

การขาดวิตามินดีและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนในสตรีสูงอายุ

ศุภศิลป์ สุนทรภา¹, สุกรี สุนทรภา², จริญญาค์ สมบูรณ์พร³, วรลักษณ์ สมบูรณ์พร³

¹ภาควิชาออร์โธปิดิกส์

²ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

³ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Vitamin D Deficiency and the Risk of Osteoporosis in Elderly Women

Suppasin Soontrapa¹, Sukree Soontrapa², Charoonsak Somboonporn³, Woraluk Somboonporn³

¹Department of Orthopaedics,

²Department of OB-GYN,

³Department of Radiology, Faculty of medicine, Khon Kaen University.

บทนำ: การขาดวิตามินดีจะนำไปสู่ภาวะ secondary hyperparathyroidism ทำให้มีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะกระดูกเนื้อแน่น (cortical bone) ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน กระดูกที่ได้รับผลกระทบมากที่สุดคือคอกระดูกต้นขา (femoral neck) จนถึงปัจจุบันนี้มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงผลกระทบของการขาดวิตามินดีต่อความมวลกระดูก ระดับของ calcidiol ที่แสดงถึงการขาดวิตามินดีมีค่าแตกต่างกันอย่างมากในการศึกษาต่างๆ โดยมีค่าตั้งแต่ 10-40 ng/ml จากการศึกษาคณะผู้วิจัยพบว่าระดับของ calcidiol ของสตรีสูงอายุที่อาศัยอยู่ในเขตเทศบาลเมือง จังหวัดขอนแก่น ที่ถือว่าขาดวิตามินดีอยู่ที่ < 35 ng/ml

วัตถุประสงค์: หาค่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของ lumbar spine, proximal femur และ distal radius ในกลุ่มสตรีสูงอายุที่มีระดับของ serum calcidiol < 35 ng/ml เทียบกับสตรีสูงอายุที่มีระดับ serum calcidiol > 35 ng/ml

รูปแบบการศึกษา: Cross-sectional descriptive study

สถานที่ทำการศึกษา: ทำการศึกษาในเขตเทศบาลเมืองจังหวัดขอนแก่น ประเทศไทย

การวัดผล: วัดระดับของ serum calcidiol, iPTH และวัดค่าความหนาแน่นของกระดูกบริเวณ lumbar spine, proximal femur และ distal forearm

ผลการศึกษา: ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI และระดับของ alkaline phosphatase ระหว่างสตรีสูงอายุในกลุ่มที่ขาดและไม่ขาดวิตามินดีมีเพียงค่า PTH เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ใน

Background: Vitamin D deficiency lead to elevations in parathyroid hormone levels, resulting in increased bone resorption and reduced BMD, especially cortical bone, and caused skeletal osteoporosis. Up to now there are very few studies to show the effect of vitamin D deficiency on bone mineral density. The level of vitamin D deficiency vary considerably with latitude, also the variability in the different vitamin D assays, that varies from 10-40 ng/ml. From our previous study about prevalence of vitamin D deficiency, it being found that the level of calcidiol < 35 ng/ml was the level of vitamin D deficiency.

Objective: To determine the risk of osteoporosis in lumbar spine, proximal femur and the distal radius, between the elderly women with and without vitamin D deficiency.

Design: Cross-sectional descriptive study.

Setting: Municipality of Khon Kaen province, Thailand.

Outcome Measurements: Serum calcidiol and PTH levels and bone mineral density of the lumbar spine, proximal femur and distal forearm.

Results: No any significant difference in age, weight, height, BMI and the alkaline phosphatase level between both groups. There was only PTH level that showed significant difference between both groups. A calcidiol level of < 35 ng/ml was associated with an increased in the risk of osteoporosis of femoral neck with the odds ratio (95%CI) of 2.87 (1.15;7.15), $p=0.02$. But no any risks in other parts of the skeletons.

ทั้งสองกลุ่ม และพบมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนบริเวณ femoral neck ในกลุ่มที่ขาดวิตามินดีมากกว่ากลุ่มที่ไม่ขาดวิตามินดีอย่างมีนัยสำคัญโดยมีค่า odds ratio (95%CI)=2.87 (1.15-7.15), $p=0.02$ ในขณะที่กระดูกบริเวณอื่นไม่พบความเสี่ยงที่ต่างกันทั้งสองกลุ่ม

สรุป: ภาวะขาดวิตามินดีจะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของ femoral neck เพิ่มขึ้น

Conclusion: Vitamin D deficiency increased the risk of osteoporosis of the femoral neck.

Key words: Vitamin D deficiency, elderly women, odds ratio, femoral neck.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2545; 17(3), 154-159 • Srinagarind Med J 2002; 17(3), 154-159

บทนำ

วิตามินดีมีความสำคัญอย่างมากต่อความแข็งแรงของกระดูก หากร่างกายขาดวิตามินดีอย่างรุนแรงจะทำให้เกิดอาการบวมพร่องต่อการสะสมแร่ธาตุในกระดูกทำให้เกิดภาวะของโรคกระดูกอ่อน (rickets) หรือโรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia) ซึ่งสามารถตรวจพบความผิดปกติของระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในน้ำเหลือง รวมทั้งพบระดับของ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังเป็นที่รู้กันโดยทั่วไปว่าการขาดวิตามินดีเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน¹⁻⁴ การเสริมแคลเซียมและวิตามินดีสามารถเพิ่มมวลกระดูกและลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้โดยเฉพาะกระดูกสะโพก⁵⁻⁷

การประเมินระดับของวิตามินดีส่วนใหญ่วัดระดับของ 25(OH)D (calciol) ในน้ำเหลือง ซึ่งเป็น metabolite ของวิตามินดีที่พบมากที่สุดในการแสเลือด และมีช่วงครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าวิตามินดี (cholecalciferol) (หลายสัปดาห์เทียบกับหลายชั่วโมง)⁸⁻¹⁰ มีหลายการศึกษาที่สนับสนุนแนวคิดที่ว่าระดับของวิตามินดีในการแสเลือดที่ต่ำจะนำไปสู่การสูญเสียของกระดูก และนำไปสู่โรคกระดูกพรุนในที่สุด โดยพบว่าคอกระดูกต้นขา (femoral neck) ได้รับผลกระทบมากที่สุด^{1-4,11} ภาวะขาดวิตามินดีคือภาวะที่ระดับของ serum calciol ต่ำลงจนทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ serum PTH อย่างมีนัยสำคัญ^{7,8,12} และที่ระดับนี้มักพบมีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นและพบภาวะของโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้นเช่นกัน

ระดับของ calciol ที่แสดงถึงภาวะขาดวิตามินดีในหลาย ๆ ประเทศมีค่าแตกต่างกันอย่างมากโดยมีค่าตั้งแต่ 10-40 ng/ml¹¹⁻¹⁵ โดยขึ้นอยู่กับชาติพันธุ์ ภูมิประเทศ อุปนิสัยการรับประทานอาหาร รวมทั้งวิธีการตรวจวัดระดับของ calciol¹⁶ แต่จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีตัวเลขที่แน่นอนในการกำหนดภาวะการขาดวิตามินดีที่เป็นที่ยอมรับทางสากล

จากการศึกษาของคณะผู้วิจัยพบว่าสตรีสูงอายุในเขตเทศบาลเมืองจ.ขอนแก่นมีความชุกของการขาดวิตามินดีสูงถึงร้อยละ 66.3 โดยมีระดับของ calciol อยู่ที่ < 35 ng/ml¹⁷ จนถึงปัจจุบันนี้ยังมีความเห็นที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับระดับของ calciol ที่มีผลกระทบต่อมวลกระดูก^{9,11,18}

วัตถุประสงค์งานวิจัยครั้งนี้เพื่อหาความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของ lumbar spine, proximal femur และ distal radius ในกลุ่มสตรีสูงอายุที่มีระดับของ calciol < 35 ng/ml เทียบกับผู้หญิงสูงอายุที่มีระดับของ calciol > 35 ng/ml

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional descriptive study

กลุ่มตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้สูงอายุในการศึกษานี้เป็นสตรีสูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป อาศัยอยู่ในเขตเทศบาลเมือง จังหวัดขอนแก่น จำนวนทั้งสิ้น 106 ราย ผู้สูงอายุทุกรายได้รับฟังคำอธิบายถึงเหตุผลการศึกษา และได้ผ่านการซักถามจนเข้าใจและเห็นชอบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ผู้สูงอายุที่มีประวัติโรคตับหรือโรคไตเรื้อรัง เป็นโรคทาง metabolic ซึ่งมีผลต่อมวลกระดูกหรือโรคเมเร็งกระดูก รวมทั้งผู้สูงอายุที่ได้รับยาฮอร์โมน ยาวิตามินดี ยากันชัก ยาป้องกันกระดูกหักของเลือด ยาในกลุ่ม bisphosphonate รวมทั้งยา calcitonin จะถูกคัดออกจากการศึกษา

ผู้สูงอายุทุกรายจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง และทำการเจาะเลือดจำนวน 10 มิลลิลิตร ทุกรายได้รับการเจาะเลือดในช่วงเช้าระหว่าง 6-10 นาฬิกา จากนั้นนัดผู้สูงอายุตรวจวัดมวลกระดูกที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วิธีดำเนินการวิจัย

แบ่งเลือดที่ได้ออกเป็นสามส่วน ส่วนแรกตรวจหาค่า lab พื้นฐาน (ได้แก่ creatinine, SGOT และ total alkaline phosphatase) ส่วนที่สองตรวจหาค่า intact parathyroid hormone (iPTH) และส่วนที่สามตรวจหาค่า calcidiol

ค่า intact parathyroid hormone (iPTH) ตรวจโดยวิธี electrochemiluminescence (ECLIA) โดย Elecsys 1010 ที่หน่วย immunology ภาควิชา microbiology คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น การตรวจนี้มีค่า inter-assay CVs ประมาณร้อยละ 7.1

ค่า calcidiol ตรวจโดยวิธี radioimmunoassay (RIA) โดย DiaSorin, USA ที่หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ค่า inter-assay CVs ของวิธีนี้ประมาณร้อยละ 9.4-11

ค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง (lumbar spine: L2-L4) กระดูกต้นขา (femoral neck, Ward's triangle, Trochanter, and shaft of femur) และกระดูกบริเวณข้อมือ (ultradistal radius, and distal one-third of radius) ตรวจโดยวิธี Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) ด้วยเครื่องรุ่น DPX-IQ, Lunar Corp, USA ค่าความคลาดเคลื่อนอยู่ที่ร้อยละ 1-2 ตรวจวัดที่แผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ภาควิชารังสีวิทยา โดยมีผู้สูงอายุจำนวน 99 รายมารับการตรวจตามนัดหมาย (ผู้สูงอายุ 7 รายไม่ได้รับการตรวจตามนัดหมายและไม่สามารถติดตามตัวได้)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ค่าลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของสตรีสูงอายุทั้งสองกลุ่ม แสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในกรณีของข้อมูลต่อเนื่อง และแสดงเป็นร้อยละในข้อมูลชนิดแจกแจง วิเคราะห์

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่ม โดยใช้ two-tailed unpaired Student's t-test วิเคราะห์ความแตกต่างและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของ lumbar spine, proximal femur และ distal forearm ในทั้งสองกลุ่ม โดย chi-square test และ odds ratio (95%CI) การวิเคราะห์ทั้งหมดใช้ two-tailed ที่นัยสำคัญทางสถิติ p-value<0.05

ผลการศึกษา

ผู้สูงอายุเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 106 ราย และสามารถตรวจวัดค่าความหนาแน่นของกระดูกได้ 99 ราย และผู้สูงอายุ 1 รายพบค่า alkaline phosphatase สูงมากผิดปกติคือ 366 U/L (ปกติ 42-121 U/L) จึงถูกคัดออกจากการศึกษา เหลือทั้งสิ้น 98 ราย พบว่ากลุ่มที่มีระดับ calcidiol < 35 ng/ml มีทั้งสิ้น 64 ราย และกลุ่มที่มีระดับ calcidiol >35 ng/ml มี 34 ราย

ตารางที่ 1 แสดงค่าลักษณะพื้นฐานทางคลินิกระหว่างกลุ่มสตรีสูงอายุที่ขาดวิตามินดีและกลุ่มที่ไม่ขาดวิตามินดี ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่ม ยกเว้นค่า serum PTH ในกลุ่มที่ขาดวิตามินดีจะมีระดับสูงกว่าอีกกลุ่มหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001)

จากค่า bone mineral density (BMD) ของ lumbar spine, proximal femur และ distal radius ที่ตรวจวัดได้ นำค่า T-score ของตำแหน่งต่างๆมาพิจารณาโดยใช้เกณฑ์กำหนดโรคกระดูกพรุนตามองค์การอนามัยโลก¹⁹ ซึ่งกำหนดให้ T-score $\leq$ -2.5 เป็นโรคกระดูกพรุนพบร้อยละของโรคกระดูกพรุนของตำแหน่งต่าง ๆ ในกลุ่มผู้สูงอายุที่ขาดและไม่ขาดวิตามินดี ดังตารางที่ 2 ซึ่งพบว่าโรคกระดูกพรุนของ femoral neck ในกลุ่มที่มีระดับวิตามินดีต่ำมีสัดส่วนสูงกว่าในกลุ่มที่มีระดับวิตามินดีสูงอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.03) และสร้างตาราง 2X2

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่าลักษณะพื้นฐานทางคลินิก (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ระหว่างสตรีสูงอายุที่มีระดับ calcidiol $\leq$ 35 ng/ml และ calcidiol > 35 ng/ml

	Vitamin D deficiency(n=64) (calcidiol level < 35 ng/ml)	Normal vitamin D (n=34) (calcidiol level > 35 ng/ml)
อายุ (ปี)	69.47 $\pm$ 7.44	68.88 $\pm$ 5.04
น้ำหนัก (ก.ก.)	54.96 $\pm$ 11.29	51.12 $\pm$ 11.80
ส่วนสูง (เมตร)	1.49 $\pm$ 0.05	1.47 $\pm$ 0.06
BMI (kg/m ²)	24.70 $\pm$ 4.33	23.52 $\pm$ 5.34
Alkaline phosphatase (U/L)	97.36 $\pm$ 24.77	93.32 $\pm$ 23.54
Serum PTH (pg/ml)	37.92 $\pm$ 17.95*	21.07 $\pm$ 13.86*

*p<0.001

ระหว่างโรคกระดูกพรุนของตำแหน่งต่างๆกับกลุ่มผู้สูงอายุที่ขาดและไม่ขาดวิตามินดี โดยตารางที่ 3 แสดงตัวอย่างตาราง 2X2 ของกระดูกสันหลังที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่เป็นโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุที่ขาดและไม่ขาดวิตามินดี

จากตารางที่ 3 หาค่า odds ratio ของกลุ่มที่ขาดวิตามินดีเทียบกับกลุ่มที่ไม่ขาดวิตามินดีว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด

โรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้นหรือไม่ และวิเคราะห์ความแตกต่างต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุทั้งสองกลุ่มโดยใช้ chi-square test

ค่า odds ratio, chi-square และ p-value ของตำแหน่งต่างๆของกระดูกแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 2 แสดงร้อยละของโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลัง คอกระดูกต้นขาและกระดูกบริเวณข้อมือระหว่างผู้สูงอายุที่ขาดและไม่ขาดวิตามินดี

	Vitamin D deficiency(n=64) (calcidiol level < 35 ng/ml)	Normal vitamin D (n=34) (calcidiol level > 35 ng/ml)
Vertebral osteoporosis (L2-4)	60.94%	52.94%
Femoral neck osteoporosis	46.88% *	23.53% *
Osteoporosis of distal end radius	81.25%	91.18%

$p < 0.03$

ตารางที่ 3 ตารางแสดงจำนวนผู้สูงอายุที่ขาดวิตามินดี (calcidiol < 35 ng/ml)และไม่ขาดวิตามินดี (calcidiol > 35 ng/ml) ที่เป็นและไม่เป็นโรคกระดูกพรุนของกระดูกสันหลัง (lumbar spine)

Lumbar spine (L2-4)	Osteoporosis	Non-osteoporosis	Total
Calcidiol level ≤ 35 ng/ml	39	25	64
Calcidiol level >35 ng/ml	18	16	34
Total	57	41	98

ตารางที่ 4 แสดงค่า odds ratio และ 95%CI ต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของส่วนต่างๆของกระดูก (พิจารณาจากค่า T-score ของ BMD โดยใช้เกณฑ์ตัดสินตาม WHO) ในกลุ่มที่ขาดวิตามินดีและกลุ่มที่ไม่ขาดวิตามินดี

Site	Odds ratio (95% CI)	Chi-square (p-value)
Lumbar spine (L2-4)	1.38 (0.6-3.19)	0.58 (p=0.44)
Femoral neck	2.87 (1.15-7.15)	5.10 (p<0.03)
Wards triangle	1.15 (0.46-2.86)	0.09 (p=0.76)
Trochanter	2.03 (0.64-6.4)	1.37 (p=0.24)
Total femur	0.75 (0.28-2.01)	0.31 (p=0.58)
Ultradistal end of radius	0.42 (0.12-1.51)	1.69 (p=0.19)
Distal one-third of radius	1.32(0.54-3.24)	0.36 (p=0.55)

จากตารางที่ 4 พบว่ามีเฉพาะกระดูกส่วน femoral neck เท่านั้นที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนอย่างชัดเจน ในผู้สูงอายุที่ขาดวิตามินดี โดยมีค่า odds ratio = 2.87 และ 95%CI=1.15-7.15 ในขณะที่กระดูกส่วนอื่นๆไม่พบความเสี่ยงที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่มผู้สูงอายุ

เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้ระดับของ calcidiol เป็น 40 ng/ml ซึ่งเป็นระดับที่ PTH เริ่มเพิ่มขึ้น¹⁷ พบว่าค่า odds ratio (95%CI) ต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของ femoral neck จะเป็น 2.2(0.75-6.40) p-value=0.16 แสดงว่าที่ระดับ calcidiol < 40 ng/ml ไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนต่อ femoral neck อย่างมีนัยสำคัญ

วิจารณ์

Serum calcidiol เป็น metabolite ของวิตามินดีที่วัดได้ง่ายและระดับของ calcidiol ในกระแสเลือดจะเป็นดัชนีที่ดีในการประเมินระดับของวิตามินดีในร่างกาย แต่จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีเกณฑ์ที่ชัดเจนของระดับ calcidiol ที่แสดงถึงภาวะขาดวิตามินดี โดยงานวิจัยของแต่ละประเทศให้ค่าของ calcidiol ที่แตกต่างกันอย่างมาก โดยมีค่าตั้งแต่ 10-40 ng/ml¹¹⁻¹⁵

Aguado P และคณะ⁹ ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างค่ามวลกระดูกของตำแหน่งต่างๆ เทียบกับค่า calcidiol ในประเทศสเปน พบว่าในกลุ่มที่มีระดับของ calcidiol <15 ng/ml มีความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับของ calcidiol และค่ามวลกระดูกของ total hip, neck, trochanter และ Ward's triangle โดยมีค่าสัมประสิทธิ์แห่งความสัมพันธ์ (r) ประมาณ 0.2 (p<0.05) แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับค่ามวลกระดูกของกระดูกสันหลัง ในขณะที่หากใช้กลุ่มที่มีระดับของ calcidiol <20 ng/ml จะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่ามวลกระดูกและค่า calcidiol แต่อย่างไร ผู้ศึกษาจึงได้สรุปว่าที่ระดับ calcidiol <15 ng/ml เป็นระดับของการขาดวิตามินดี แต่ปัญหาการศึกษานี้คือผู้ศึกษาไม่ได้ใช้ค่า PTH ที่เปลี่ยนไปเมื่อระดับ calcidiol ลดลงถึงระดับหนึ่งเป็นตัวกำหนดภาวะขาดวิตามินดีตามเกณฑ์ที่กำหนด กลับไปใช้ค่าที่ผู้อื่นกำหนดมาเป็นเกณฑ์ ซึ่งอาจไม่สอดคล้องกับสิ่งที่ควรจะเป็น ทำให้ค่า cutoff value ที่ 15 ng/ml อาจไม่เหมาะสม และจากหลายๆการศึกษาในแถบยุโรปที่พบว่าระดับ calcidiol ที่เป็นระดับของการขาดวิตามินดีในแต่ละประเทศไม่เท่ากันคือมีค่าตั้งแต่ 8-15 ng/ml^{4,8,14,15} แล้วแต่ว่าศึกษาในประเทศใด โดยใช้เกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นการที่ความสัมพันธ์ระหว่างค่า BMD และค่า calcidiol ค่อนข้างต่ำ อาจเนื่องมาจากค่า cutoff value ยังไม่เหมาะสมจริงซึ่งหากใช้ค่า calcidiol ที่เหมาะสมกว่านี้ค่าความสัมพันธ์ที่ได้อาจจะสูงขึ้น Cummings SR และคณะ¹⁶ ศึกษาผลกระทบของฮอร์โมน

estrogen และระดับวิตามินดีในกระแสเลือดต่อความเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังหักในสตรีภายหลังหมดประจำเดือน โดยเป็นการศึกษาแบบ cohort ไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหรือกระดูกสันหลังหักในสตรีที่มีระดับ calcidiol <19 ng/ml เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาในทวีปยุโรป ซึ่งพบว่าระดับของ calcidiol ที่แสดงถึงการขาดวิตามินดีค่อนข้างต่ำ (8-15 ng/ml) การใช้ระดับ calcidiol สูงถึง 19 ng/ml จึงอาจสูงเกินไป ซึ่งไม่ใช่ระดับของการขาดวิตามินดีจริง ทำให้ไม่พบความเสี่ยง เช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้ที่หากใช้ระดับ calcidiol ที่ 40 ng/ml ไม่พบความเสี่ยงเช่นกัน ทั้งๆที่ระดับนี้เริ่มมีการเพิ่มขึ้นของ PTH แล้ว แต่เป็นเพียงระดับของ hypovitaminosis D หรือ subclinical vitamin D deficiency ยังไม่ใช่ระดับของ vitamin D deficiency จริงๆ ด้วยเหตุนี้ระดับของ calcidiol ที่จะเป็ระดับของการขาดวิตามินดี จะต้องเป็นระดับที่ค่า PTH เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และจะต้องสอดคล้องกับวิธีการตรวจเลือดและลักษณะเฉพาะของประเทศนั้นๆ การนำค่าตัวเลขจากที่หนึ่งมาประยุกต์ใช้ในที่หนึ่งจึงไม่เหมาะสมอย่างยิ่ง

Haden และคณะ¹¹ ศึกษาข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่มารับการรักษาโรคกระดูกพรุนจำนวน 237 ราย พบว่าที่ระดับของ calcidiol เท่ากับ 24.9 ng/ml เป็นระดับที่กระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ PTH และพบว่าผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนถึงร้อยละ 17 มีระดับของ calcidiol <15 ng/ml และถือว่าที่ระดับ calcidiol <15 ng/ml เป็นระดับของการขาดวิตามินดี แต่ไม่พบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญระหว่างระดับ calcidiol และค่า T-score ของ lumbar spine, femoral neck และ forearm ปัญหาการศึกษานี้คือเป็นการศึกษาย้อนหลัง ข้อมูลที่ได้ไม่ได้ควบคุมเพียงพอ และอายุของผู้ป่วยค่อนข้างต่ำคือมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 56 +13.8 ปี ซึ่งในช่วงอายุนี้อาการโรคจะมีอิทธิพลต่อกระดูกมากที่สุด ในขณะที่ calcidiol และ PTH จะมีอิทธิพลต่อกระดูกในผู้สูงอายุ⁹

จากการศึกษาของผู้เขียนและคณะเกี่ยวกับระดับของ calcidiol ใน vitamin D deficiency พบว่าอยู่ที่ 35 ng/ml ซึ่งเป็นระดับของ calcidiol ที่ทำให้ระดับ PTH ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้สูงอายุที่มีระดับของ calcidiol ตั้งแต่ 35 ng/ml ลงไป จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของ femoral neck สูงกว่าผู้สูงอายุที่มีระดับ calcidiol มากกว่า 35 ng/ml อย่างมีนัยสำคัญ โดยมี odds ratio = 2.87 (95%CI= 1.14-7.15) และมีค่า p-value <0.03 ในขณะที่กระดูกบริเวณอื่นๆ ไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและหากใช้ค่า calcidiol ที่ระดับ 40 ng/ml จะไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของกระดูกสะโพกในทั้งสองกลุ่ม

ในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนพบว่ากระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุนมักเกิดขึ้นจากการลดลงของ estrogen ในขณะที่ในผู้สูงอายุการรับประทานแคลเซียมน้อยร่วมกับความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ลดลงจากภาวะขาดวิตามินดี¹⁹ ทำให้เกิดภาวะของ secondary hyperparathyroidism ทำให้มีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะกระดูกเนื้อแน่น (cortical bone) ดังนั้นกระดูกสะโพกจึงมักจะได้รับผลกระทบมากที่สุด และนำไปสู่ภาวะของโรคกระดูกพรุนในที่สุด โดยกระดูกที่ได้รับผลกระทบมากที่สุดคือ femoral neck^{1-4,11} ซึ่งตรงกับการศึกษาครั้งนี้ที่พบว่ากระดูกส่วน femoral neck จะได้รับผลกระทบมากที่สุดจากภาวะของ vitamin D deficiency

สรุป

ระดับ calcidiol ที่ < 35 ng/ml เป็นระดับของการขาดวิตามินดี และเป็นระดับที่ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนของ femoral neck เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับ calcidiol >35 ng/ml โดยมี odds ratio =2.87 (95%CI=1.14-7.15) และมีค่า p-value<0.03

กิตติกรรมประกาศ

- งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากเงินทุนวิจัยของคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- ขอขอบคุณ รศ.วีระพงศ์ ลุฑิตานนท์ และหน่วย immunology ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้เอื้อเฟื้อตรวจวัดค่า intact PTH
- ขอขอบคุณ รศ.ละออง ชัยลือกิจ หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้เอื้อเฟื้อตรวจวัดค่า calcidiol

เอกสารอ้างอิง

1. Holick MF. Vitamin D Requirements for humans of all ages: New increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int* 1998; suppl. 8:S24-9.
2. Meunier PJ. Calcium and vitamin D are effective in preventing fractures in elderly people by reversing senile secondary hyperparathyroidism (Editorial). *Osteoporos Int* 1998; suppl. 8:S1-2.
3. Leboff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281:1505-11.
4. Lips P, Van Ginkel FC, Jongen MJM, Rubertus F, Van der Vijgh WJF, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1005-10.

5. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
6. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
7. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Van der vijgh WJF, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: A randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1052-8.
8. Van der Wielen RPJ, Lowik MRH, Van den berg H, de Groot CPGM, Halter J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentration among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346:207-10.
9. Aguado P, Del Campo MT, Garces MV, Gonzilez-Casas ML, Bernad M, Gijin-Banos J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: Their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44.
10. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;338:828-9.
11. Haden ST, Fuleihan GEH, Angell JE, Cotran NM, LeBoff MS. Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program. *Calcif Tissue Int* 1999;64:275-9.
12. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the Elderly: Means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;Suppl.8:S3-6.
13. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
14. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
15. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
16. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999;9:394-7.
17. Soontrapa Sp, Soontrapa Sk, Chailurkit L. The prevalence and the calcidiol level of vitamin D deficiency in the elderly women in municipality of Khon Kaen province Thailand. *Srinagarind Med J*. In press 2001.
18. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998;339:733-8.
19. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO Technical Report Series 1994;843:5-6.