

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีกับการควบคุมโรคหืด

The Relationship Between Vitamin D Levels and Asthma Control

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

สิริกาญจน์ อู๋ไพบูลย์สิน* และ วริศรา สำเร็จสุข

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

*Corresponding author: katsamameaw@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2568;20(3):334-339.

Sirikan Aupaiboolsin* and Waritsara Samreetsuk

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkoknoi, Bangkok, 10700, Thailand

*Corresponding author: katsamameaw@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2025;20(3):334-339.

บทคัดย่อ

โรคหืดเป็นโรคทางเดินหายใจเรื้อรังที่มีการอักเสบและการตอบสนองที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากการให้ยาควบคุมอาการที่เหมาะสมตามแนวทางการรักษาแล้ว การได้รับวิตามินบางชนิด ยกตัวอย่างเช่น วิตามินดีซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกันและอาจมีผลต่อการควบคุมโรคหืด บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีในเลือดกับการควบคุมโรคหืด โดยพบว่าผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดี 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D) ต่ำกว่าช่วง 25 - 30 nmol/L มีแนวโน้มมีอาการที่รุนแรงขึ้นและควบคุมอาการไม่ดี โดยกลไกที่เป็นไปได้เกี่ยวข้องกับวิตามินดีในการยับยั้งกระบวนการอักเสบที่มีผลต่อหลอดลมและการเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันทั้งระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในภายหลัง ดังนั้นการเสริมวิตามินดีอาจเป็นแนวทางหนึ่งที่จะช่วยควบคุมการกำเริบของโรคหืดในกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดที่ขาดวิตามินดีได้

คำสำคัญ: วิตามินดี; โรคหืด; การควบคุมอาการ; ระบบภูมิคุ้มกัน; การอักเสบ

Abstract

Asthma is a chronic respiratory disease characterized by inflammation and an abnormal immune response. In addition to taking medication to control symptoms appropriately according to treatment guidelines, supplementing certain vitamins, such as vitamin D, which plays an important role in the immune system may boost asthma control. This article aims to examine the relationship between serum vitamin D levels and asthma control. Studies have shown that individuals with serum 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D) levels below 25 - 30 nmol/L tend to experience more severe asthma symptoms and poorer asthma control. The possible mechanisms involve vitamin D's role in reducing inflammation and enhancing immune function. Therefore, vitamin D supplementation may serve as a potential strategy to help control asthma exacerbations in patients with vitamin D deficiency.

Keywords: vitamin D; asthma; symptom control; immune system; inflammation

Editorial note

Manuscript received in original form: April 11, 2025;

Revision notified: June 6, 2025;

Revision completed: July 3, 2025;

Accepted in final form: July 3, 2025;

Published online: September 30, 2025.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

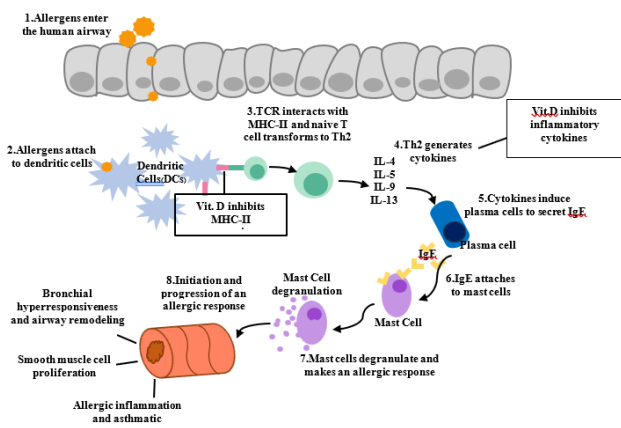
บทนำ

โรคหืดเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขที่ส่งผลกระทบต่อประชากรหลายล้านคนทั่วโลก ประเทศไทยพบอุบัติการณ์โรคหืดถึงร้อยละ 10-12 ในเด็ก และร้อยละ 6.9 ในผู้ใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 23.7 ของผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจเรื้อรัง¹ โรคหืดเกิดจากการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้เยื่อและผนังหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นมากกว่าปกติ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจเสียงหวีด เหนื่อยหอบ ไอเรื้อรัง และแน่นหน้าอก โดยเฉพาะในช่วงกลางคืนหรือช่วงเช้ามืด อาการเหล่านี้อาจถูกกระตุ้นจากการออกกำลังกาย สารก่อภูมิแพ้ การเปลี่ยนแปลงของสภาพอากาศ หรือการติดเชื้อทางเดินหายใจ ซึ่งการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม เกิดขึ้นจากการมีเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหลายชนิด เช่น เซลล์เดนไดรต์ (dendritic cells; DCs), เซลล์ทีเฮลเปอร์ ชนิดที่2 (T Helper cells2; Th2) และ แมสต์เซลล์ (mast cells) และสารไซโตไคน์ ได้แก่ Interleukin-5 (IL-5), IL-4, IL-9, IL-13 และ Immunoglobulin E (IgE) เป็นต้น¹

พยาธิสภาพของโรคหืด

โรคหืด เป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม มี DCs ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (antigen) ให้กับ Th โดยกระตุ้น naive T cells ผ่านการจับระหว่าง major histocompatibility complex class II (MHC-II) กับ T cell receptors (TCR) ส่งผลให้ naive T cells พัฒนาไปเป็น Th2 ซึ่งมีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกัน โดย Th2 กระตุ้นการสร้าง IgE และ Eosinophil รวมถึงการหลั่งสารไซโตไคน์ IL-4, IL-5, IL-9 และ IL-13 สารไซโตไคน์เหล่านี้ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและโครงสร้างของทางเดินหายใจ เช่น การหนาตัวของกล้ามเนื้อเรียบบริเวณผนังหลอดลม (airway smooth muscle) ต่อมเมือกโตขึ้น (hypertrophy) และการเกิดพังผืด (fibrosis) บริเวณเซลล์ผิวหุ้มและแมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนำไปสู่การตีบแคบของทางเดินหายใจและการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินหายใจ ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของโรคหืด² ดังแสดงในรูปที่ 1 ในทางกลับกัน Regulatory T cells (Tregs) มีบทบาทสำคัญใน

การควบคุมความสมดุลของระบบภูมิคุ้มกัน โดยทำหน้าที่ลดการทำงานของเซลล์ Th2 และยับยั้งการหลั่งสารไซโตไคน์ จาก Th2 ทำให้ Tregs มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดการทำลายตัวเองของระบบภูมิคุ้มกัน(autoimmunity) และช่วยรักษาสมดุลของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในร่างกาย²



รูปที่ 1 กลไกภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดโรคหืด²

ยาที่ช่วยควบคุมโรคหืด

ปัจจุบัน แนวทางการรักษา Global Initiative for Asthma (GINA) ปี 2024 ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืดในระยะยาว แบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ

1. ยาควบคุมอาการของโรค(controller) เป็นยาที่จำเป็นต้องใช้อย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอเพื่อลดการอักเสบของหลอดลมในระยะยาว ควบคุมอาการโรคหืด และลดการกำเริบเฉียบพลัน ยากลุ่มนี้ได้แก่ ยาสเตียรอยด์ชนิดสูด (inhaled corticosteroids; ICS) ทั้งยาเดี่ยวหรือผสมกับยากลุ่มเบต้าทูอะโกนิสชนิดออกฤทธิ์ยาว (long-acting beta2 agonists; LABA) ยาด้านลิวโคไตรอิน (leukotriene receptor antagonists; LTRA) ยาด้านโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาว (long-acting muscarinic receptor antagonists; LAMA)

2. ยาบรรเทาอาการ (reliever) เป็นยาที่ใช้ขณะที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันเนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์เร็ว ยากลุ่มนี้ได้แก่ ยากลุ่มเบต้าทูอะโกนิสชนิดออกฤทธิ์สั้น (short-acting beta2 agonists; SABA) และยาด้านโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์สั้น (short-acting muscarinic receptor antagonists; SAMA) และ ยา ICS-formoterol ที่เป็นได้ทั้งยาควบคุมอาการและยาบรรเทาอาการ

3. ยารักษาเสริม (add-on therapies) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดรักษายาก และโรคหืดชนิดรุนแรง ซึ่งอาจได้รับการรักษาด้วยยาควบคุมอาการและบรรเทาอาการตามมาตรฐานแล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมโรคหืดได้ ได้แก่ ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน หรือยาฉีดกลุ่ม anti-immunoglobulin E(Anti-IgE) และ anti-interleukin5 (Anti-IL5)

4.ยาอื่น ๆ นอกเหนือจากการรักษาหลัก GINA 2024 ยังได้กล่าวถึงบทบาทของวิตามินดีกับการควบคุมโรคหืด หากระดับวิตามินดีในเลือดต่ำมักสัมพันธ์กับการทำงานของปอดที่แย่ลง ความถี่ในการกำเริบของโรคเพิ่มขึ้น และตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ลดลง ดังนั้นการรับประทานวิตามินดีเสริมอาจช่วยลดอัตราการกำเริบของโรคหืดที่ต้องรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดและรับประทาน หรืออาจช่วยควบคุมอาการของโรคหืดในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดี 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D) ต่ำกว่าช่วง 10 - 12 ng/ml (25 - 30 nmol/L) ได้³

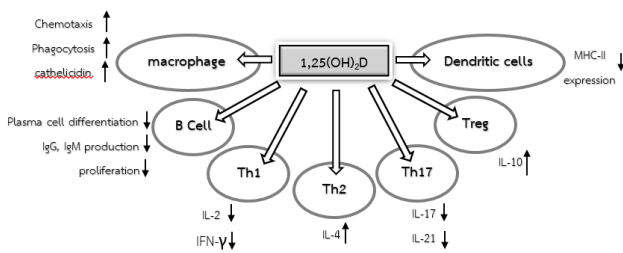
การสังเคราะห์และเมแทบอลิซึมของวิตามินดีในร่างกาย

วิตามินดีได้รับจาก 3 แหล่งหลัก ได้แก่ แสงแดด อาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยวิตามินดีที่ได้รับจากอาหารจำพวกพืชจะอยู่ในรูป vitamin D2 (ergocalciferol) ส่วนวิตามินดีจากแสงแดดและอาหารที่มาจากเนื้อสัตว์ ได้แก่ น้ำมันตับปลา แซลมอน ไช้แดง นม ผลิตภัณฑ์จากนม และเมล็ดธัญพืช เป็นต้น จะอยู่ในรูป vitamin D3 (cholecalciferol) เมื่อผิวหนังสัมผัสกับรังสี UVB จากแสงแดด 7-dehydrocholesterol ในผิวหนังจะถูกเปลี่ยนเป็น pre-vitamin D3 จากนั้นความร้อนในร่างกายจะเปลี่ยน pre-vitamin D3 ให้กลายเป็น vitamin D3 โดยทั้ง vitamin D2 และ vitamin D3 เมื่อเข้าสู่กระแสเลือด จะจับกับโปรตีนแล้วถูกขนส่งเข้าสู่ตับและถูกเอนไซม์ vitamin D-25-hydroxylase เปลี่ยนไปเป็น 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D) มีชื่อเรียกว่า calcidiol ซึ่งเป็นรูปแบบที่ยังไม่ทำงาน (inactive form) จากนั้นเอนไซม์ 25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase ที่ตับจะเปลี่ยน 25(OH)D ให้เป็น 1,25-dihydroxyvitamin D(1,25(OH)₂D) ซึ่งมีชื่อเรียกว่า calcitriol เป็นรูปแบบที่ใช้งานได้ (active form) โดย 1,25(OH)₂D จะไปจับกับตัวรับวิตามินดีของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายต่อไป⁴

บทบาทของวิตามินดีในโรคหืดและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

1,25(OH)₂D มีผลทั้งต่อระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในภายหลัง (adaptive immunity) ในระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด 1,25(OH)₂D กระตุ้นการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยช่วยเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนที่ (chemotaxis) และการกลืนกินเชื้อโรค (phagocytosis) ของแมคโครฟาจ (macrophages) สำหรับบทบาทในการควบคุมภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในภายหลัง เซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน อย่าง DCs 1,25(OH)₂D จะยับยั้งการแสดงออกของโมเลกุล MHC-II ที่จับกับ TCR ส่งผลให้ naive T cells ไม่สามารถพัฒนาไปเป็น Th2 และยังมีผลโดยตรงต่อ T cells ในการยับยั้งการสร้างไซโตไคน์ ยับยั้งการปลดปล่อย IgE จาก plasma cell กระตุ้น Tregs และ IL-

10 ให้เพิ่มขึ้น ซึ่งมีบทบาทในการยับยั้งกระบวนการอักเสบที่จะไปมีผลต่อการอักเสบของหลอดลม^{2,5} ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2



รูปที่ 2 แสดงบทบาทของวิตามินดีในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

รูปที่ 2 บทบาทของวิตามินดีในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีและโรคหืด

ปัจจุบันมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีและโรคหืด ดังสรุปในตารางที่ 1 จากการศึกษาที่มีในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดี 25(OH)D ต่ำ มีผลต่อการควบคุมโรคหืดทั้งในเด็กและผู้ใหญ่⁶⁻¹⁰ อย่างการศึกษาของ Korn และคณะ⁶ พบว่าผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมโรคไม่ได้ (uncontrolled asthma) ควบคุมโรคได้บางส่วน (partially controlled asthma) และควบคุมโรคได้ (controlled asthma) มีระดับวิตามินดี 25(OH)D ในเลือดที่ 24.2 ± 12.1 ng/ml, 25.9 ± 10.8 ng/ml และ 29.5 ± 12.5 ng/ml ตามลำดับ (P-value = 0.030) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดีมากกว่าเท่ากับ 30 ng/ml มีความต้องการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานลดลง และค่าสมรรถภาพปอด forced expiratory volume in one second หรือ FEV1 (%) เพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.031 และ P-value = 0.001 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Montero-Arias และคณะ⁷ ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง (severe) กับระดับวิตามินดี 25(OH)D กล่าวคือ ผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดี 25(OH)D น้อยกว่า 20 ng/ml, 20 - 30 ng/ml และ มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ng/ml เป็นผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง 91.4%, 74% และ 50% ตามลำดับ (P-value = 0.02) และในผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดีไม่เพียงพอมีความเสี่ยงของการเป็นโรคหืดรุนแรงเพิ่มขึ้น 5.04 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดีเพียงพอ แม้ว่าจากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระดับวิตามินดี 25(OH)D กับ FEV1 (%) (P-value = 0.07)

ต่อมาในปี ค.ศ.2017 จากการศึกษาของ Shahin และคณะ⁸ พบว่าระดับวิตามินดี 25(OH)D ในเลือดของผู้ป่วยโรคหืดต่ำกว่ากลุ่มสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีระดับวิตามินดีที่ 19.88 ± 9.6 ng/ml และ 33.5 ± 6.1 ng/ml ตามลำดับ (P-value <

0.001) และผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมโรคไม่ได้มีระดับวิตามินดีต่ำกว่าผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้บางส่วน และผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีระดับวิตามินดี 25(OH)D ที่ 10.5 ± 5.2 ng/ml, 14.9 ± 5.6 และ 20.5 ± 7.5 ng/ml ตามลำดับ (P-value < 0.001) และจากการศึกษาในเด็กที่เป็นโรคหืดและมีระดับวิตามินดีต่ำ ก็ให้ผลการรักษาที่สอดคล้องกับผู้ใหญ่ อย่างการศึกษาของ Kumar และคณะ⁹ พบว่ากลุ่มเด็กโรคหืดที่มีระดับวิตามินดี 25(OH)D ในเลือดต่ำกว่ากลุ่มเด็กสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (34.95 ng/ml และ 57.94 ng/ml ตามลำดับ) (P-value < 0.05) โดยระดับวิตามินดีเฉลี่ยในกลุ่มเด็กโรคหืดอาการครั้งคราว (intermittent) อยู่ที่ 47.64 ng/ml และ กลุ่มเด็กโรคหืดรุนแรง (severe) อยู่ที่ 19.22 ng/ml ซึ่ง 68.4% ของกลุ่มเด็กโรคหืดรุนแรงมีระดับวิตามินดีน้อยกว่า 30 ng/ml (P-value < 0.001)

จากการศึกษาข้างต้นพบว่าผู้ป่วยโรคหืดส่วนใหญ่มีระดับวิตามินดีต่ำกว่าคนสุขภาพดี และระดับวิตามินดีที่ต่ำส่งผลต่อการควบคุมอาการในผู้ป่วยโรคหืด อย่างไรก็ตาม การศึกษาไม่สามารถสรุปได้ว่าการกำเริบของโรคหืดเป็นสาเหตุให้ระดับวิตามินดีต่ำลงหรือภาวะขาดวิตามินดีเป็นสาเหตุที่ทำให้โรคหืดกำเริบได้ จึงต้องมีการศึกษาที่ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติม สำหรับผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดีต่ำและได้รับวิตามินดีเสริมในการควบคุมอาการหรือลดการเกิดการกำเริบของโรคหืดต่อไป

การตรวจวัดระดับวิตามินดีในร่างกาย

เมื่อกล่าวถึงการขาดวิตามินดีอาจสัมพันธ์กับการควบคุมอาการของโรคหืด แต่อาการที่บ่งบอกว่าขาดวิตามินดีค่อนข้างไม่เฉพาะเจาะจง บางรายอาจมีแค่อาการเหนื่อยง่าย อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยไม่ทราบสาเหตุ ผอมร่าง หรือไม่แสดงอาการ ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินดีที่ดีที่สุด คือ การเจาะเลือดตรวจวัดระดับวิตามินดี 25(OH)D ในร่างกาย เนื่องจากหลังจากสัมผัสแสงแดดหรือได้รับจากอาหาร วิตามินดีจะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น 25(OH)D อย่างรวดเร็ว มีเพียงส่วนน้อยที่ถูกเปลี่ยนไปเป็น 1,25(OH)₂D ดังนั้นระดับวิตามินดี 25(OH)D จึงบ่งบอกถึงระดับวิตามินดีที่สะสมอยู่ในร่างกายได้ดีกว่า นอกจากนั้นแล้ว ระดับวิตามินดี 25(OH)D ยังมีความคงตัวในร่างกายสูงและมีค่าครึ่งชีวิตสูงประมาณ 3 สัปดาห์ ดังนั้นการตรวจวัดระดับวิตามินดีในร่างกายจึงนิยมตรวจระดับวิตามินดี 25(OH)D เพื่อวินิจฉัยภาวะวิตามินดีต่ำของผู้ป่วย และใช้ในการติดตามหลังการรักษา การติดตามจะใช้ระยะเวลาประมาณ 3 เดือน ระดับวิตามินดีในกระแสเลือดจะคงที่ ฉะนั้น ไม่ควรตรวจระดับวิตามินดีในกระแสเลือดเร็วกว่า 3 เดือน⁴

แนวทางของ Endocrine Society ปี 2011¹¹ กำหนดว่าภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) คือระดับ วิตามินดี 25(OH)D ในเลือดต่ำกว่า 20 ng/ml ส่วนภาวะวิตามินดีไม่เพียงพอ (vitamin D insufficiency) อยู่ในช่วง 21 - 29 ng/ml และแนะนำให้รักษาระดับวิตามินดีให้ระดับมากกว่า 30 ng/ml

ตารางที่ 1 การศึกษาที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีและโรคหืด

การศึกษา (ปี ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	อายุในกลุ่มโรคหืด/กลุ่ม สุขภาพดี (ปี)	จำนวนตัวอย่าง กลุ่มโรคหืด/คน สุขภาพดี(คน)	Vitamin D level (ng/ml)							
				กลุ่มคนสุขภาพดี	กลุ่มผู้ป่วยโรคหืดแบ่งตามความรุนแรงของโรคหืด				กลุ่มผู้ป่วยโรคหืดแบ่งตามระดับการควบคุม อาการของโรคหืด		
					มีอาการ เป็นครั้งคราว (intermittent)	รุนแรงน้อย (mild)	รุนแรงปานกลาง (moderate)	รุนแรงมาก (severe)	ควบคุมโรคได้ (controlled)	ควบคุมโรคได้ บางส่วน(partially controlled)	ควบคุมโรคไม่ได้ (uncontrolled)
Korn S และคณะ (2013) ⁶	cross-sectional study	45.0 ± 13.8 / 37.7 ± 13.5	280/40	26.2 ± 16.8	31.1 ± 13.0	27.3 ± 11.9	26.5 ± 12.0	24.0 ± 11.8	29.5 ± 12.5	25.9 ± 10.8	24.2 ± 12.1
Shahin MYA และ คณะ (2017) ⁸	cross-sectional study	35.5 ± 8 / 34.4 ± 6	70/20	33.5 ± 6.1	18.1 ± 8.1	14.3 ± 6.2	9.5 ± 2.5	6 ± 2.9	20.5 ± 7.5	14.9 ± 5.6	10.5 ± 5.2
Kumar P และคณะ (2017) ⁹	prospective cohort study	5-15	100/40	57.94	47.64	34.96	28.55	19.22	-	-	-
Kaur N และคณะ (2023) ¹⁰	cross-sectional study	9.87 ± 2.49 / 9.87 ± 2.49	50/50	32.08 ± 12.22	47.59 ± 8.20	-	20.82 ± 6.55	10.76 ± 4.60	44.82 ± 10.48	23.94 ± 6.85	4.68

(-) คือ ไม่มีการศึกษา

ขนาดของวิตามินดีในการรักษา และป้องกันภาวะขาดวิตามินดีต่ำ

ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะขาดวิตามินดี ตามแนวทางการรักษาของ GINA 2024³ การเสริมวิตามินดีอาจช่วยลดอัตราการกำเริบของโรคหืดที่ต้องรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรืออาจช่วยลดความถี่ของการกำเริบของโรคหืดได้ดีขึ้นในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีในเลือด (25(OH)D) ต่ำ โดยจากแนวทางของ Endocrine Society ปี 2011¹¹ การเลือกใช้วิตามินดี แนะนำให้ใช้วิตามินดีชนิด D2 หรือ D3 สำหรับการรักษาและป้องกันภาวะขาดวิตามินดี ในแต่ละช่วงอายุขนาดของวิตามินดีที่แนะนำแตกต่างกัน

1) ทารกและเด็กเล็ก(อายุ 0–1 ปี) ที่ขาดวิตามินดี ควรได้รับวิตามินดี D2 หรือ D3 ขนาด 2,000 IU ต่อวัน หรือ 50,000 IU สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ เป้าหมายคือให้ระดับวิตามินดี 25(OH)D ในเลือด สูงกว่า 30 ng/ml หลังจากนั้นให้รับประทานวิตามินดีขนาด 400–1,000 IU ต่อวัน เป็นการบำรุงรักษา

2) เด็ก (อายุ 1–18 ปี) ที่ขาดวิตามินดี ควรได้รับวิตามินดี D2 หรือ D3 ขนาด 2,000 IU ต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ หรือ 50,000 IU สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ เป้าหมาย คือให้ระดับวิตามินดีในเลือดสูงกว่า 30 ng/ml หลังจากนั้นให้รับประทานวิตามินดีขนาด 600 – 1,000 IU ต่อวัน เป็นการบำรุงรักษา

3) ผู้ใหญ่ที่ขาดวิตามินดี ควรได้รับวิตามินดี D2 หรือ D3 ขนาด 50,000 IU สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ หรือเทียบเท่ากับ 6,000 IU ต่อวัน เป้าหมายคือให้ระดับวิตามินดีในเลือดสูงกว่า 30 ng/ml หลังจากนั้นให้รับประทานวิตามินดีขนาด 1,500 – 2,000 IU ต่อวัน เป็นการบำรุงรักษา

จากการศึกษาของ Solidoro และคณะ¹² ในปี ค.ศ. 2017 ได้ศึกษาประโยชน์ของการเสริมวิตามินดีระยะยาวในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะขาดวิตามินดี (25(OH)D ต่ำกว่า 20 ng/ml) โดยการศึกษาแบ่งออกเป็นสองระยะ(phase) คือ ระยะที่ 1 เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยโรคหืด (cross-sectional retrospective study) ตัวอย่างในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคหืดจำนวน 119 คน อายุเฉลี่ย 52 ปี พบว่า ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

111 คน (92%) มีระดับวิตามินดี 25(OH)D ในเลือดที่ผิดปกติ และมีระดับวิตามินดี 25(OH)D ต่ำกว่า 20 ng/ml ถึง 90 คน (76%) ระดับวิตามินดี 25(OH)D ต่ำกว่า 30 ng/ml จำนวน 21 คน (17%) ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ (70%) มีภาวะภูมิแพ้ และเป็นโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงที่มีอาการกำเริบบ่อยครั้ง และมีผู้ป่วย 7 คน (6%) เคยเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลอย่างน้อยหนึ่งครั้งเนื่องจากอาการหืดกำเริบ จากการศึกษาในระยะที่ 1 นี้ พบว่าระดับวิตามินดี 25(OH)D ในเลือดมีความสัมพันธ์แบบผกผันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับจำนวนครั้งของการเกิดอาการกำเริบต่อปี (R = -0.474, P-value < 0.001)

ระยะที่ 2 ของ Solidoro และคณะ¹² เป็นการศึกษาประเมินผลของการเสริมวิตามินดีเป็นระยะเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะขาดวิตามินดี(25(OH)D ต่ำกว่า 20 ng/ml) ต่อการกำเริบของโรคหืด จากผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีทั้งหมด 90 คน หลังจากประเมินความร่วมมือในการใช้ยาแล้ว มีกลุ่มตัวอย่างเหลือ 55 คน (61%) ผู้ป่วยกลุ่มนี้เริ่มต้นด้วยการได้ยาเม็ดวิตามินดีชนิดโคเลคัลซิเฟอรอล (cholecalciferol) เข้มข้น ขนาด 100,000 IU ในการเข้ารับการรักษานที่หน่วยตรวจ จากนั้นให้ผู้ป่วยรับประทานวิตามินดีในรูปแบบเม็ดโคเลคัลซิเฟอรอลขนาด 5,000 IU ทุกสัปดาห์ ร่วมกับรับประทานยาเม็ดวิตามินดี 400 IU/วัน (ยาเม็ดเดียวกันที่มีแคลเซียมคาร์บอเนต 1,500 mg) เป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีมีจำนวนครั้งของการกำเริบของโรคหืดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับวิตามินดี (P-value < 0.001) ระดับ eosinophils ในกระแสเลือดลดลงจาก 390 10⁶/L เป็น 270 10⁶/L (P-value = 0.002) รวมถึงความต้องการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานลดลง จาก baseline 35 ครั้ง เป็น 20 ครั้ง (P-value = 0.007) นอกจากนี้ยังพบว่า FEV1 (Forced expiratory volume in one second) และ FEV1/VC% (vital capacity) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(P-value = < 0.001 และ 0.002 ตามลำดับ) จากการศึกษาครั้งนี้ สรุปได้ว่าระดับวิตามินดี 25(OH)D ที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรคหืด และการเสริมวิตามินดีในผู้ป่วยโรคหืดที่ขาดวิตามินดีส่งผลดีต่อโรคหืดโดยช่วยลดอาการกำเริบ ลดการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ดังนั้นผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะขาดวิตามินดีต่ำ หากได้รับ

การรักษาหลักอย่างเหมาะสม ร่วมกับการเสริมวิตามินดีในระยะยาว ซึ่งระดับ 25(OH)D ที่ต้องการคือ มากกว่า 30 ng/mL สามารถลดอาการกำเริบของโรคหืดได้

จากการศึกษาของ Jolliffe และคณะ¹³ ปี ค.ศ.2017 ที่ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานแบบเก็บข้อมูลเป็นรายบุคคล (systematic review and meta-analysis of individual participant data) ที่รวบรวมการศึกษา randomized controlled trials (RCTs) จำนวน 7 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดจำนวน 978 คน แบ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 5 การศึกษา (อายุน้อยกว่า 16 ปี จำนวน 297 คน) และการศึกษาในผู้ใหญ่ 2 การศึกษา (อายุมากกว่า 16 ปี จำนวน 658 คน) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการกำเริบของโรคหืดที่ต้องรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือฉีด การศึกษาทั้งหมดใช้วิตามินดี 3 ชนิดรับประทานในกลุ่มทดลอง โดยมีวิธีการให้แตกต่างกันดังนี้ 1) วิตามินดีในขนาดสูง 100,000 IU/ครั้ง (bolus dose) ทุก 2 เดือน จำนวน 1 การศึกษาในผู้ใหญ่ 2) วิตามินดี 500–2,000 IU/วัน ทุกวัน จำนวน 4 การศึกษาในเด็ก และ 3) วิตามินดีแบบผสม โดยเริ่มด้วยให้วิตามินดีในขนาดสูง 100,000 IU แล้วตามด้วยขนาด 400–4,000 IU/วัน จำนวน 2 การศึกษา (1 การศึกษาในผู้ใหญ่ ให้วิตามินดีในขนาดสูง 100,000 IU/ครั้ง ตามด้วย 4000 IU/วัน และ 1 การศึกษาในเด็ก ให้วิตามินดีในขนาดสูง 100,000 IU/ครั้ง ตามด้วย 400 IU/วัน)

ระยะเวลาการศึกษาของการศึกษาใน 3 กลุ่มข้างต้นอยู่ระหว่าง 15 สัปดาห์ ถึง 1 ปี พบว่าการเสริมวิตามินดีช่วยลดอุบัติการณ์ของการกำเริบของโรคหืดที่ต้องรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือฉีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted incidence rate ratio [aIRR] = 0.74, 95% CI = 0.56 – 0.97, P-value = 0.03) และช่วยลดสัดส่วนของผู้ที่มีอาการกำเริบรุนแรงที่ต้องเข้าห้องฉุกเฉินหรือรักษาในโรงพยาบาลได้ (adjusted odds ratio [aOR] = 0.46, 95% CI = 0.24 – 0.91, P-value = 0.03) และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย ไม่พบการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงหรือการเกิดนิ่วในไต จากการรับประทานวิตามินดีเสริมในปริมาณที่ใช้ในการศึกษา

จากการศึกษาของ Andujar-Espinosa และคณะ¹⁴ ในปี ค.ศ.2021 เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ศึกษาประสิทธิภาพของการเสริมวิตามินดีในการควบคุมอาการของผู้ป่วยโรคหืด โดยประเมินจากแบบทดสอบการควบคุมโรคหืด (Asthma Control Test; ACT) ที่ประกอบด้วยคำถาม 5 ข้อ ถามถึงอาการภายใน 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา จะให้คะแนนในช่วง 1 (แย่ที่สุด) ถึง 5 (ดีที่สุด) ดังนั้นคะแนนรวมจะอยู่ในช่วงตั้งแต่ 5 (ควบคุมโรคได้ไม่ดี) ถึง 25 (ควบคุมโรคได้ดี) มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 112 คน อายุเฉลี่ย 55 ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษากถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 56 คน คือ กลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีแคลซิฟิไดโอล (calcifediol) ชนิดรับประทานในปริมาณ 16,000 IU ต่อสัปดาห์ ในขณะที่กลุ่ม

ควบคุมได้รับยาหลอกร่วมกับการรักษาโรคหืดตามปกติ ระยะเวลาการศึกษาอยู่ที่ 6 เดือน ก่อนเริ่มการศึกษา กลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี มีระดับวิตามินดี 25(OH)D เฉลี่ย 17.48 และ 16.71 ng/ml ตามลำดับ และคะแนน ACT เฉลี่ย 19.02 และ 17.71 คะแนน ตามลำดับ หลังจบการศึกษา พบว่าคะแนน ACT ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี อยู่ที่ 18.23 และ 20.49 คะแนน ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างคะแนน ACT ก่อนการศึกษาและคะแนนสุดท้ายในแต่ละกลุ่ม พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มควบคุมคะแนนลดลง -0.57 คะแนน ขณะที่กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีคะแนนเพิ่มขึ้น 3.09 คะแนน (แตกต่างกัน 3.66 คะแนน; 95% CI = 0.89 to 5.43, P-value <0.001) การศึกษานี้จึงสรุปว่าผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะขาดวิตามินดี การเสริมวิตามินดีแคลซิฟิไดโอลช่วยควบคุมอาการของโรคหืดให้ดีขึ้นหลังการติดตามผลเป็นเวลา 6 เดือน

ในทางกลับกันผลที่ได้ขัดแย้งกับการศึกษาของ Castro และคณะ¹⁵ ที่ทำการศึกษาในปี ค.ศ.2014 ศึกษาผลของการเสริมวิตามินดีร่วมกับการใช้ยาพ่นสูด ciclesonide ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดี 25(OH)D ต่ำกับอัตราการล้มเหลวของการรักษาครั้งแรก (treatment failure) โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 408 คน อายุเฉลี่ย 39 ปี เป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 207 คน ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี 3 จำนวน 201 คน ได้รับวิตามินดี 3 ชนิดรับประทาน 100,000 IU ในครั้งแรก ต่อไปได้รับขนาด 4,000 IU/วัน เป็นระยะเวลา 28 สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่าการเสริมวิตามินดี 3 ร่วมกับการใช้ยาพ่นสูด ciclesonide ไม่ได้ลดอัตราการล้มเหลวของการรักษาครั้งแรกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยมีผู้เข้าร่วมที่เกิดการล้มเหลวในการรักษาอย่างน้อย 1 ครั้งในช่วงเวลา 28 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี และในกลุ่มยาหลอก อยู่ที่ 28% (95% CI = 21% – 34%) และ 29% (95% CI = 23% – 35%) ตามลำดับ (adjusted HR = 0.9, 95% CI = 0.6 – 1.3, P-value = 0.54) และจากการศึกษาของ Forno และคณะ¹⁶ ในปี ค.ศ. 2021 ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยให้วิตามินดี 3 เป็นอาหารเสริมเพื่อศึกษาผลต่อระยะเวลาจนถึงการเกิดการกำเริบของโรคหืดอย่างรุนแรงครั้งแรกในเด็กอายุ 6 - 16 ปี โดยเด็กเหล่านี้ได้รับยาพ่นสูดสเตียรอยด์ในขนาดต่ำ และมีระดับ 25(OH)D ต่ำกว่า 30 ng/mL การศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 96 คน คือ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี 3 ขนาด 4,000 IU/วัน เป็นเวลา 48 สัปดาห์ และทั้ง 2 กลุ่มยังคงได้รับยาพ่นสูด fluticasone propionate ในขนาด 176 mcg/วัน ในเด็กอายุ 6 - 11 ปี หรือ 220 mcg/วัน ในเด็กอายุ 12 - 16 ปี พบว่า ระยะเวลาจนถึงการเกิดการกำเริบของโรคหืดเฉลี่ย กลุ่มที่ได้รับวิตามินดี 3 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ 240 และ 253 วัน ตามลำดับ ความแตกต่างเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม เท่ากับ -13.1 วัน (95% CI = -42.6 - 16.4) (adjusted HR = 1.13, 95% CI = 0.69 - 1.85, P-value = 0.63) การเสริมวิตามินดี 3 ไม่ช่วยเพิ่มระยะเวลาจนถึงการเกิดการกำเริบของโรค

หืดอย่างรุนแรงครั้งแรกเมื่อเทียบกับยาหลอก การศึกษานี้จึงไม่สนับสนุนการใช้วิตามินดี 3 เพื่อป้องกันการกำเริบของโรคหืด

บทสรุป

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีกับการควบคุมโรคหืดพบว่าผู้ป่วยโรคหืดส่วนใหญ่มีระดับวิตามินดีต่ำ การเสริมวิตามินดีในผู้ป่วยโรคหืดที่ขาดวิตามินดีส่งผลดีต่อโรคหืด โดยกลไกที่เป็นไปได้มีความเกี่ยวข้องกับวิตามินดีในการยับยั้งกระบวนการอักเสบที่มีผลต่อหลอดลมและการเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันทั้งระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในภายหลัง จากแนวทางการรักษาของ GINA 2024 การเสริมวิตามินดี อาจช่วยลดอัตราการกำเริบของโรคหืดที่ต้องรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือฉีด และ อาจช่วยควบคุมอาการของโรคหืดให้ดีขึ้นในผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D ในเลือดต่ำกว่า 10 - 12 ng/ml (25 - 30 nmol/L) ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา แต่อย่างไรก็ตาม การเสริมวิตามินดียังไม่ใช่วิธีการรักษาหลักที่ผู้ป่วยโรคหืดที่มีระดับวิตามินดีต่ำต้องได้รับทุกราย และยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอว่าการเสริมวิตามินดีจะช่วยลดความรุนแรงหรือช่วยควบคุมโรคหืดในประชากรที่มีระดับวิตามินดีเพียงพออยู่แล้ว ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาที่มีคุณภาพสูงและขนาดใหญ่ขึ้นเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลลัพธ์ในระยะยาวของการเสริมวิตามินดีและการควบคุมโรคหืดต่อไป การดูแลผู้ป่วยโรคหืดยังคงเน้นการใช้ยาควบคุมอาการตามระดับความรุนแรงของโรคตามลำดับขั้นที่เหมาะสม ทั้งนี้ การควบคุมโรคหืดยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา การใช้ยาอย่างถูกต้อง และการหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นที่อาจทำให้โรคหืดกำเริบ ดังนั้น การดูแลผู้ป่วยโรคหืดจึงควรดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวม โดยพิจารณาทั้งการรักษาทางการแพทย์และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อให้การควบคุมโรคมีประสิทธิภาพสูงสุด

References

1. Thoracic Society of Thailand. Thai asthma guideline 2023. Bangkok. Beyond Enterprise, 2017: pp.22-61. (in Thai)
2. Salmanpour F, Kian N, Samieefar N, Khazeei Tabari MA, Rezaei N. Asthma and vitamin D deficiency: Occurrence, immune mechanisms, and new perspectives. J Immunol Res 2022;2022:6735900. (doi: 10.1155/2022/6735900)
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024 (Accessed on Jan. 30, 2025, at: <https://ginasthma.org/>
4. Pakchotan R, Asavatanabodee P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. Thai Rheumat Assoc 2555;23(3):118-140. (in Thai)
5. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Current Opin Pharmacol 2010;10(4): 482-496.
6. Korn S, Hubner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. Respir Res 2013;14(1):25. (doi: 10.1186/1465-9921-14-25)
7. Montero-Arias F, Sedo-Mejia G, Ramos-Esquivel A. Vitamin d insufficiency and asthma severity in adults from costa rica. Allergy Asthma Immunol Res 2013;5(5):283-288. (doi: 10.4168/aa.2013.5.5.283)
8. Shahin MYA, El-Hawah AA, Amin A, El-Tawil IAH. Study of serum vitamin D level in adult patients with bronchial asthma. Egyptian J Chest Dis Tubercul 2017;66(1):5-9. (doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.11.005>)
9. Kumar P, Gowdra A, Arathi A, Sampath A. A clinical study to determine the relationship between serum vitamin D levels and severity of asthma. Int J Contemp Pediatr 2017;4(4):1397-1400.
10. Kaur N, Kumar V, Singh J, et al. Assessment of the relation between asthma severity and serum vitamin D levels: A cross-sectional study. Cureus 2023;15(10):e46826. (doi: 10.7759/cureus.46826)
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911-1930.
12. Solidoro P, Bellocchia M, Aredano I, et al. Asthmatic patients with vitamin D deficiency have decreased exacerbations after vitamin replacement. Nutrients 2017;9(11):1234. (doi: 10.3390/nu9111234)
13. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2017;5(11):881-890. (doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5)
14. Andujar-Espinosa R, Salinero-Gonzalez L, Illan-Gómez F, Castilla-Martínez M, Hu-Yang C, Ruiz-Lopez FJ. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. Thorax 2021;76(2):126-133. (doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213936)
15. Castro M, King TS, Kunselman SJ, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. JAMA 2014;311(20):2083-2091. (doi: 10.1001/jama.2014.5052)
16. Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: The VDKA randomized clinical trial. JAMA 2020;324(8):752-760. (doi: 10.1001/jama.2020.12384)