

ผลของการให้รับประทานวิตามินดีต่อการติดเชื้อทางช่องท้องในผู้ป่วย ที่ล้างไตทางช่องท้อง : การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

Effect of Ergocalciferol Supplementation on Peritonitis among Peritoneal Dialysis Patients : A Randomized Controlled Trial

กฤตพงษ์ สมบูรณ์ ว.อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคไต*

ศิริพร คำสะอาด ส.ต.**

*โรงพยาบาลกาฬสินธุ์ จังหวัดกาฬสินธุ์

**สาขาวิชาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ

คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Krittapong Somboon Dip.Subspecialty Board of Nephrology*

Siripom Kamsa-ard Dr.P.H.**

*Kalasin Hospital, Kalasin Province

**Department of Epidemiology and Biostatistics,

Faculty of Public Health, Khon Kaen University

Received : November 30, 2022

Revised : December 23, 2022

Accepted : January 12, 2023

บทคัดย่อ

การให้รับประทานวิตามินดีลดการติดเชื้อทางช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง อย่างไรก็ตาม ยังขาดข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมว่า ผลของการให้วิตามินดีช่วยลดการติดเชื้อทางช่องท้องหรือไม่ จึงนำมาสู่การศึกษาวิจัยนี้ที่เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม ตัวอย่างเป็นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องมาอย่างน้อย 1 เดือน ที่มีนัดติดตามการรักษาในโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ โดยผู้ป่วยต้องไม่มีการติดเชื้อทางช่องท้องมาก่อนภายใน 3 เดือน ไม่เป็นโรคมะเร็ง ไม่ได้รับวิตามินดีมาก่อน ระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ในเลือดเกิน 50 pg/ml และแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 10.5 mg/dl โดยกลุ่มทดลอง 31 ราย ได้รับประทานวิตามินดี (Ergocalciferol) ขนาด 40,000 IU ต่อสัปดาห์ ติดต่อกัน 20 สัปดาห์ กลุ่มควบคุม 26 ราย ไม่ได้รับประทานวิตามินดี ผลการศึกษาพบระดับวิตามินดีในเลือดของกลุ่มทดลอง 32.8 ng/ml กลุ่มควบคุม 13.9 ng/ml และหลังการติดตามโดยเฉลี่ย 25 สัปดาห์ พบการติดเชื้อทางช่องท้องในกลุ่มทดลอง 4 ราย (ร้อยละ 12.9) กลุ่มควบคุม 4 ราย (ร้อยละ 15.4) การเสียชีวิต กลุ่มทดลอง 3 ราย (ร้อยละ 9.7) กลุ่มควบคุม 2 ราย (ร้อยละ 7.7) ข้อสรุป ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การติดเชื้อทางช่องท้องและการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องซึ่งรับประทานวิตามินดี (Ergocalciferol) 40,000 IU ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 20 สัปดาห์ กับ กลุ่มที่ไม่ได้รับประทานวิตามินดี ข้อเสนอแนะ หลังการติดตามเป็นเวลา 25 สัปดาห์ ควรศึกษาประสิทธิผลในการเพิ่มระดับวิตามินดีให้เพียงพอในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง และปริมาณวิตามินดี (Ergocalciferol) ที่ปลอดภัย

คำสำคัญ: การติดเชื้อทางช่องท้อง การล้างไตทางช่องท้อง ภาวะขาดวิตามินดี

Abstract

Background: Observational studies support an association between a low blood 25-hydroxyvitamin D level and the risk of peritonitis among CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) patients. However, whether vitamin D supplementation lowers the risk of peritonitis among CAPD patients is unknown.

Methods: This research randomly assigned adults who continued CAPD at least one month in Kalasin hospital and no diagnostic criteria for previous history of peritonitis-related CAPD in 3 months, active cancer,

receive oral vitamin D, pregnant, serum intact PTH (Parathyroid hormone) below 50 pg/ml and corrected serum calcium above 10.5 mg/dl to receive 40,000 IU per week of ergocalciferol or control groups (no oral ergocalciferol) duration 20 weeks, regardless of the baseline serum 25-hydroxyvitamin D level. The primary outcome in this time-to-event analysis was new-onset peritonitis-related CAPD.

Results: A total 57 participants underwent randomization (31 to the ergocalciferol group and 26 to the control group). By week 20th, the mean serum 25-hydroxyvitamin D level in the ergocalciferol group was 32.8 ng/ml, as compared with 13.9 ng/ml in the control group. After a median follow-up of 25 weeks, the primary outcome of peritonitis-related CAPD occurred in 4 participants in the vitamin D group and 4 in the control group. The incidence of adverse events did not differ significantly between the two groups.

Conclusions: Among CAPD patients, ergocalciferol supplementation at a dose 40,000 IU per week total duration 20 weeks did not result in a significantly lower risk of peritonitis-related CAPD than control.

Keywords: Peritonitis-related CAPD, Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Vitamin D deficiency

บทนำ

ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบติดเชื้อจากการล้างไตทางช่องท้อง (peritonitis-related CAPD) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตถึงร้อยละ 16 ของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง⁽¹⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบเป็นการเพิ่มอัตราเสียชีวิตโดยรวม (all-cause mortality) 1.95 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อ⁽²⁾ International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) ได้ให้แนวทางในการป้องกันการติดเชื้อทางช่องท้อง และการจัดการปัจจัยเสี่ยงที่สามารถควบคุมได้นั้น คือ การจัดการสภาพแวดล้อมให้เหมาะสม ได้แก่ การฝึกอบรมการล้างไตทางช่องท้อง การรับประทาน อาหาร วิตามิน และเกลือแร่ที่เหมาะสม เพื่อไม่ให้เกิดภาวะอ้วน ภาวะเกลือแร่โพแทสเซียมต่ำในเลือด ภาวะอัลบูมินต่ำในเลือด และการรับประทานวิตามินดีเสริม^(1,3) ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องมีอุบัติการณ์ขาดวิตามินดีถึงร้อยละ 96-100⁽⁴⁻⁶⁾ และการติดเชื้อต่างๆ ที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดเยื่อช่องท้องอักเสบติดเชื้อ และภาวะสมองเสื่อม⁽⁷⁻⁹⁾ นอกจากนี้ยังทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์สูงขึ้น ภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดและลิ้นหัวใจ ภาวะชืดและการตอบสนองต่อฮอร์โมนอิริธโรโพรอิอินลดลง⁽¹⁰⁻¹⁶⁾ การได้รับวิตามินดีช่วยรักษาภาวะระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ที่สูง⁽¹⁷⁾ และ

ยังส่งผลให้ลดการติดเชื้อทางช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง เป็นการลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง โดยเฉพาะมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน หากได้รับวิตามินดีรับประทานเสริมจะช่วยป้องกันการติดเชื้อทางช่องท้องได้ แต่การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อประเมินประสิทธิผลของวิตามินดีต่อการติดเชื้อทางช่องท้อง ยังไม่เคยมีปรากฏมาก่อน จึงทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาประเด็นดังกล่าว โดยคาดหวังว่า การให้รับประทานวิตามินดีแก่ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจะช่วยลดการติดเชื้อทางช่องท้อง และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวิตามินดีชนิดรับประทาน Ergocalciferol ต่อการติดเชื้อทางช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง
2. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวิตามินดีชนิดรับประทานต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม การสุ่มแบบบล็อก (Block randomization)

โดยนักสถิติใช้โปรแกรม Stata สร้างบล็อก ซึ่งกำหนดให้ขนาดของแต่ละบล็อกไม่เท่ากัน ขนาดของบล็อก 2-12 จำนวนทั้งหมด 28 บล็อก จากนั้นเขียนตัวอักษร A หมายถึง กลุ่มทดลอง และ B หมายถึง กลุ่มควบคุมลงในกระดาษแต่ละแผ่นตามลำดับ ตรงกับลำดับในบล็อกที่โปรแกรมสร้างขึ้นแล้วบรรจุกระดาษลงในซองทึบ ที่ไม่สามารถส่องผ่านแสงได้ โดย 1 ซองต่อกระดาษ 1 แผ่น จากนั้นฉีกซอง และเขียนหมายเลขบนมุมขวาหน้าซองตามลำดับที่ในบล็อกแล้วส่งมอบซองทั้งหมด ให้กับเภสัชกรโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ประจำโครงการวิจัย 1 ท่าน (ผู้ช่วยผู้วิจัย) เพื่อทำการจัดสรรอาสาสมัครเข้ากลุ่มตามลำดับที่บนหน้าซอง

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ เป็นผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องมาแล้วอย่างน้อย 1 เดือน อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์คัดออก ได้แก่ มีการติดเชื้อทางช่องท้องมาก่อนภายใน 3 เดือน เป็นโรคมะเร็ง ได้รับวิตามินดีมาก่อนตั้งครรรภ์ กำลังให้นมบุตร มีผลตรวจระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ในเลือดน้อยกว่า 50 pg/ml หรือมีผลระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 10.5 mg/dl และไม่สามารถสื่อสารได้รู้เรื่อง

ผู้ป่วยในหน่วยล้างไตทางช่องท้องโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ จำนวน 280 ราย เมื่อผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก สุ่มผู้ป่วยเข้ากลุ่ม เหลือผู้ป่วยที่นำเข้ามาในการวิเคราะห์ 57 ราย แบ่งเป็น กลุ่มทดลอง 31 ราย และกลุ่มควบคุม 26 ราย ดังรายละเอียดในแผนภูมิที่ 1

ทำการวิจัย ณ หน่วยล้างไตทางช่องท้องโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ เพื่อปิดบังผู้วิจัย แพทย์ พยาบาลที่ดูแล ยกเว้นเภสัชกรที่ได้รับมอบหมายประจำเพียง 1 คน ที่ทำหน้าที่คอยกำกับติดตามการศึกษาวิจัยให้เป็นไปตามแผนการดำเนินงานที่ระบุไว้ในโครงร่างวิจัย ผู้วิจัยจะพิมพ์คำสั่งการรักษาให้รับประทานวิตามินดี Ergocalciferol พร้อมวิธีการรับประทานที่เหมือนกันลงในระบบฐานข้อมูลเวชระเบียน (โปรแกรม HosXP) ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม สิ่งทดลอง (Intervention) คือ วิตามินดี Ergocalciferol ขนาด 20,000 IU โดยอาสาสมัครกลุ่ม

ทดลองได้รับวิตามินดีไปรับประทานที่บ้าน เภสัชกรเป็นผู้แนะนำโดยให้รับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ครั้งละ 2 เม็ดหลังอาหารเช้า เป็นเวลา 20 สัปดาห์ สำหรับกลุ่มควบคุมไม่ได้รับวิตามินดี การวางแผนการรักษาอื่นๆ โดยอายุรแพทย์โรคไตซึ่งกระทำโดยอิสระตามดุลยพินิจของแพทย์

ผลลัพธ์ แบ่งเป็น ผลลัพธ์หลักกับผลลัพธ์รอง ผลลัพธ์หลัก คือ ภาวะติดเชื้อทางช่องท้อง ผลลัพธ์รอง ได้แก่ ภาวะติดเชื้ออื่นๆ การเสียชีวิตจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ โดยอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มถูกติดตามเพื่อประเมินผลลัพธ์หลักและรองหลังจากเข้าร่วมโครงการไปแล้ว 4, 12, 20 และ 24 สัปดาห์ การระบุว่า มีผลลัพธ์หลักหรือรองเกิดขึ้นหรือไม่ เป็นไปตามเกณฑ์และการวินิจฉัยโดยแพทย์ เมื่อมีผลลัพธ์เกิดขึ้นแล้ว ผู้บันทึกการเกิดผลลัพธ์ คือ ผู้วิจัย โดยระบุผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นพร้อมวันที่เกิดผลลัพธ์ สิ้นสุดการติดตามเมื่ออาสาสมัครเกิดภาวะติดเชื้อทางช่องท้อง หรือเกิดการเสียชีวิต หรือระดับแคลเซียมเกิน 10.5 mg/dl หรืออาสาสมัครขอยุติการเข้าร่วมวิจัย

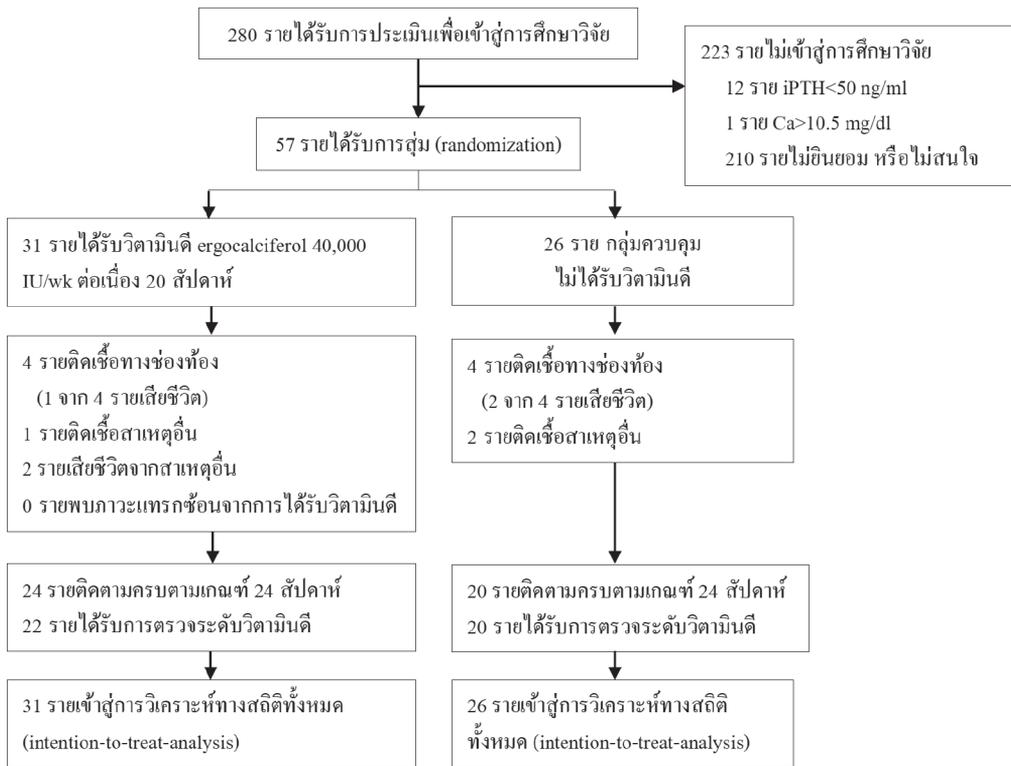
นอกจากนี้ในวันแรกของการเข้าร่วมโครงการผู้วิจัยยังได้บันทึกข้อมูลต่างๆ ของอาสาสมัครจากการสอบถามและประวัติจากเวชระเบียน ได้แก่ เพศ วันเดือนปีเกิด เพื่อนำมาคำนวณอายุ วันเดือนปีที่เริ่มล้างไตทางช่องท้อง การเป็นโรคเบาหวาน การรับประทานแคลเซียม ผลการตรวจเลือดเพื่อแสดงระดับ Hemoglobin, Potassium, Corrected Calcium, phosphorus, iPTH (intact parathyroid hormone) และ TSH (thyroid stimulating hormone) แต่สำหรับ Total Kt/V มีการตรวจในสัปดาห์ที่ 4 หลังเข้าร่วมโครงการ Serum 25-hydroxyvitamin D ตรวจในสัปดาห์ที่ 20 หลังเข้าร่วมโครงการ นอกจากนี้ยังมีการประเมินภาวะซึมเศร้า (8Q และ 9Q) และภาวะความจำเสื่อม โดยให้อาสาสมัครทำแบบประเมินดังกล่าว ในวันแรกของการเข้าร่วมโครงการ ผู้ประเมิน คือนักจิตวิทยาคลินิก การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการเพื่อวัดค่า Hemoglobin, Potassium, Calcium และ Phosphorus วันแรกของการเข้าร่วมโครงการและหลังเข้าร่วมโครงการแล้วสัปดาห์ที่ 4, 12, 20 และ 24 ยกเว้นระดับ PTH

มีการตรวจในวันแรกที่เข้าร่วมโครงการและตรวจอีกครั้ง หลังเข้าร่วมโครงการไปแล้ว 20 สัปดาห์ จากนั้นผู้วิจัยทำการบันทึกผลการตรวจ ในระหว่างติดตามอาสาสมัคร เกสซ์กรยังได้มีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทานวิตามินดี โดยเป็นการสอบถามผ่านทางโทรศัพท์ และทุกครั้งที่นัดมาติดตามการรักษา อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องผูก เบื่ออาหาร กล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึม ซัก และ ปัสสาวะบ่อย สอบถามการรับประทานวิตามินดี และบันทึกปริมาณวิตามินดีที่ส่งจ่ายเพื่อบอกถึงปริมาณวิตามินดีที่ได้รับต่อการติดตามระดับแคลเซียมในเลือดตามโปรโตคอล เพื่อเฝ้าระวังภาวะวิตามินดีเกินขนาด หากเกิดอุบัติการณ์ ภาวะติดเชื้องูทางช่องท้องขึ้นตามเกณฑ์การวินิจฉัย พบอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ คือ (1) มีอาการและอาการแสดงเข้าได้ (เช่น ปวดท้อง และ/หรือน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ชून) (2) ส่งตรวจน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง (โดยต้องใช้น้ำยาในช่องท้องนานมากกว่า 2 ชั่วโมง) พบปริมาณเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100 cell/ μ l และเป็นชนิด neutrophil มากกว่าร้อยละ 50 (3) พบเชื้อในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องจากการเพาะเชื้อ⁽²⁰⁾ จะมีการลงบันทึกและสิ้นสุดการวิจัยของอาสาสมัครรายนั้น

นำข้อมูลที่อยู่ในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมเข้าสู่เครื่องคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรม Epi Info เป็นการนำเข้าสองครั้งอย่างเป็นอิสระ

ต่อกันด้วยนักวิจัยและผู้ช่วยนักวิจัย จากนั้นนำข้อมูลนำเข้าทั้งสองไฟล์มาตรวจสอบจนโปรแกรมแสดงว่าข้อมูลที่นำเข้าความตรงกันจึงส่งข้อมูลออกไปยังโปรแกรม Excel และ Stata เพื่อตรวจสอบความถูกต้องและความสอดคล้องของข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Stata เพื่อ (1) พรรณนาลักษณะของอาสาสมัครในแต่ละกลุ่ม ด้วยความถี่และร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด (2) เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า Hemoglobin, Potassium, Calcium และ Phosphorus ที่วัดซ้ำ 5 ครั้ง ระหว่างกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม (วัดวันที่เข้าร่วมโครงการ หลังเข้าร่วมโครงการแล้วที่ 4, 12, 20 และ 24 สัปดาห์) และค่า PTH เมื่อวันแรกของการเข้าร่วมโครงการและหลังเข้าร่วมโครงการแล้วที่ 20 สัปดาห์ ด้วย Mixed model repeated measures (MMRM) และ (3) พรรณนาการเกิดผลลัพธ์หลัก ผลลัพธ์รองของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมด้วยความถี่และร้อยละ และรายงานจำนวนวันของการเกิดผลลัพธ์ ตั้งแต่วันที่เข้าร่วมโครงการจนถึงวันที่เกิดผลลัพธ์ การศึกษาวิจัยนี้ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลกาฬสินธุ์ เลขที่ เอกสารอนุญาต KLSH REC No.032/2019 และไม่ได้ขอรับการสนับสนุนทุนวิจัยจากแหล่งใด ๆ และไม่มีเครื่องมือการวิจัยอื่น นอกเหนือจากสิ่งทดลอง



แผนภูมิรูปภาพที่ 1 แสดงถึงการคัดกรอง การสุ่ม และการติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย

ผลการวิจัย

อาสาสมัครผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องในโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ 57 ราย เป็นกลุ่มทดลอง 31 ราย กลุ่มควบคุม 26 ราย เมื่อเปรียบเทียบคุณลักษณะของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม พบว่ามีคุณลักษณะด้านประชากรและคลินิกที่ใกล้เคียงกัน คือ อายุเฉลี่ย 54 ปี ระยะเวลาล้างไตทางช่องท้องก่อนเข้าร่วมวิจัย 16 เดือน Total Kt/v เฉลี่ย 1.9 คะแนนการประเมินภาวะซึมเศร้า (9Q) ได้ 4 จาก 27 คะแนน คะแนนประเมินภาวะสมองเสื่อม ได้ 22 จาก 30 คะแนน ระดับ TSH เฉลี่ย 2.1 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ทั้งสองกลุ่มมีคุณลักษณะด้านประชากรและคลินิกที่แตกต่างกันคือ เพศ โดยกลุ่มทดลองมีสัดส่วนเพศหญิงร้อยละ 64.5 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีสัดส่วนร้อยละ 46.2 การเป็นโรคเบาหวานที่กลุ่มทดลองพบร้อยละ 61.3 กลุ่มควบคุมร้อยละ 50.0 และการได้รับประทานแคลเซียมกลุ่มทดลองน้อยกว่าคือร้อยละ 64.5 กลุ่มควบคุมร้อยละ 84.6 (ตารางที่ 1)

หลังเข้าร่วมการวิจัยไปแล้ว 20 สัปดาห์ พบค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของระดับ Serum 25-hydroxyvitamin D ในกลุ่มที่ได้รับ Ergocalciferol 32.8 ng/ml (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 12.3) กลุ่มที่ไม่ได้รับ Ergocalciferol 13.9 ng/ml (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 4.4) เมื่อแบ่งระดับ Serum 25-hydroxyvitamin D เป็น 3 กลุ่ม⁽²¹⁾ นั่นคือ ขาดวิตามินดี (น้อยกว่า 20 ng/ml) พร่องวิตามินดี (20-30 ng/ml) และวิตามินดีเพียงพอ (มากกว่า 30 ng/ml) พบกลุ่มที่ได้รับ Ergocalciferol มีอาสาสมัครขาดวิตามินดี 2 ราย (ร้อยละ 9.1) พร่องวิตามินดี 6 ราย (ร้อยละ 27.3) และวิตามินดีเพียงพอ 14 ราย (ร้อยละ 63.6) กลุ่มที่ไม่ได้รับ Ergocalciferol มีอาสาสมัครขาดวิตามินดี 17 ราย (ร้อยละ 85.0) พร่องวิตามินดี 3 ราย (ร้อยละ 15.0) และวิตามินดีเพียงพอ 0 ราย

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป และคุณลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

ตัวแปร	กลุ่มที่ได้รับ Ergocalciferol (31 ราย)	กลุ่มที่ไม่ได้รับ Ergocalciferol (26 ราย)	รวม (57 ราย)
อายุ-ปี ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	56.2 (10.8)	53.1 (12.7)	54.8 (10.8)
เพศหญิง-จำนวน (ร้อยละ)	20 (64.5)	12 (46.2)	32 (56.1)
ระยะเวลาล้างไตทางช่องท้อง* -เดือน ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด : ค่าสูงสุด)	16.1 (0.5 : 70.2)	16.7 (1.2 : 93.2)	16.1 (0.5 : 93.2)
เบาหวาน-จำนวน (ร้อยละ)	19 (61.3)	13 (50.0)	32 (56.1)
Hemoglobin-g/L ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	10.8 (1.7)	9.7 (1.2)	10.3 (1.6)
Total-Kt/V† ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1.8 (0.5)	2.0 (0.8)	1.9 (0.7)
Corrected Ca-mg/dl ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	9.3 (0.5)	9.4 (0.5)	9.3 (0.5)
Oral Calcium-จำนวน (ร้อยละ)	20 (64.5)	22 (84.6)	42 (73.7)
Potassium-mEq/L ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.3 (0.7)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)
Phosphate-mEq/L ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.5 (1.4)	3.2 (1.6)	3.4 (1.5)
iPTH-pg/ml ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด : ค่าสูงสุด)	199.0 (52.0 : 809.0)	194.0 (52.0 : 710.0)	196.0 (52.0:809.0)
TSH-μU/mL ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด : ค่าสูงสุด)	2.1 (0.5 : 5.8)	2.2 (0.03 : 9.8)	2.1 (0.03 : 9.8)
คะแนนภาวะซึมเศร้า 9Q ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด : ค่าสูงสุด)	4.0 (0.0 : 17.0)	4.0 (0.0 : 16.0)	4.0 (0.0 : 17.0)
คะแนนภาวะความจำเสื่อม ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	21.2 (4.5)	22.9 (3.8)	22.0 (4.3)
Serum 25-hydroxyvitamin Dl-ng/ml‡ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	32.8 (12.3)	13.9 (4.4)	
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด : ค่าสูงสุด)	31.6 (6.9 : 63.8)	12.9 (6.9 : 20.9)	

*ระยะเวลาล้างไตทางช่องท้อง-เดือน คือ วันเดือนปีที่เข้าร่วมการวิจัย ลบด้วย วันเดือนปีที่เริ่มล้างไตทางช่องท้อง

†Total Kt/V ข้อมูลสัปดาห์ที่ 4 หลังเข้าร่วมการวิจัย อาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับ Ergocalciferol ได้รับการตรวจ 26 ราย

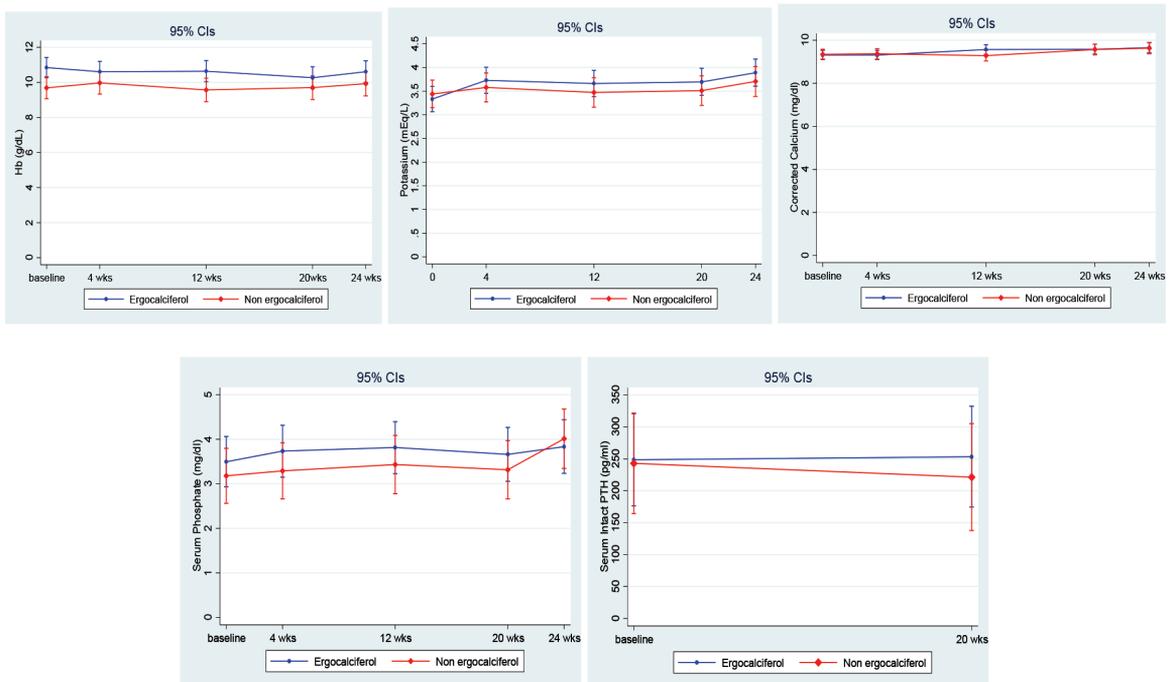
‡กลุ่มที่ไม่ได้รับ Ergocalciferol ได้รับการตรวจ 19 ราย

§serum 25-hydroxyvitamin D ได้รับการตรวจสัปดาห์ที่ 20 อาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับ Ergocalciferol ได้รับการตรวจ 22 ราย

¶กลุ่มที่ไม่ได้รับ Ergocalciferol ได้รับการตรวจ 20 ราย

ผลการเปรียบเทียบระดับ Hemoglobin, Potassium, Calcium และ Phosphorus จากการวัดซ้ำที่ 0, 4, 12, 20 และ 24 สัปดาห์ หลังเข้าร่วมการวิจัย ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Ergocalciferol และไม่ได้รับ Ergocalciferol พบระดับ Hemoglobin เฉลี่ยหลังเข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มทดลอง 10.6 g/L กลุ่มควบคุม 9.8 g/L โดยระดับ Hemoglobin เฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.008; 95% CI ของ $\mu_1 - \mu_2$ อยู่ระหว่าง 0.3 ถึง 1.7 g/L) ระดับ Potassium เฉลี่ยของกลุ่มทดลอง 3.7 mEq/L กลุ่มควบคุม 3.5 mEq/L ทั้งสองกลุ่มมีระดับ Potassium เฉลี่ยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.848; 95% CI ของ $\mu_1 - \mu_2$ อยู่ระหว่าง -0.3 ถึง 0.3 mEq/L) ระดับ Calcium เฉลี่ยของกลุ่มทดลอง 9.5 mg/dl กลุ่มควบคุม 9.4 mg/dl

ทั้งสองกลุ่มมีระดับ Calcium เฉลี่ยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.851; 95% CI ของ $\mu_1 - \mu_2$ อยู่ระหว่าง -0.2 ถึง 0.3 mg/dl) ระดับ Phosphorus เฉลี่ยของกลุ่มทดลอง 3.7 mg/dl กลุ่มควบคุม 3.4 mg/dl ทั้งสองกลุ่มมีระดับ Phosphorus เฉลี่ยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.583; 95% CI ของ $\mu_1 - \mu_2$ อยู่ระหว่าง -0.5 ถึง 0.9 mg/dl) ระดับ PTH ซึ่งวัดซ้ำที่ 0 กับ 20 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการวิจัย ค่าเฉลี่ยของกลุ่มทดลอง 250.8 pg/ml กลุ่มควบคุม 232.9 pg/ml ทั้งสองกลุ่มมีระดับ PTH เฉลี่ยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.636; 95% CI ของ $\mu_1 - \mu_2$ อยู่ระหว่าง -59.6 ถึง 97.2 pg/ml) (แผนภูมิที่ 2)



แผนภูมิที่ 2 ระดับ Hemoglobin (Hb), Potassium, Calcium และ Phosphorus ที่ 0, 4, 12, 20 และ 24 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการวิจัย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Ergocalciferol กับ กลุ่มที่ไม่ได้รับ และ ระดับ PTH ที่ 0 และ 20 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการวิจัย

ระยะเวลาติดตามอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มเฉลี่ย 25.1 สัปดาห์ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.5) กลุ่มทดลองเฉลี่ย 23.2 สัปดาห์ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 5.6) กลุ่มควบคุมเฉลี่ย 27.3 สัปดาห์ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.9) โดยอาสาสมัครคนแรกเข้าร่วมการวิจัยเมื่อวันที่ 2 กรกฎาคม 2563 และ คนสุดท้ายวันที่ 3 กันยายน 2563 วัตถุประสงค์ที่เป็นผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของการศึกษานี้ ได้แก่ การติดเชื้อทางช่องท้อง และการเสียชีวิต พบกลุ่มทดลองมีการติดเชื้อทางช่องท้อง 4 ราย (ร้อยละ 12.9) กลุ่มควบคุม 4 ราย (ร้อยละ 15.4) เสียชีวิตกลุ่มทดลอง 3 ราย (ร้อยละ 9.7) กลุ่มควบคุม 2 ราย (ร้อยละ 7.7) ดังตารางที่ 2

ค่าเฉลี่ยความสม่ำเสมอในการรับประทานวิตามินดีของกลุ่มทดลองอยู่ที่ร้อยละ 95.5 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 6.7) ปริมาณวิตามินดีสะสมเฉลี่ย 908,000 IU (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 243,910.7) อย่างไรก็ตาม มีอาสาสมัคร 1 ราย ที่ไม่ได้รับการประเมินความต่อเนื่องของการรับประทานวิตามินดี และระดับวิตามินดี โดยเสียชีวิตหลังจากเข้าร่วมการวิจัย 19.1 สัปดาห์ ตลอดการวิจัยไม่พบอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการรับประทานวิตามินดี ไม่มีการสลับกลุ่มการศึกษาหรือเกิดเหตุการณ์การรับประทานวิตามินดีผิดในกลุ่มทดลอง ทั้งสองกลุ่มไม่มีอาสาสมัครขอยุติก่อนสิ้นสุดการติดตาม

ตารางที่ 2 อุตติการณ์สำคัญ

อุตติการณ์สำคัญ	กลุ่มที่ได้รับ	กลุ่มที่ไม่ได้รับ
	Ergocalciferol (n=31)	Ergocalciferol (n=26)
เกิดภาวะติดเชื้อทางช่องท้อง-จำนวน (ร้อยละ)	4 (12.9)	4 (15.4)
ระยะเวลา-สัปดาห์	1.3, 2.3, 10.1, 28.0	2.0, 3.9, 7.4, 8.1
มัธยฐานระยะเวลา-สัปดาห์	6.2	5.6
ภาวะติดเชื้ออื่น ๆ-จำนวน (ร้อยละ)	1 (3.3)	2 (7.7)
ระยะเวลา-สัปดาห์	21.0	6.6, 12.7
ค่าเฉลี่ยระยะเวลา-สัปดาห์	21.0	9.6
เสียชีวิตจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด-จำนวน (ร้อยละ)	2 (6.5)	0
ระยะเวลา-สัปดาห์	19.1, 20.9	-
ค่าเฉลี่ยระยะเวลา-สัปดาห์	20.0	-
เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ-จำนวน (ร้อยละ)	3 (9.7)	2 (7.7)
ระยะเวลา-สัปดาห์	19.1, 20.0, 20.9	8.6, 19.9
ค่าเฉลี่ยระยะเวลา-สัปดาห์	20.0	11.2

หมายเหตุ ระยะเวลา เท่ากับ วันที่เกิดเหตุการณ์ ลบด้วย วันที่เข้าร่วมการวิจัย จากนั้นแปลงจากจำนวนวันเป็นจำนวนสัปดาห์

การอภิปรายผล

การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มนี้ อาสาสมัครกลุ่มทดลอง คือ ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องได้รับวิตามินดี (ergocalciferol) 40,000 IU ต่อสัปดาห์ ต่อเนื่อง 20 สัปดาห์ จากการติดตามโดยเฉลี่ย 25 สัปดาห์ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.5 สัปดาห์) เมื่อพิจารณาอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ต่างๆ ได้แก่ การติดเชื้อทางช่องท้อง การติดเชื้อจากสาเหตุอื่น การเสียชีวิตจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามิน ทั้งนี้เพราะจำนวนอาสาสมัครน้อยเกินไป อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาเฉพาะคนที่เกิดเหตุการณ์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินดีจะเห็นได้ว่า หลังจากร่วมการวิจัยกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีมีระยะเวลาการเกิดเหตุการณ์ที่ยาวนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินดีแสดงให้เห็นว่าการได้รับประทานวิตามินดีอาจมีผลช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ต่างๆ ดังกล่าว

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาวิจัยการให้วิตามินดีเพื่อลดการติดเชื้อทางช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมมาก่อนจึงไม่สามารถนำผลการศึกษานี้ไปเปรียบเทียบได้

แต่ขณะนี้มีการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ที่กำลังดำเนินการ โดยให้รับประทานวิตามินดี cholecalciferol 2,000 IU ต่อวัน ในกลุ่มทดลองเพื่อลดอุบัติการณ์การติดเชื้อทางช่องท้อง⁽²²⁾

แนวทางการรักษาในคนที่ขาดวิตามินดี นั้นคือ serum 25-Hydroxyvitamin D น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 ng/ml คือการให้ ergocalciferol 50,000 IU ต่อสัปดาห์ หรือต่อเดือน แตกต่างกันขึ้นอยู่กับระดับวิตามินดี เป็นเวลา 2 ถึง 6 เดือน^(23,24) รวม 300,000-750,000 IU ต่อคน แต่ถ้าให้การรักษาดตามแนวทางนี้อาจไม่สามารถเพิ่มระดับวิตามินดีในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องตามเป้าหมาย นั่นคือ มากกว่า 30 ng/ml ได้ เพราะการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง แตกต่างจากคนทั่วไป คือ อาจมีการสูญเสียวิตามินดีจากการล้างไตทางช่องท้องทุกวัน ดังนั้นการให้รับประทานวิตามินดี

เหมือนคนทั่วไปจึงไม่สามารถชดเชยทำให้ระดับวิตามินดีเพียงพอได้ตามเป้าหมายสำหรับการศึกษานี้ให้รับประทาน ergocalciferol ปริมาณที่มากกว่าถึง 2 เท่า นั่นคือเฉลี่ยต่อคน 908,000 IU ผลลัพธ์ทำให้ระดับวิตามินดีของกลุ่มทดลองอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ เกิน 30 ng/ml เพียง 2 ใน 3 (ร้อยละ 63.6) ระดับสูงสุด คือ 63.8 ng/ml เท่านั้น พิจารณาตามกลุ่มระดับวิตามินดี พบว่า กลุ่มขาดวิตามินดีมีค่าเฉลี่ยวิตามินดีสะสม 940,000 IU กลุ่มพร้อมวิตามินดี 853,333.3 IU และกลุ่มวิตามินดีเพียงพอ 985,714.3 IU ไม่ปรากฏมีอาสาสมัครเกิดพิษจากการได้รับวิตามินดี^(25,26) เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องผูก เบื่ออาหาร กล้ามเนื้ออ่อนแรง ชิม ชัก ปัสสาวะบ่อย ภาวะ hypercalcemia, hypoparathyroidism หรือ hyperparathyroidism

จุดแข็งของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ความร่วมมืออย่างดีจากข้อมูลร้อยละการรับประทานวิตามินดีที่สูง สามารถติดตามครบทุกคนจนสิ้นสุดการติดตามทั้งสองกลุ่ม ไม่มีการสลับกลุ่ม ไม่มีการรับประทานวิตามินดีผิดในกลุ่มควบคุม โดยมีข้อจำกัด ได้แก่ จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ได้ตามเป้าหมายที่คำนวณไว้ โดยเป้าหมาย คือ กลุ่มละ 97 ราย รวมทั้งสองกลุ่ม 194 ราย ทำให้เกิดอุบัติการณ์ตามที่คาดหมายน้อย ประกอบกับระยะเวลาติดตามอาสาสมัครไม่นานพอที่จะแสดงให้เห็นถึงผลของการให้รับประทานวิตามินดี การติดตามแต่ละครั้งห่างกันมากกว่า 8 สัปดาห์ เนื่องจากสาเหตุหลายประการเช่น สถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ระยะทางไกล หรือ ความลำบากของการเดินทางมาโรงพยาบาล เป็นต้น

ข้อสรุป

การให้วิตามินดี (ergocalciferol) 40,000 IU ต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องจากการติดตามอาสาสมัครเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ยังไม่ปรากฏผลต่อการลดการติดเชื้อทางช่องท้อง การติดเชื้อจากสาเหตุอื่น การเสียชีวิตจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

ข้อเสนอแนะ

ควรศึกษาปริมาณวิตามินดี (Ergocalciferol) ที่ปลอดภัย และมีประสิทธิผลในการเพิ่มระดับวิตามินดีให้เพียงพอในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ญญ.ดรรชนี วุฒิสาร เกษัชรชำนัญ การ ผู้ช่วยผู้วิจัย ที่ช่วยดำเนินการควบคุม กำกับ ติดตาม วิจัยให้เป็นไปตามโปรโตคอล พญ.ทิววรรณ ปิยกุลมาลา อดีตผู้อำนวยการ รพ.กาฬสินธุ์ นพ.ประมวล ไทยงามศิลป์ อดีตผู้อำนวยการ รพ.กาฬสินธุ์ พญ.ปิยนุช ประภักภณวัตร หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม พญ.ปาณิบุษย์ วงศ์พรหมเมฆ อายุรแพทย์โรคไต นพ.พิชญ์ ตันตยวงค์ อายุรแพทย์โรคไต และหัวหน้าภาควิชาโรคไตวิทยาคลินิกมหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ญญ.สุวรรณี พฤกษ์งามพันธ์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม รพ.กาฬสินธุ์ นายพิชญุตม์ สุนาโท น.ส.เพ็ญภา สิงห์นาครอง นักจิตวิทยาคลินิก พว.พัชราภรณ์ ศรีประภา หัวหน้าหน่วยไตเทียม รพ.กาฬสินธุ์ พว.อารีย์ ภูยาตาว พว.वासना อุดมถิ่น พว.ปิยะฉัตร ศรีสว่างวงศ์ พยาบาลหน่วยล้างไตทางช่องท้อง รพ.กาฬสินธุ์ ที่ช่วยดำเนินการตามโปรโตคอลจนสำเร็จ และเจ้าหน้าที่หน่วยงานตรวจทางห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลกาฬสินธุ์ อ.ดร.ประภัสรา ศิริกาญจน์ สาขาวิชาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ช่วยดำเนินการใช้โปรแกรม Stata ในการสร้างบล็อกเพื่อการจัดสรรอาสาสมัครเข้ากลุ่ม

เอกสารอ้างอิง

- Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations : 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int* 2016;36(5):481–508.
- Hongjian Y, Zhou Q, Fan L, Guo Q, Mao Haiping, Huang F, et al. The impact of peritoneal dialysis-related peritonitis on mortality in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 2017;18:186.
- Szeto CC. The new ISPD peritonitis guideline. *Ren Replace Ther* 2018;4:7.
- Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis Original. *Clin Nephrol* 2006; 66(4): 247–55.
- Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR, Ortega O, Mon C, Ortiz M, et al. Vitamin D deficiency in dialysis patients: Effect of dialysis modality and implications on outcome. *J Ren Nutr* 2010; 20(6): 359–67.
- Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) Vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2014;25:362–6.
- Pi HC, Ren YP, Wang Q, Xu R, Dong J. Serum 25-Hydroxyvitamin D level could predict the risk for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit Dial Int* 2015;35(7):729–35.
- Su G, Liu Z, Qin X, Hong X, Liu X, Wen Z, et al. Vitamin D deficiency and treatment versus risk of infection in end-stage renal disease patients under dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(1):146–56.
- Liu GL, Pi HC, Hao L, Li DD, Wu YG, Dong J. Vitamin D status is an independent risk factor for global cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2015;10(12): 1–13.
- Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification : The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1453–64.
- Wang AY. Vascular and Valvular Calcification in Chronic Peritoneal Dialysis Patients. *Int J Nephrol* 2011 Aug 2; 11: PMID: 21826268
- Bover J, Torres PU, Górriz J, L MJ, Silva ID, García CR, et al. Cardiovascular calcifications in chronic kidney disease : Potential therapeutic implications. *Nephrologia* 2016; 36(6): 597–608.

13. Jansz TT, van Reekum FE, Özyilmaz A, de Jong PA, Boereboom FTJ, Hoekstra T, et al. Coronary Artery Calcification in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Am J Nephrol* 2018; 48(5): 369–77.
14. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28(7): 1672–9.
15. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients* 2017;9:1–15.
16. Nitta K, Hanafusa N, Tsuchiya K. Mineral bone disorders (MBD) in patients on peritoneal dialysis. *Ren Replace Ther* 2019; 5(4). <https://doi.org/10.1186/s41100-019-0200-4>.
17. KDIGO. 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). doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
18. Rudnicki M, Kerschbaum J, Hausdorfer J, Mayer G, König P. Risk factors for peritoneal dialysis-associated peritonitis: the role of oral active vitamin d. *Perit Dial Int* 2010; 30(5): 541–8.
19. Kerschbaum J, Vychytil A, Lhotta K, Prischl FC, Wiesholzer M, Machhold-Fabrizii V, et al. Treatment with oral active vitamin D is associated with decreased risk of peritonitis and improved survival in patients on peritoneal dialysis. *PLoS One* 2013; 8(7): e67836. doi: 10.1371/journal.pone.0067836.
20. Li PK, Chow KM, Cho Y, Fan S, Figueiredo AE, Harris T, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment 2022; 42(2): 110–153. doi: 10.1177/08968608221080586.
21. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update *Am J Kidney Dis* 2020; 76(3 Suppl 1). doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
22. Zhang YH, Xu X, Pi HC, Yang ZK, Johnson DW, Dong J. The effects of oral vitamin D supplementation on the prevention of peritoneal dialysis-related peritonitis: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trial* 2019; 20(1): 657. doi: 10.1186/s13063-019-3784-
23. 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. doi:10.1053/j.ajkd.2014.05.018.
24. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752–8.
25. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 2013;5(9): 3605–16.
26. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin d toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A review of case reports. *Nutrients* 2018;10(8):953. doi: 10.3390/nu10080953.