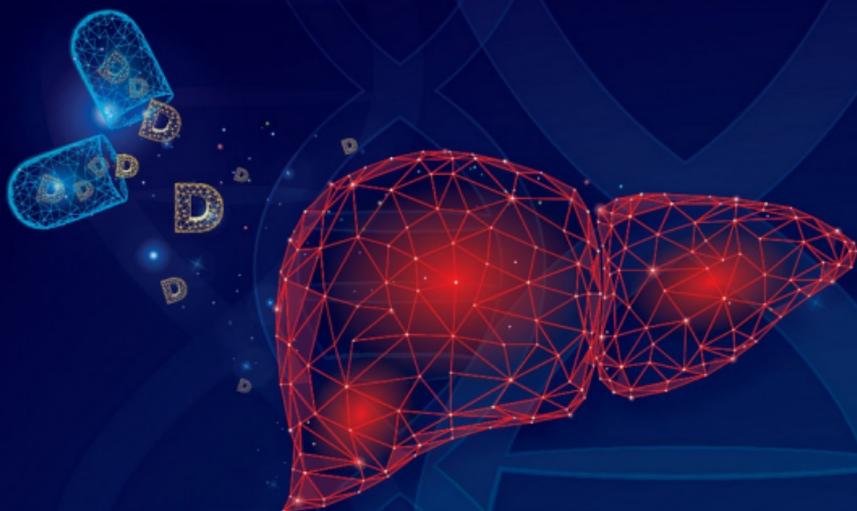


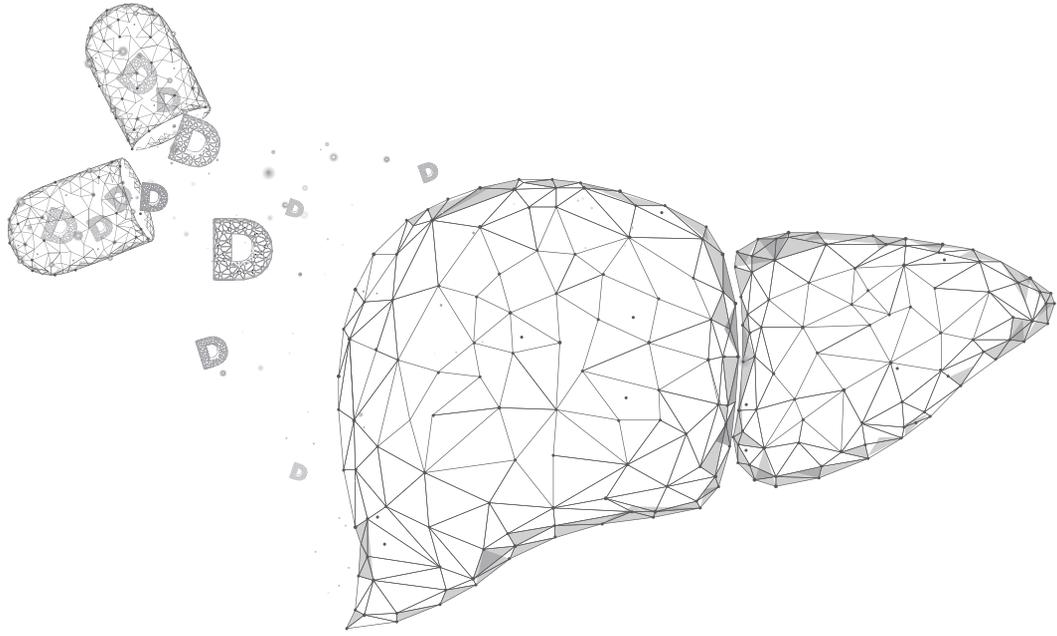


ศูนย์ความเป็นเลิศทางด้านโรคตับ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

VITAMIN D วิตามินดีกับโรคตับ AND LIVER DISEASES



ปิยะวัฒน์ โทมลสิทธิ์
Piyawat Komolmit



VITAMIN D
วิตามินดีกับโรคตับ AND
LIVER DISEASES

ปิยะวัฒน์ โคมลมิตร
Piyawat Komolmit

วิตามินดีกับโรคตับ

VITAMIN D AND LIVER DISEASES

ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์

พิมพ์ครั้งที่ 1	ตุลาคม 2563
จำนวน	500 เล่ม
ราคา	1,400 บาท
สงวนลิขสิทธิ์	ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามพระราชบัญญัติการพิมพ์ ห้ามมิให้ทำซ้ำหรือลอกเลียนแบบโดยไม่ได้รับอนุญาต

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์.

วิตามินดีกับโรคตับ. -- VITAMIN D AND LIVER DISEASES. -- กรุงเทพฯ : 2563.
284 หน้า.

1. วิตามิน -- ตับ. I. ชื่อเรื่อง.

616.362

ISBN : 978-616-8212-44-8

บรรณาธิการ :	ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์
กองบรรณาธิการ :	วันวิสาข์ มาชะเซ็น
ออกแบบปก :	กฤติเดช หรรษาวงศ์ทอง
ออกแบบรูปเล่ม :	กฤติเดช หรรษาวงศ์ทอง
จัดพิมพ์และจำหน่ายโดย :	ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตึกวิชิตรุณหิศ ถนนพระรามที่ 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์ 0 2256 4691 โทรสาร 0 2256 4000 ต่อ 3467 www.chulaliverunit.com
พิมพ์ที่ :	บริษัท พี เอ็น เค แอนด์ สกายพรีนตติ้งส์ จำกัด 5 ซอยมาเจริญ 1 แยก 1 แขวงหนองค้างพลู เขตหนองแขม กรุงเทพฯ 10160 โทรศัพท์ 0 2812 1484, 08 1406 2539, 08 6391 9462 โทรสาร 0 2812 1166



คำนิยาม

ผมมีความยินดีเป็นอย่างยิ่งและรู้สึกเป็นเกียรติที่คุณหมอปิยะวัฒน์ได้ขอให้ผมเขียนคำนิยามสำหรับหนังสือเล่มนี้เป็นเล่มที่ 7 ที่คุณหมอเขียน 6 เล่มก่อนคุณหมอเขียนให้ประชาชนอ่าน ถือว่าเป็นการแนะนำการเสริมสร้างสุขภาพ ป้องกันโรคให้ประชาชน และถ้าเป็นโรคจะได้ช่วยแพทย์ดูแลตนเองได้ดียิ่งขึ้น ที่ผมยินดีเพราะผมชอบอ่าน ชอบมีความรอบรู้ โดยเฉพาะเรื่องโรคภัยไข้เจ็บ ชอบป้องกันโรค ชอบสร้างเสริมสุขภาพ ชอบมองในภาพใหญ่ ภาพกว้างของประเทศ เช่น สาเหตุของโรคตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง มะเร็งตับ ส่วนใหญ่มาจาก 4 สาเหตุหลัก ๆ คือ โรคอ้วน (ไขมันพอกตับ) แอลกอฮอล์ เชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ซึ่งป้องกันได้และเดี๋ยวนี้รักษาหายขาดได้ (ซี) และถึงแม้ไม่หายขาดได้ทั้งหมดคุมโรคได้ (บี) องค์การอนามัยโลกจึงกำหนดให้ทุก ๆ วันที่ 28 ของเดือนกรกฎาคม เป็นวัน “World Hepatitis Day” เพื่อรณรงค์ให้ประชาชนไปตรวจหาเชื้อไวรัสบีและซี ถ้ามีจะได้ไปปรึกษาแพทย์

วิตามินทั้งหลายเป็นสารที่มีความสำคัญต่อความเป็นอยู่ของมนุษย์มาก ทำให้ผู้ที่ค้นพบวิตามินต่าง ๆ ได้รับรางวัล Noble กันเป็นแถว ประชาชนทุก ๆ คนทราบถึงความสำคัญของวิตามิน รู้จักวิตามินหลายตัวพอสมควร เช่น วิตามิน C “สำหรับป้องกัน แก้หวัด” วิตามิน B “แก้เหน็บชา” วิตามิน E “ช่วยผิวหนัง” ฯลฯ แต่น้อยคนจะรู้จักวิตามิน D หรือถึงรู้จักก็ไม่หมด รู้ไม่จริง เช่นผมเป็นต้น เป็นอาจารย์แพทย์ไม่เคยนึกว่าตัวเองจะขาดวิตามิน เพราะรับประทานอาหารครบทุกชนิด ทั้งเนื้อ ทั้งปลา ทั้งผัก และผลไม้ โดยเฉพาะผักผลไม้รับประทานมาก หลายสี ทุก ๆ วัน และยังออกกำลังกายทุกชนิด ทั้งแอโรบิก resistance training การทรงตัว การยืดตัว ฯลฯ เล่นกีฬาตั้งแต่รักบี้ยันคริกเก็ต ตอนนี้นำใช้เงินวันละ 10,000 ก้าวเป็นหลัก

แต่ผมไม่รู้จริง!? ผมตรวจเลือดทุก 3-4 เดือนก่อนไปพบแพทย์ตามนัด ไม่เคยตรวจวิตามิน D จนครั้งสุดท้าย 2 เดือนที่แล้วกำลังจะตรวจเลือด อาจารย์คนหนึ่งที่ เป็นศิษย์เดินมาใกล้ ๆ ผมจึงถามว่า ควรตรวจเลือดอะไรเพิ่มไหม จากปกติทั่ว ๆ ไป คุณหมอให้ตรวจวิตามิน D [total 25(OH)D]

ผมไม่นึกว่าขาด แต่ก็ลองตรวจดู ปรากฏว่าผลออกมามีระดับเพียง 14 ng/ml!?! อยู่ในระดับที่ คุณหมอปิยะวัฒน์เรียกว่า vitamin D deficiency คือ ต่ำกว่า 20 ng/ml!?! ตอนนั้นผมไม่เคยคิดว่า ผมจะขาด แต่พอไปหาข้อมูลอ่านเพิ่มเติมจึงไม่แปลกใจ (ก่อนได้รับการขอให้เขียนคำนิยม) เพราะอาหารมีวิตามิน D น้อยมาก ไม่ว่าจะเป็นเห็ด เนยแข็ง ปลาทะเล ฯลฯ อย่างที่คุณหมอ ปิยะวัฒน์เขียน ถ้าจะรับประทานปลาต้องรับประทาน 12 ตัว หรือ 1 กิโลกรัมทุกวัน ถ้าเป็น ปลาแซลมอนก็ครึ่งกิโลต่อวัน ถ้าเป็นเห็ดญี่ปุ่นก็ต้องรับประทานวันละ 1-2 ซีดทุกวัน แล้วจะเป็น ไปได้อย่างไร เพราะเราไม่มีการเสริมวิตามิน D ในนม หรือสารอาหารอื่น วิตามิน D เป็นวิตามินที่ กระทบวงสาธารณสุขเอาไว้ในกลุ่มวิตามินที่เป็นยาอันตรายและผมก็เล่นกีฬามาก เคยตีกอล์ฟ ตกแดด 4-5 ชั่วโมง แต่ระยะหลังไม่เล่นกอล์ฟแล้ว ได้แต่เดิน เดินตกแดดทุกวัน แต่ส่วนใหญ่ เป็นตอนเช้าก่อน 10.00 น. และหลัง 16.00 น. แต่การที่จะได้แดดที่ดี (แสง UVB) ควรอยู่ในแดดช่วง 10.00 - 15.00 น. ซึ่งผมแทบไม่ได้ออกกำลังในช่วงเวลานี้เลยในปัจจุบันนี้ เมื่อทราบข้อเท็จจริงแล้ว จึงถึงบางอ้อว่าทำไม ผม คนไทย จึงขาดวิตามิน D

คุณหมอปิยะวัฒน์เหมาะสมมากที่จะเขียนตำราเรื่องนี้ เพราะได้ทำงาน ทำวิจัยทางด้านนี้ มาร่วมกับทีมงาน เช่น แพทย์หญิงเกศรินทร์ ถานะภิรมย์ มาอย่างดี มีผลงานของตนเอง ปัจจุบัน การแพทย์ของไทยก้าวหน้าไปมาก สมัยก่อนเวลาเราเขียนหนังสือมักอ้างอิงเอกสารอ้างอิงจาก ต่างประเทศ แต่บัดนี้เรามีผลงานวิจัยของเรามาเองเกือบในทุกเรื่อง คุณหมอปิยะวัฒน์ จบแพทย์จุฬาฯ รุ่น 37 ไปใช้ทุนที่หนองคาย ได้รับรางวัลข้าราชการพลเรือนดีเด่น จบ board med, board GI ที่จุฬาฯ ไปทำ Ph.D. ทางด้าน molecular medicine ที่มหาวิทยาลัย Leeds ประเทศ อังกฤษ ที่ St.James's Hospital และทำงานทางด้านการเปลี่ยนตับเป็นเวลา 5 ปี แล้วจึงไปต่อที่ Colorado, USA ทางด้านการเปลี่ยนถ่ายตับจาก living donor ถือได้ว่าคุณหมอเป็นผู้ที่มีความรู้ ทางด้านตับ การเปลี่ยนตับ มากที่สุด (คนหนึ่ง) ในประเทศไทย

หนังสือเล่มนี้มีประโยชน์มาก นอกจากทำให้ผู้อ่านทุกท่านทราบถึงปัญหาของการได้รับวิตามิน D ที่ไม่เพียงพอแล้ว ยังให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลของวิตามิน D ในโรคติดต่ออวัยวะอื่น ๆ รวมทั้งระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ภูมิคุ้มกัน มะเร็ง นอกเหนือจากกระดูก ฯลฯ

การอ่านหนังสือเล่มนี้ทำให้ผมมีความรู้มากขึ้น รู้จักวิตามิน D ดีขึ้น ผมมีความเห็นว่า คุณหมอปิยะวัฒน์ คุณหมอเกศรินทร์ ถานะภิรมย์ ผู้ทำวิจัยทางด้านวิตามินดี และที่ได้ไปศึกษาต่อที่ Royal Free Hospital, London ทางด้านฟังกีต และทีมงาน ควรจับมือกับสมาคมแพทย์โรคตับ และสมาคมอื่น ๆ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ หรือแม้แต่แพทยสภา ไปช่วยแนะนำรัฐบาล หรือหน่วยงานที่ดูแลทางด้านนี้ เพื่ออนุมัติให้มีการตรวจหาระดับวิตามิน D ในเลือดได้ โดยให้อยู่ในสิทธิประโยชน์ของ สปสช. สำนักงานประกันสังคม กรมบัญชีกลาง และควรให้มีการเสริมวิตามิน D ที่เหมาะสมเข้าไปในนมและสารอาหารต่าง ๆ ซึ่งเกี่ยวกับเรื่องนี้ผมยินดีที่จะให้ความร่วมมือ เพราะเป็นที่ปรึกษาของคณะกรรมการสาธารณสุขของวุฒิสภา ควรส่งเสริมให้มีการขายวิตามิน D ได้ในร้านขายยาหรือซูเปอร์มาร์เก็ตตามที่คณะผู้เชี่ยวชาญจะเห็นสมควร รวมทั้งให้อาาวิตามิน D ออกจากกลุ่มวิตามินที่เป็นยาอันตราย เพื่อให้มีการซื้อขายได้อย่างเสรีในซูเปอร์มาร์เก็ตเหมือนประเทศทางตะวันตก

ทุกโรงพยาบาลควรมีหนังสือเล่มนี้ไว้สำหรับอ้างอิง หนังสือเล่มนี้มีการสรุปโรคติดต่อต่าง ๆ ได้เป็นอย่างดี ไม่ใช่เฉพาะในแง่ของวิตามิน D กระทรวงสาธารณสุขควรซื้อให้ทุกโรงพยาบาล รวมทั้งหน่วยงานอื่น ๆ ด้วยที่มีโรงพยาบาลควรซื้อไว้แจกทุกโรงพยาบาล

ผมขอชื่นชมคุณหมอปิยะวัฒน์ที่ขยันทำงานด้วยความวิริยะอุตสาหะจนมีผลงานวิจัยมากมาย รวมทั้งเป็นแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยอย่างดียิ่ง จนเป็นที่เคารพรัก ศรัทธาของผู้ป่วยทุก ๆ คน ต้องขอขอบคุณคุณหมอที่ยังสละเวลาความรู้ ประสบการณ์ ผลงานวิจัย มาเขียนเป็นตำราอ่านง่าย ๆ ให้ประชาชน และแพทย์อีกด้วย ผมอ่านหนังสือเล่มนี้ทั้งเล่ม 2 ครั้งและบางตอนอีกหลายครั้ง ด้วยความสนุกพอใจกับความรูที่ได้ ขอให้คุณหมอทุก ๆ คนที่อ่านแล้วไปคิดต่อว่าจะทำอะไรให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้อย่างไร ต้องคิดต่อ ทำต่อ อย่าเพียงอ่านเฉย ๆ หรือเพียงรับทราบ

ขอขอบคุณคุณหมอปิยะวัฒน์มากสำหรับผลงานชิ้นโบแดงนี้ครับ

นายแพทย์พินิจ กุลละวณิชย์

M.B.Ch.B (Leeds), D.T.M.&H. (Liverpool), MRCP (U.K), FIMS,
FRCP (Edinburgh., Glasgow., London, Thailand), พ.ต. (จุฬาฯ)
FAMM, FACG, FACP (Hon.), FRACP (Hon.), FRCPI, FAMS, สจว.40, ปรอ. 4, ปปร.14, สวปอ.มส.3, ปธพ.2
ผู้ช่วยเลขาธิการสภาการสัตวแพทย์ไทย
อาจารย์พิเศษ สาขาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กรรมการอำนวยการประจำคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
กรรมการอำนวยการ วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ประธานคณะกรรมการโครงการรณรงค์เพื่อความปลอดภัยบนท้องถนน (Road Safety) สภาการสัตวแพทย์ไทย
กรรมการ Health and Climate Working Group ของ IFRC (International Federation of Red Cross and Red Crescent)
กรรมการ Reference Group on Global Health ของ IFRC (International Federation of Red Cross and Red Crescent)
ประธานมูลนิธิคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
ที่ปรึกษาประจำคณะกรรมการการสาธารณสุข วุฒิสภา
ที่ปรึกษา คณะอนุกรรมการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าเพื่อการพัฒนาที่ยั่งยืน
ในคณะกรรมการการสาธารณสุข วุฒิสภา
ที่ปรึกษา คณะอนุกรรมการศึกษาระบบบริการสุขภาพปฐมภูมิ ในคณะกรรมการการสาธารณสุข วุฒิสภา
คณะกรรมการบูรณาการกู้ชีพฉุกเฉินและความปลอดภัยทางถนน วุฒิสภา
คณะอนุกรรมการศึกษาเสนอแนะแนวทางการพัฒนาการกู้ชีพฉุกเฉิน วุฒิสภา

อดีต

สมาชิกวุฒิสภา ภาควิชาการ พ.ศ. 2551 - 2554

เลขาธิการแพทยสภา พ.ศ. 2546 - 2550

ประธานราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าหน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรรมการสภามหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ได้รู้จักอาจารย์ปิยะวัฒน์ โกมลิมิตร ในฐานะลูกศิษย์คนหนึ่งตั้งแต่สมัยเป็นนิสิตแพทย์ จากนั้นอาจารย์ได้ไปศึกษาต่อที่ประเทศอังกฤษ เรียนรู้พัฒนาจนได้มีโอกาสกลับมาร่วมงานกันอีกครั้งในฐานะอาจารย์ในสาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ในยุคสมัยที่เริ่มมีไวรัสตับอักเสบอี และระบาดอยู่ในคนไทย นั่นก็ประมาณยี่สิบห้าปีผ่านไป ภาพงานของอาจารย์จะเด่นชัดขึ้นในความเป็นแพทย์เฉพาะทางด้านโรคตับและการเปลี่ยนตับ ซึ่งน่าจะเป็นคนแรกในประเทศไทย และได้ทราบมาตลอดว่า ไม่เป็นการง่ายเลย ในการสร้างงานจนเป็นที่ยอมรับอย่างในปัจจุบัน อีกภาพหนึ่งของอาจารย์คือ แพทย์ผู้มุ่งเน้นการสร้างความรู้ทางด้านโรคตับสู่ประชาชน ผ่านหนังสือ วารสาร สื่อออนไลน์ รายการวิทยุ โทรทัศน์ การจัดค่ายอบรมเรื่องโรคตับที่ประสบผลสำเร็จมาก ผมเองยังเป็นหนึ่งในวิทยากรในงานเสวนาด้านโรคตับที่อาจารย์จัดขึ้น ณ หอประชุม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งในแต่ละครั้งมีผู้เข้าร่วมงานนับพันคน

แม้กระนั้นก็ตาม ยังมีอีกมุมหนึ่งของอาจารย์ซึ่งปลีกตัวออกมาจากงานทางคลินิก ก็คืองานวิจัย มีผลงานวิจัยที่มีคุณภาพสูงระดับนานาชาติ อาจารย์เคยนำเสนอกับผมเมื่อสิบปีก่อนในเรื่องของวิตามินดีกับโรคตับ ซึ่งในยุคนั้นเรียกว่ายังมองไม่ออกว่าทำไมจึงวิตามินดี? ผมเองได้เห็นแนวคิดของอาจารย์ ในการเชื่อมโยงงานวิจัยเพื่อพิสูจน์สมมุติฐานทางวิทยาศาสตร์สู่งานวิจัยทางคลินิก ผลงานวิจัยที่ก้าวหน้าขึ้นในแต่ละปี ได้ปะติดปะต่อข้อพิสูจน์จากงานวิจัยจนเห็นเป็นรูปร่างของความคิดที่เคยคุยกันในวันนั้น และชัดเจนจนได้เห็นเป็นหนังสือเล่มนี้ เป็นหนังสือที่เขียนจากงานวิจัยและความเชี่ยวชาญของอาจารย์ เป็นมุมมองหนึ่งที่อาจารย์ได้แสดงให้เห็นและเป็นสิ่งที่ผมบอกกับลูกศิษย์ทุกคนเสมอ ๆ ก็คือ เราต้องมีข้อมูลของเราเอง ผลของงานวิจัยของคนไทย ไม่จำเป็นต้องเหมือนกับของต่างชาติ จากคำสอนของผมนั้น สามารถเห็นได้จากเนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ในแต่ละบท ซึ่งอาจารย์ได้บรรจุเรียงเรียงเชื่อมโยงความสัมพันธ์ของวิตามินดีกับโรคตับ และมีผลงานวิจัยของอาจารย์กับทีมงานที่สร้างสรรค์จากแนวคิดจากการศึกษาข้อมูลในคนไทย จนเป็นผลงานหนังสือที่มีความเด่นในหลักวิชาเฉพาะของตัวมันเอง ไม่ซ้ำแนวความคิดหรือตำราอื่น จึงหวังว่าหนังสือเล่มนี้จะเปิดแนวความคิดและเป็นตัวอย่างของการสร้างงานวิจัยเพื่อถ่ายทอดในแนวอื่นต่อ ๆ ไป

ผมเองเมื่อได้อ่านหนังสือของอาจารย์เล่มนี้ มีความเชื่อมั่นอย่างสูงว่าเป็นหนังสือที่มีคุณค่า มีประโยชน์สำหรับแพทย์โรคตับ ทางเดินอาหาร แพทย์ทั่วไป นักวิทยาศาสตร์ ที่จะนำไปใช้ประโยชน์ ในการดูแลผู้ป่วยและงานวิจัยได้เป็นอย่างดี

ศ.นพ.ยง ภู่วรวรรณ

ราชบัณฑิต สำนักวิทยาศาสตร์ สำนักงานราชบัณฑิตยสภา

หัวหน้าศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



กิตติกรรมประกาศ

ผลงานการเขียนหนังสือเล่มนี้เป็นการสั่งสมการเรียนรู้จากอดีตจนถึงปัจจุบัน ผู้เขียนจึงขอกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์ทุกท่านที่ได้ช่วยแนะนำและส่งเสริมในแต่ละช่วงของการพัฒนาความรู้ความสามารถ อันประกอบด้วย รศ.นพ.วิรัช บริรักษ์จรรยาวัตร รศ.นพ.พินิจ กุลละวณิชย์ ศ.นพ.สัจจพันธ์ อิศรเสนา ณ อยุธยา ศ.กิตติคุณ นพ.สมหมาย วิไลรัตน์ และคณาจารย์สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Dr. Philip A Robinson, Molecular Medicine Institute, the St James's University Hospital, University of Leeds, Leeds, UK

Prof. Peter Howdle, Prof. Monty Losowsky, consultant in gastroenterology and hepatology, University of Leeds, Leeds, UK

Sir Alexander Fred Markham (Professor), Director of the Molecular Medicine Institute at St James's University Hospital, University of Leeds, Leeds, UK

Dr. Mervyn H Davies, consultant hepatology, The Liver Unit, St James's University Hospital, University of Leeds, Leeds, UK

ศ.นพ.ยง ภู่วรรรณ ราชบัณฑิตและหัวหน้าศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทั้งนี้ผู้เขียนต้องขอขอบคุณทีมงานศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคตับฯ อันประกอบด้วย ฝ่ายวิจัย ฝ่ายงานการเปลี่ยนแปลง ฝ่ายงานมะเร็งระดับ นักวิทยาศาสตร์ พยาบาล ผู้ประสานงาน และทีมงานทุกคน รวมถึง พญ.เกศรินทร์ ถานะภิรมย์ ผู้ร่วมก่อตั้งและเป็นผู้วิจัยหลัก ในงานวิจัยด้านวิตามินดี และสานต่องานหน่วยวิจัยพังผืดและตับแข็ง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์



หนังสือที่อยู่ในมือท่านผู้อ่านนี้เป็นหนังสืออันดับที่ 7 ในชุดหนังสือเกี่ยวกับตับ โรคตับ และการเปลี่ยนตับ ที่ผู้เขียนได้ร้อยเรียง ในนามของศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ ด้านโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยในหกเล่มที่ผ่านมา ผู้เขียนมุ่งเน้นไปที่การสื่อความรู้เชิงลึกอันยากแก่การเข้าใจของโรคตับ ย่อยและปรับให้เหมาะกับประชาชนทั่วไป เพื่อให้หันมาสนใจ สามารถอ่านทำความเข้าใจและนำไปปรับใช้กับการดำรงชีวิตได้อย่างเหมาะสม มาถึงเล่มนี้ เป็นการเปลี่ยนแนวการเขียนในเชิงลึกทางวิชาการเกี่ยวกับ“วิตามินดี” ที่เจาะจงและเกี่ยวเนื่องกับ “ตับและโรคตับ” ท่านผู้อ่านอาจคุ้นเคยกับคำว่า “เอตา ซาปี ซีฟัน ดีกระดุก” ที่เราเรียนและท่องกันมาตั้งแต่ชั้นประถมศึกษา และอาจเกิดคำถามในใจว่า “ดี ตับ” นั้นเกี่ยวข้องกันอย่างไร จุดนี้อาจเป็นเพียงจุดเล็กนิดเดียวในทางวิชาการที่อาจถูกมองข้าม แต่ก่อนจะตัดสินใจเช่นนั้น อยากจะเรียนให้ท่านผู้อ่านทราบว่า จุดเล็ก ๆ นี้เมื่อมองเข้าไปแล้วกลับใหญ่ยิ่ง เรียนได้ไม่จบไม่สิ้น วิตามินดีควรจะเรียกว่าวิตามินหรือ เชื้อหรือไม่ว่าเป็นสารอาหารชนิดหนึ่งที่ประชากรทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทยขาดมากที่สุด ถ้าขาดแล้วจะเกิดอะไร และจะทราบได้อย่างไร โดยในปัจจุบันความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับวิตามินดีได้เปลี่ยนไปมาก จากเรื่องของแคลเซียมกับกระดูก พัฒนาไปมีความเกี่ยวเนื่องถึงอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกาย ไม่ว่าจะเป็น ระบบภูมิคุ้มกันในทุกระดับ ระบบการควบคุมการแบ่งเซลล์ จนถึงความเสี่ยงและกลไกในการเกิดมะเร็งหลายชนิด ในตัวเองนอกจากจะมีความสำคัญในฐานะที่เป็นอวัยวะที่มีส่วนในการสังเคราะห์วิตามินดี แต่วิตามินดีกลับเกี่ยวเนื่องไปถึงเรื่องของตับอักเสบเรื้อรังทั้งจากไวรัสตับอักเสบบี ซี ไขมันพอกตับ การเกิดภาวะตับแข็ง และมะเร็งตับ ดังนั้นผู้เขียนจึงขอแนะนำประสบการณ์การทำงานอันเกี่ยวกับโรคตับและการเปลี่ยนตับตลอดยี่สิบปีที่ผ่านมา มาขยายความให้ท่านผู้อ่านได้เห็นถึงความสำคัญของวิตามินดี

ถ้าหากลองวิเคราะห์ความเข้าใจในศาสตร์ต่าง ๆ ในยุคที่ผ่านมา นั้น จากประสบการณ์ การเรียนของผู้เขียนเอง การเรียนอายุรแพทย์จะแบ่งเป็นการเรียนพื้นฐานอนุสาขาตามอวัยวะ หรือระบบต่าง ๆ มากกว่าสิบสาขาใหญ่ ๆ แยกแขนงกัน ผู้เขียนเลือกศึกษาโรคทางเดินอาหาร และตับ ต่อมาก็เลือกเฉพาะโรคตับ แล้วไปจบที่การเปลี่ยนตับ ในช่วงเวลาเดียวกันนั้น ผู้เขียน ได้มีโอกาสเข้าไปศึกษาหลังลึกเข้าไปอีก เพราะสนใจสิ่งที่มองไม่เห็นได้ด้วยตาเปล่า ที่เกี่ยวกับยีน ดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ โปรตีน ที่อยู่ในเซลล์ของร่างกาย มีรูปร่างเหมือนกันบ้างแตกต่างกันบ้าง แต่องค์ประกอบพื้นฐานนั้นเหมือนกัน แยกกันทำงานที่ไม่เหมือนกันแต่ต้องประสานกัน แนวทางการเรียนรู้ทางการแพทย์ในยุคปัจจุบัน เปรียบคล้ายกัน แทบจะเป็นการยากที่จะแยกเป็นอวัยวะ แต่ต้องเป็นการศึกษาแบบองค์รวมแห่งความรู้ที่ต้องเอามาประสานกัน วิตามินดีนั้นเข้าไปเกี่ยวข้องกับทุกส่วน แยกเช่นนั้น แนวทางการเขียนหนังสือเล่มนี้จึงต้องเป็นการประสานกันไปตั้งแต่ระดับยีน โปรตีน ไปสู่อวัยวะและโรค

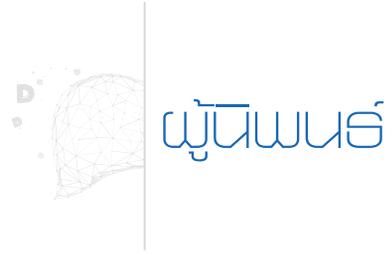
หนังสือทางวิชาการเล่มนี้ มีเนื้อหาเหมาะสมไม่เฉพาะแต่บุคลากรทางการแพทย์ ยังมีประโยชน์แก่นักวิทยาศาสตร์ในสาขาที่เกี่ยวข้อง และนักวิชาการทางสาธารณสุข รวมถึงยังมีประชาชนทั่วไปในทุกระดับการศึกษาที่พอจะเข้าใจแนวทางวิทยาศาสตร์ ผู้สนใจที่คอยติดตามผลงานของผู้เขียนมาตลอด ก็สามารถเลือกอ่านเฉพาะส่วน เพื่อความเข้าใจและการนำไปปรับใช้อย่างเหมาะสม ในเบื้องต้นต้องขอภัยท่านนักวิชาการเชิงลึกที่ผู้เขียนอาจจะต้องเขียนปูพื้นความเข้าใจในเรื่องของตับและโรคตับในบางโรค ในบางส่วนอาจต้องปรับสำนวนการสื่อสารทางวิชาการให้เบาลง แต่ยังคงลุ่มลึกด้วยการสอดแทรกผลงานวิจัย ประสบการณ์ และคำแนะนำ เพื่อให้หนังสือนี้ได้มีประโยชน์ในวงกว้าง

หนังสือเล่มนี้ได้ลงลึกในเชิงวิชาการทั้งทางด้านคลินิกของโรคตับ ความสัมพันธ์กับระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึมของร่างกาย และลงลึกเกี่ยวกับสรีรวิทยา ชีวเคมี ชีวโมเลกุลของร่างกาย และไวรัสตับอักเสบ ผู้เขียนจึงได้เชิญท่านอาจารย์ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละด้านเพื่อช่วยตรวจทานในรายละเอียดและให้คำแนะนำอันมีคุณค่าในการเขียนหนังสือเล่มนี้ ผู้เขียนต้องขอขอบคุณ ศ.พญ.ดวงพร วีระวัฒน์กานนท์ อายุรแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ อดีตหัวหน้าภาควิชาสรีรวิทยา ศ.นพ.พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ อายุรแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ หัวหน้าภาควิชาชีวเคมี ศ.นพ.ดร.วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ อดีตหัวหน้าสาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รศ.พญ.วัฒนา สุชีพศาลเจริญ อดีตหัวหน้าสาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและโรคตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และอดีตนายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และ พลตรี นพ.อนุชิต จุฑะพุทธิ อดีตหัวหน้าแผนกโรคทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า และอดีตนายกสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์สองท่านซึ่งเป็นผู้มีพระคุณต่อผู้เขียนอย่างเป็นที่สุดคือ รศ.นพ.พินิจ กุลละวณิชย์ อดีตหัวหน้าสาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปัจจุบันท่านเป็นผู้ช่วยเลขาธิการสภาการสาธารณสุขและ ศ.นพ.ยง ภู่วรวรรณ ราชบัณฑิต หัวหน้าศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาเขียนคำนิยมอันมีคุณค่า เพื่อเป็นการแนะนำในเบื้องต้นแก่ท่านผู้อ่าน

ก่อนที่ท่านผู้อ่านจะได้ลงในรายละเอียดต่อไปนั้น อยากให้ลองตั้งคำถามกับตัวท่านเองก่อนว่า ท่านเองมีภาวะขาดวิตามินดีหรือไม่ ผู้เขียนเชื่อว่า อย่างน้อยหนึ่งในสองท่านที่หยิบหนังสือเล่มนี้ขึ้นมาอ่าน มีภาวะขาดวิตามินดี แล้วท่านผู้อ่านจะยังไม่สนใจอีกหรือว่าจะเกิดอะไรขึ้นต่อไป

ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์



รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดอกเตอร์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์
Associated Professor Piyawat Komolmit, MD, Ph.D.

หัวหน้าศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคตับ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อาจารย์สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าหน่วยวิจัย Liver Fibrosis and Cirrhosis
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทยศาสตรบัณฑิต (พ.บ.) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วุฒิปัตร์ (ว.ว.) สาขาอายุรศาสตร์ แพทยสภา (จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

วุฒิปัตร์ (ว.ว.) อนุสาขาโรกระบบทางเดินอาหาร แพทยสภา (จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

ปริญญาโท อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Fellow (specialist registrar) in hepatology and Transplantation, Liver Transplant Unit, St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom

Doctor of Philosophy (Ph.D.) in Molecular Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom

Visiting Professor, the Liver Transplantation Unit, University of Colorado Health Science Center, Denver, Colorado, United State of America



สารบัญ (Contents)

สารบัญรูปภาพ	XVII
สารบัญตาราง	XX
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ (Abbreviations)	XXI
บทที่ 1 อารัมภบท: ทำไมวิตามินดี (Prologue: why vitamin D?)	1
บทที่ 2 ทำความรู้จักกับวิตามินดี (Knowing vitamin D)	19
บทที่ 3 การขาดวิตามินดี และผลต่อสุขภาพ (Vitamin D deficiency and health)	41
บทที่ 4 ตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง กับการขาดวิตามินดี (Chronic hepatitis, cirrhosis and vitamin D deficiency)	69
บทที่ 5 บทบาทของวิตามินดี ต่อโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี (Role of vitamin D in chronic hepatitis B)	93
บทที่ 6 บทบาทของวิตามินดี ต่อโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบซี (Role of vitamin D in chronic hepatitis C)	117
บทที่ 7 บทบาทของวิตามินดี ต่อการเกิดพังผืดในตับ (Role of vitamin D in hepatic fibrosis)	145
บทที่ 8 บทบาทของวิตามินดี ต่อโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันพอกตับ (Role of vitamin D in fatty liver)	165

บทที่ 9	บทบาทของวิตามินดี ต่อการเกิดมะเร็งตับและมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Role of vitamin D in liver and colonic cancers)	187
บทที่ 10	การรักษาและป้องกันการขาดวิตามินดี ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง (Treatment of vitamin D deficiency in patients with chronic liver diseases)	215
บทที่ 11	บทส่งท้าย และอนาคตของการศึกษาวิจัยเชิงลึก (Summary and future perspective)	233
ดัชนี Index		247



สารบัญรูปภาพ

ภาพที่ 1.1	แสดงจำนวนบทความหรืองานวิจัยเกี่ยวกับวิตามินดีที่ได้รับการตีพิมพ์ในระบบของ National Library of Medicine (PubMed) โดยใช้คำค้นหา “vitamin D” ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 ถึง ค.ศ. 2020	9
ภาพที่ 2.1	กระบวนการสังเคราะห์และเมแทบอลิซึมของวิตามินดี	22
ภาพที่ 2.2	ลักษณะโมเลกุลทางเคมีของวิตามินดี ในรูปแบบต่าง ๆ ในแต่ละขั้นตอนของการสังเคราะห์วิตามินดี	23
ภาพที่ 2.3	สเปกตรัมของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า และองค์ประกอบของลำแสงที่มาจากดวงอาทิตย์	26
ภาพที่ 2.4	การสังเคราะห์วิตามินดีบริเวณเซลล์ เนื้อเยื่อ และอวัยวะต่าง ๆ และการออกฤทธิ์ที่นอกเหนือจากการรักษาสมดุลแคลเซียมในเลือด	29
ภาพที่ 2.5	โครงสร้างของวิตามินดีรีเซพเตอร์ในระดับยีน โปรตีน และการส่งทอดสัญญาณ (signalling pathway) ภายในเซลล์เพื่อกระตุ้นยีนเป้าหมาย	32
ภาพที่ 3.1	แสดงแนวความคิดในการใช้ระดับของวิตามินดีกับระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่เปลี่ยนแปลง มาใช้เป็นเกณฑ์ในการอ้างอิงของภาวะการขาดวิตามินดี	43
ภาพที่ 4.1	แสดงลักษณะการดำเนินโรคของโรคตับอักเสบเฉียบพลัน ตับอักเสบเรื้อรัง และตับแข็ง	71
ภาพที่ 4.2	สาเหตุของโรคตับแข็งและมะเร็งตับ ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้เพื่อพิจารณารอรับการเปลี่ยนตับ (A) และในผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนตับ (B)	75

ภาพที่ 4.3	สาเหตุของโรคมะเร็งตับ ในผู้ป่วยที่ติดตามรักษาอยู่ในคลินิกมะเร็งตับ (A) และในผู้ป่วยมะเร็งตับที่รอการเปลี่ยนตับ (อยู่ใน Milan criteria) (B)	75
ภาพที่ 4.4	ความชุกของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุไวรัสตับอักเสบบี ซี และไขมันพอกตับ	81
ภาพที่ 4.5	ความชุกของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคตับระยะตับวาย (decompensated cirrhosis) ที่รอการเปลี่ยนตับ และในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนตับ (post liver transplantation)	84
ภาพที่ 5.1	แสดงระยะของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง (hepatitis B carrier) เป็นสี่ระยะ โดยใช้ผลการตรวจเลือด และลักษณะอาการทางคลินิกร่วมด้วย	97
ภาพที่ 5.2	ตัวอย่างแสดงผลการตรวจยีน <i>CYP2R1</i> ตรงตำแหน่ง rs2060793 (T>C) ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีสามคนที่มีจีโนไทป์ TC, TT และ CC ตามลำดับ	108
ภาพที่ 6.1	ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง (delta levels) ของวิตามินดี (A) และ ระดับ IP-10 (B) ในกลุ่มผู้ป่วย CHC ที่ได้รับวิตามินดี หรือ ยาหลอก (placebo) เป็นเวลา 6 สัปดาห์	130
ภาพที่ 6.2	อัตราการหาย (sustained virologic responses) ของผู้ป่วย CHC ที่มียีน <i>IL28B</i> จีโนไทป์ TC หรือ TT เมื่อเปรียบเทียบโดย SNP ของยีน IP-10 (rs56061981 G>A) แบบ GG หรือ non-GG	131
ภาพที่ 7.1	ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากการเจาะตับของผู้ป่วยโรคตับแข็ง	147
ภาพที่ 7.2	แสดงภาพผลการตรวจ transient elastography เพื่อประเมินพังผืดในตับของผู้ป่วยจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ป่วยด้วยโรคตับแข็งจากไขมันพอกตับ (A) ตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบีหลังการรักษา (B) และก่อนการรักษา (C)	148

ภาพที่ 7.3	แสดงกระบวนการ fibrogenesis ในตับ ประกอบด้วยการสร้างและสลายพังผืดในตับ	150
ภาพที่ 7.4	ความเกี่ยวข้องของวิตามินดีกับการเกิดพังผืดในตับ	153
ภาพที่ 7.5	ผลการศึกษาการให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วย CHC ที่มีภาวะขาดวิตามินดี กับผลต่อไฮโดโคห์น และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด fibrogenesis	157
ภาพที่ 7.6	แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของตับ (liver stiffness measurement) วัดด้วยเครื่อง Fibroscan® (A) และความชุกของการขาดวิตามินดี (ระดับวิตามินดี <30 ng/mL) (B) เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาผู้ป่วย CHC ด้วยยาต้านไวรัสชนิด DAA	159
ภาพที่ 8.1	กลไกการเกิดภาวะไขมันพอกตับตามทฤษฎีแบบ “Multiple hit”	171
ภาพที่ 9.1	ความชุกของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ติดตามตรวจในคลินิก โรคมะเร็งตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	194
ภาพที่ 9.2	แสดงตำแหน่งของ SNPs ในยีนวิตามินดีรีเซพเตอร์ (VDR) ที่ใช้ในการศึกษา (A) และ triangular linkage disequilibrium (LD) ของกลุ่มผู้ป่วย CRC ในการศึกษาความสัมพันธ์ของ VDR SNPs กับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในคนไทย (B)	203
ภาพที่ 10.1	ค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในกลุ่มผู้ป่วย CHC เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังจากได้รับวิตามินดีเป็นเวลา 6 สัปดาห์	223



สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1	ยีนที่เกี่ยวข้องกับสารและเอนไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของวิตามินดี	34
ตารางที่ 3.1	ระดับอ้างอิงของวิตามินดี โดยการวัดปริมาณของ 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] ตามคำแนะนำของ Endocrine Society ของสหรัฐอเมริกา และข้อมูลขยายความจาก Holick MF, N Engl J Med 2007	45
ตารางที่ 3.2	ผลการศึกษาภาวะขาดวิตามินดีในประชากรไทย	47
ตารางที่ 3.3	ผลการศึกษาภาวะขาดวิตามินดีในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะโรคในประเทศไทย	48
ตารางที่ 3.4	สาเหตุของการขาดวิตามินดี	53
ตารางที่ 3.5	ข้อมูลของ SNP ของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์วิตามินดี	57
ตารางที่ 3.6	ผลกระทบของการขาดวิตามินดีต่อสุขภาพ	59
ตารางที่ 4.1	ความชุกของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคตับด้วยสาเหตุต่าง ๆ จากข้อมูลในต่างประเทศ	78
ตารางที่ 10.1	สูตรการให้วิตามินดี 2 ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบซีในระยะเวลา 6 สัปดาห์	222



สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ (Abbreviations)

%	Percent
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxy vitamin D (calcitriol)
15°00, N	15 degrees, 00 minutes, North
1-OHase	25-hydroxy vitamin D-1alpha hydroxylase (CYP27B1)
24-OHase	Vitamin D-24-hydroxylase
25(OH)D	25-hydroxy vitamin D (calcidiol or calcifediol)
25-OHase	Vitamin D-25-hydroxylase
5' UTR	5' untranslated region
ACLF	Acute on chronic liver failure
AGT	Abnormal glucose tolerance
AIH	Autoimmune hepatitis
ALT	Alanine aminotransferase
Anti-HBc	Antibody to hepatitis B core antigen
Anti-HBe (HBeAb)	Antibody to hepatitis B e antigen
Anti-HBs	Antibody to hepatitis B surface antigen
Anti-HCV	Antibody to hepatitis C virus
<i>Apal</i>	<i>Acetobacter pasteurianus, subspecies pasteurianus</i> I
APC	antigen presenting cells
APRI	AST to Platelet Ratio Index
AST	Aspartate aminotransferase
ATGL	Adipose triglyceride lipase
BAD	Bcl-2 associated agonist of cell death
BAK	Bcl-2 homologous antagonist killer
BAX	Bcl-2-associated X protein
Bcl-2	B-cell lymphoma 2

Beclin 1	A mammalian ortholog of the yeast autophagy-related gene 6 (Atg6) and BEC-1 in the <i>C. elegans</i> nematode
bp	Base pair
<i>BsmI</i>	<i>Bacillus stearothermophilus</i> I
$C_{27}H_{44}O$	Secosteroid
CCA	Cholangiocarcinoma
cccDNA	covalently closed circular DNA
CD8	Cluster of differentiation 8 (cytotoxic T cells)
CDKs	Cyclin dependent kinases
CHB	Chronic hepatitis B
CHC	chronic hepatitis C
ChIP	Chromatin immunoprecipitation
ChIP-seq	Chromatin immunoprecipitation followed by sequencing
CKIs	Cyclin dependent kinases inhibitors
CoA	Long-chain fatty acyl-coenzyme A
<i>COL13A1</i>	Collagen type XIII alpha 1 chain
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRC	Colorectal cancer
CRP	C-reactive protein
CT scan	Computerized tomography scan
CTGF	Connective tissue growth factor
C-X-C	cysteine-x-cysteine
CXCL10	C-X-C motif chemokine ligand 10
CXCR3	CXC chemokine receptor
CXCR3	CXC chemokine receptor
CYP	Cytochrome P450 enzymes (superfamily of enzymes)
CYP27B1	CYP (superfamily)-27 (family)-B (subfamily)-1 (individual gene)
D	Vitamin D2 or vitamin D3
D2	Vitamin D2 (ergocalciferol)
D3	Vitamin D3 (cholecalciferol)
DAA	direct acting antiviral agents
DAG	Diacylglycerol
DBP	Vitamin D binding protein

DC	Dendritic cells
<i>DHCR7</i>	7-Dehydrocholesterol reductase
DMBA	7,12-dimethylbenzanthracene
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPP4	Dipeptidyl peptidase IV (CD26)
dsDNA	Double stranded DNA
ECM	Extracellular matrix
ENA78	Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (CXCL5)
ER	Endoplasmic reticulum
F1, F2, F3, F4	Fibrosis stage 1, 2, 3, 4
Fas ligand	Type-II transmembrane protein that belongs to the tumornecrotic factor (TNF) family
FFA	Free fatty acid
FIB-4	Fibrosis-4
<i>FokI</i>	<i>Flavobacterium okeanoikoites I</i>
FXR	Farnesoid X receptor
G	genotype
GAS	Gamma activated sequence
GC	Group-specific component
<i>GCKR</i>	Glucokinase regulatory protein
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GTP	Guanosine-5'-triphosphate
GWAS	Genome wide association study
HbA1C	Hemoglobin A (adult), type 1, subtype C
HBcAg	Hepatitis B core antigen
HBcrAg	HBV core-related antigen
HBeAg	Hepatitis B e antigen
HBIG	Hepatitis B immunoglobulin
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HBV	Hepatitis B virus
HBxAg	Hepatitis B x antigen
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C virus

HDL	High-density lipoprotein
HEV	Hepatitis E virus
<i>Hinfl</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> Rf I
HIV	Human immunodeficiency virus
HSC	Hepatic stellate cells
<i>HSD17B13</i>	Hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13
HWE	Hardy-Weinberg equilibrium
ICC	Intrahepatic cholangiocarcinoma
IFN	Interferon
IFN γ	Interferon gamma
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IL	Interleukin
IMPDH	Inosine monophosphate dehydrogenase
<i>in vivo</i>	Within the living
<i>INFL3, IFNL4</i>	Interferon lambda 3, Interferon lambda 4
INR	international normalized ratio
IP-10	Interferon gamma-induced protein 10
IRES	internal ribosome entry site
ISG	Interferon-stimulated genes
IU	International unit
Jak/STAT	Janus kinase and signal transducer and activator of transcription
kPa	Kilo Pascal
LD	Triangular linkage disequilibrium
LPS	Lipo-polysaccharide
LXR	Liver X receptor
MAG	Monoacylglycerol
MART-10	19-nor-2 α -(3-hydroxypropyl)-1 α ,25(OH) ₂ D ₃
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MELD	Model for end-stage liver disease
MGL	Monoacylglycerol lipase
MHC	Major histocompatibility complex
miR-122	microRNA 122

MMP	Metalloproteinase
MRE	Magnetic resonance elastography
MRI	Magnetic resonance imaging
mRNA	Messenger RNA
MS	Multiple sclerosis
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NA	nucleoside/nucleotide analogs
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NANBH	non-A, non-B hepatitis virus
NAS score	NAFLD activity score
NASH	non-alcoholic steatohepatitis
ng/mL	Nanogram per millilitre
NGT	Normal glucose tolerance
-NH ₂	Amino group
NHANES III	The National Health and Nutrition Examination Survey III
NK cells	Natural killer cells
nmol/mL	Nanomoles per millilitre
NR1D1	Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D Member 1
NR-4A1	Nuclear receptor subfamily 4 group A member 1
NS3	Nonstructural protein 3 (protease)
NS5A	Nonstructural protein 5A (membrane associated protein)
NS5B	Nonstructural protein 5B (RNA-dependent RNA polymerase)
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide
-OH	Hydroxyl group
p53	Tumor suppressor protein p53 (53-kilodalton protein)
<i>PARVB</i>	Parvin beta
PBC	Primary biliary cholangitis
PCR	Polymerase chain reaction
PD-1	programmed cell death protein 1 receptor
PDGF	Platelet derived growth factor
PEG	Polyethylene glycol
peg-IFN	Pegylated interferon
pgRNA	Pre-genomic RNA

PI3KC3	Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3
PIIINP	Procollagen type III peptide
PNPLA3	Patatin-like phospholipase 3
PubMed	Public MEDLINE (NLM journal articles database)
QLFTs	Quantitative liver function tests
rcDNA	Relaxed chromosome DNA
RCT	Randomized double-blind placebo-controlled trial
RNA	Ribonucleic acid
rs2060793	reference SNP ID number 2060793
RVR	Rapid virological response
RXR	Retinoic acid receptor
<i>SAMM50</i>	Sorting and assembly machinery component
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SGOT	Serum glutamic-oxaloacetic transaminase
SGPT	Serum glutamic-pyruvic transaminase
<i>SLC10A1</i>	Solute carrier family 10 member 1
SMAD	Sma and Mad proteins from <i>Caenorhabditis elegans</i> and <i>Drosophila</i>
SNP	Single nucleotide polymorphisms
SPF	Sun protection factor
SR-BI (SCARB1)	Scavenger receptor class B type 1
SVR	sustained virologic response
T, C	Thymine, cytosine
TAA	Thioacetamide
TAF	Tenofovir alafenamide
TAG	Triacylglycerol
<i>TaqI</i>	<i>Thermus aquaticus</i> I
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TG	Triglyceride
TGF β	Transforming growth factor beta
TH1, TH2	T helper cell type 1, T helper cell type 2
TH17	T helper 17 cells

TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinase 1
TLR	Tol like receptor
<i>TM6SF2</i>	Transmembrane 6 superfamily 2
TNF α	Tumor necrotic factor alpha
Treg	Regular T cell
<i>Tru91</i>	<i>Thermus ruber</i> 9 I
UV, UVA, UVB, UVC	Ultraviolet, ultraviolet A, ultraviolet B, ultraviolet C
VD	Vitamin D
VDR	Vitamin D receptor
<i>Vdr</i> ^{-/-}	<i>Vdr</i> knockout
VDREs	Vitamin D receptor response elements
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLDL	Very low-density lipoprotein



อาร์มกบท: ทำไมวิตามินดี
(Prologue: why vitamin D?)





ในบทนี้มีเป้าหมายเพื่ออธิบายแนวความคิด ความสำคัญ ชี้ปัญหา และเหตุที่ควรเข้าไปศึกษาเกี่ยวกับวิตามินดีในคนทั่วไป โดยเฉพาะสำหรับผู้เขียน คือ ผู้ป่วยโรคตับ ก่อนที่จะลงไปสู่ความรู้พื้นฐานและรายละเอียดของเรื่องในบทต่อ ๆ ไป ปัญหาของความเข้าใจเกี่ยวกับวิตามินดีจะคล้ายกันกับปัญหาของผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังในหมู่ประชากรไทย เริ่มจากความไม่รู้หรือทราบอยู่แต่ไม่ได้ใส่ใจ เหตุเบื้องต้นคือ ไม่รู้ผลกระทบ หรือไม่รู้จักจึงไม่หาเหตุแห่งทุกข์ ปัญหาที่ตามมาคือ มรรควิธีของการรักษา ยังมีข้อน่าสนใจทั้งหลักการและแนวคิดของคนไทย นักวิจารณ์หลายท่านมักจะทำให้ความเห็นว่าเป็นเมื่อต้องกินวิตามินเพื่อเรื่องกระดูกอยู่แล้ว ก็ไม่ต้องคิดวิจัยต่อไปมาก เพราะถ้ามีประโยชน์แล้ว ก็จะมีประโยชน์ไปสู่ส่วนอื่นเช่นกัน ในแนวทางวิทยาศาสตร์นั้น การพิสูจน์ทราบถึงเหตุและผลของการกินวิตามินดีก็เป็นสิ่งสำคัญคือไม่ควรเชื่อตาม ๆ กันไป ซึ่งผู้เขียนจะค่อย ๆ ชี้ให้เห็นด้วยงานวิจัย ถึงแนวคิดที่จะนำไปปรับใช้ในโรคตับอย่างไรและจะพัฒนาต่อไปอย่างไร

วิตามินอื่นให้ลืบททำไมต้องเลือกวิตามินดี

การกินวิตามินเป็นที่นิยมกันมากในปัจจุบัน เรียกได้ว่าเป็นความนิยมของคนทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนไทยยุคปัจจุบัน ผู้เขียนจะวิจารณ์ได้ในผู้ป่วยโรคตับ เหตุเพราะผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังในคลินิกมากกว่าครึ่งหนึ่งกินวิตามินอย่างใดอย่างหนึ่งโดยที่แพทย์ไม่ได้เป็นผู้สั่งการรักษา และผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมักจะมีคำถามประจำคือ ขอให้แพทย์แนะนำว่ากินอาหารประเภทไหนและวิตามินชนิดใด เพื่อช่วยให้โรคตับหายหรือดีขึ้น ในจำนวนนั้น วิตามินที่นิยมมาก เมื่อทราบว่าเป็นโรคตับคือวิตามินบี รองลงมาคือวิตามิน เอ ซี อี และดี ตามลำดับ และท้ายที่สุดที่มักจะไม่พูดถึงคือ วิตามินเค

วิตามินบี (vitamin B)

วิตามินบี 1, 6, 12 และวิตามินบีรวม ถือเป็นวิตามินที่นิยมรับประทานกันในกลุ่มคนทั่วไป ถ้าผู้ป่วยโรคตับไปพบแพทย์ไม่ว่าจะตามคลินิก โรงพยาบาล หรือไปซื้อยาตามร้านขายยา ก็มักจะได้วิตามินบีกลับไปกิน วันละสามเวลาเป็นส่วนใหญ่ กินไปเรื่อย ๆ ซึ่งผู้เขียนเองยังไม่เข้าใจในตรรกะที่ชัดเจนว่าทำไมแพทย์จึงจ่ายวิตามินบี และผู้ป่วยยอมที่จะกินวิตามินได้ถึงวันละสามเวลา ซึ่งเป็นสิ่งที่ยากและน่าจะรบกวนชีวิตประจำวัน ไม่ใช่สิ่งที่ง่ายเลยเวลาที่แพทย์ให้การรักษาโรคที่สำคัญ เช่น โรคติดเชื้อ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะไม่สามารถกินยาวันละสามถึงสี่ครั้งได้ครบ ถึงแม้จะในระยะเวลานั้นสั้นเพียง 5-7 วัน แพทย์โรคตับจ่ายยา

ต้านไวรัสตับอักเสบบีวันละเม็ด ยังถามแล้วถามอีก ไม่กินได้หรือไม่ กลัวกินไม่ครบ กลัวลืม กลัวภาวะแทรกซ้อน ฯลฯ แต่ไม่บ่นสักคำที่จะกินวิตามินวันละ 3 เวลา

หลักฐานการขาดวิตามินบี มักจะเป็นในผู้ป่วยโรคตับจากแอลกอฮอล์ที่ดื่มมากจนขาดสารอาหาร หรือโรคตับแข็งระยะที่เป็นมากและระยะท้ายซึ่งส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยโรคตับจากแอลกอฮอล์ เหตุเพราะตับเป็นที่สะสมวิตามินบี

วิตามินบี 1 (vitamin B1: thiamine)

หากขาดมากอาจจะมาด้วยอาการของระบบเส้นประสาทชา ยกขาไม่ขึ้น reflex บริเวณขาสองข้างลดลงในโรค beriberi หรือมีอาการทางสมองในลักษณะ Wernicke's encephalopathy หรือ Korsakoff's syndrome ซึ่งในประสบการณ์จะพบลักษณะอาการทางสมองทั้ง 2 ชนิดได้น้อยมาก ผู้ป่วยโรคตับส่วนใหญ่ก็จะเกี่ยวเนื่องกับการดื่มแอลกอฮอล์จนขาดสารอาหารหรือการเป็นโรคตับและขาดวิตามินบี 1 ถึงขนาดมีอาการทางหัวใจ หัวใจวายที่เรียกว่า Shoshin beriberi นั้นแทบจะหาไม่ได้ในทางคลินิกที่เกี่ยวข้องเนื่องจากโรคตับ

วิตามินบี 6 (vitamin B6: pyridoxine)

เป็นวิตามินที่สำคัญใน methionine homocysteine cycle pathway อันเป็นวงจรสำคัญในการสลายหรือลดอนุมูลอิสระ หรือภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) ที่ไปทำลายองค์ประกอบของเซลล์ โดยผ่านทางกลูตาไทโอน (glutathione) โดยวิตามินบี 6 เป็นส่วนสำคัญของเอนไซม์ cystathionine beta-synthase และ gamma-cystathionase ในปฏิกิริยา homocysteine transsulfuration ที่ถือเป็นตัวกำหนดปฏิกิริยาที่สำคัญ (rate limiting step) ฉะนั้นถ้าขาดจะมีผลต่อกระบวนการนี้ การขาดวิตามินบี 6 มักเกิดในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มาก และผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์¹ แต่การให้ทดแทนวิตามินบี 6 หรือให้วิตามินบี 6 ร่วมกับกลูตาไทโอนในผู้ป่วยตับแข็ง มีงานวิจัยทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าอาจไม่ได้มีผลในการลดภาวะออกซิเดชันลงได้ตามทฤษฎี²

วิตามินบี 12 (vitamin B12: cobalamine)

มีความสำคัญในการสร้างระบบเม็ดเลือด การขาดทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง เม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ ซึ่งในโรคตับแข็งเองขนาดเม็ดเลือดแดงมักจะมีขนาดใหญ่อยู่แล้วจากความผิดปกติของฟอสโฟลิพิดบริเวณผนังเซลล์เม็ดเลือดแดง นอกจากนี้การขาดวิตามินบี 12



ยังทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดลดลง การขาดวิตามินบี 12 มักจะพบในผู้ป่วยที่ขาดสารอาหาร ผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรัง นอกจากนี้วิตามินบี 12 ยังเป็นส่วนสำคัญในปฏิกิริยาการเปลี่ยน homocysteine to methionine เช่นกัน แต่การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มาก และผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์กลับพบว่า มีระดับของวิตามินบี 12 สูงกว่าระดับในกลุ่มคนปกติ³ ในอีกมุมมองของโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีซึ่งพบได้บ่อยเช่นกันในประเทศไทย มีการศึกษาที่น่าสนใจในระดับเซลล์ที่ค้นพบว่า วิตามินบี 12 ซึ่งมีมากอยู่ในเซลล์มีปฏิกิริยายับยั้งการแปลรหัสพันธุกรรม (translation) ในส่วนก่อนเข้าสู่ไรโบโซมของเซลล์ตรงตำแหน่งที่เรียกว่า IRES (internal ribosome entry site) บนสายพันธุกรรมของไวรัส⁴ อย่างไรก็ตาม จำนวนไวรัสในเลือดของผู้ป่วยมีระดับสูงขึ้นแปรผันไปกับระดับของวิตามินบี 12 อีกนัยหนึ่งคือ ระดับวิตามินสูง ไวรัสแบ่งตัวมาก⁴ ซึ่งดูจะค้านกันในทีเดียว การศึกษาเพื่อพิสูจน์แนวคิดทางวิทยาศาสตร์ในปีต่อ ๆ มา ในยุคที่การรักษาไวรัสตับอักเสบบียังใช้ยาอินเตอร์เฟียรอนร่วมกับไรบาวิริน พบว่าการให้วิตามินบี 12 ช่วยส่งเสริมการหายจากโรคได้ดีขึ้น (sustained virologic response: SVR) ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารซึ่งถือว่าอยู่ในระดับแนวหน้าของวงการโรคตับ^{5,6} อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่ไต่ถามได้ยังต้องมีการยืนยันในการศึกษาที่ขนาดใหญ่ขึ้น แต่บังเอิญแนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเปลี่ยนเข้าสู่ยุคของยายับยั้งไวรัสตับอักเสบบี กลุ่มดีเอเอ (direct acting antiviral agents: DAA) ซึ่งสามารถรักษาโรคให้หายได้มากกว่าร้อยละ 90 ทำให้ความจำเป็นในการพิสูจน์สมมุติฐานนี้หมดไป

โดยภาพรวมจากข้อมูลทางวิทยาศาสตร์และทางคลินิก การให้วิตามินบีรวม หรือวิตามินบี 1, 6, 12 ที่นิยมให้ในผู้ป่วยโรคตับ นอกจากกลุ่มที่ติดสุราเรื้อรังแล้ว ยังไม่มีข้อมูลพิสูจน์อย่างชัดเจนมากนักในการให้เสริมอาหารในขณะที่มีภาวะที่ตับอักเสบบีเรื้อรังที่ยังไม่เข้าสู่ระยะตับแข็งหรือรวมไปถึงตับแข็งระยะต้นที่ยังไม่ถึงภาวะตับวาย โดยที่ข้อมูลทั้งหลายส่วนใหญ่เป็นข้อมูลจากต่างประเทศ ผู้เขียนกลับมีความคิดว่า ด้วยวิถีชีวิต วัฒนธรรม การกินอาหารของคนไทย ซึ่งเดิมนิยมกินข้าวขัดสีแต่ในปัจจุบันเริ่มนิยมเป็นข้าวกล้องผสม รวมถึงการกินผักผลไม้ที่มีอยู่ในประเทศที่ค่อนข้างจะแตกต่างจากซีกโลกตะวันตกอย่างมาก ผู้เขียนยังเชื่อว่าเรายังต้องการข้อมูลการศึกษาเฉพาะในคนไทยและการศึกษาต่อยอดในทางวิทยาศาสตร์ร่วมกับทางคลินิก ซึ่งผลการศึกษาไม่จำเป็นต้องออกมาเหมือนกับต่างประเทศเสมอไป