างไรก็ตาม calcitriol มีความแรงมากกว่า alfacalcidol 1.5–2 เท่า จึงทำให้สามารถใช้ขนาดรักษาที่ต่ำกว่าได้ <sup>19</sup> สามารถบริหารยาได้ทั้งวิธีการรับประทานทุกวัน (daily dose) หรือรับประทาน 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ (pulse therapy) จากนั้นจึงปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามการตอบสนองของผู้ป่วย โดยพิจารณาจากระดับ iPTH หลังจากเริ่มการรักษา ข้อควรคำนึง: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของตับบกพร่องร่วมด้วย ควรพิจารณาใช้ calcitriol ในการรักษา | ผลการรักษา:<br>ติดตามระดับ iPTH ในเลือด โดยพิจารณาความถี่ในการติดตาม ตามระยะของโรคไตเรื้อรัง (ดูหัวข้อการติดตามการรักษาด้วยวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง)<br>เป้าหมายระดับ iPTH ในเลือด:<br><input type="checkbox"/> ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a–5ND: 10–65 pg/mL<br><input type="checkbox"/> ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 5D: 130–585 pg/mL<br>อาการไม่พึงประสงค์:<br>ติดตามระดับแคลเซียม และฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในช่วงปกติ<br><input type="checkbox"/> ระดับแคลเซียมในเลือด: 8.5 – 10.0 mg/dL หรือไม่เกิน 10.5 mg/dL<br><input type="checkbox"/> ระดับฟอสเฟตในเลือด: 2.5 – 4.5 mg/dL |

<sup>a</sup>Calcitriol มีข้อบ่งใช้ในการรักษา secondary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2561

## เอกสารอ้างอิง

1. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, Alhabian O, Salman K. Vitamin D – a review. *Aust Fam Physician*. 2008;37(12):1002-5.
2. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
3. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, Gao YL, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):1144-51.
4. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, Martin K, Rocco MV. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: An NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):499-509.
5. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019;8(2):R27-R43.
6. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-29.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
8. สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับภาวะขาดวิตามินดีในคนไทย [monograph on the Internet]. 2017 Oct [cited 2021 May 13]. Available from: <http://www.thaiendocrine.org/th>.
9. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1773.
10. Satirapoj B, Limwannata P, Chaiprasert A, Supasyndh O, Choovichian P. Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population. *BMC nephrology*. 2013;14:206.
11. Cuppari L, Garcia-Lopes MG. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):38-43.
12. Saliba W, ElHaddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(5):574-81.
13. Jones G. Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and a calcitriol analogs. *Semin Dial*. 2010;23(3):239-43.

14. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(3):1019-27.
15. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75(1):88-95.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59.
17. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009; 76(suppl 113): S1-S130.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). The role of vitamin D and vitamin D receptor activators in cardiovascular and kidney health [monograph on the Internet] . 2009 [ cited 2021 May 13] . Available from: [https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-0423\\_JAJ\\_Vit\\_D\\_ReceptorsTool.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-0423_JAJ_Vit_D_ReceptorsTool.pdf)
19. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(3):277-84.