



Caring of Menopausal Bone Health: The Reasonable Choice for Smart Practice



วันที่ 20 มีนาคม 2568 | ณ สามย่านมิตรทาวน์ กรุงเทพฯ



ผู้ดำเนินการบรรยาย

รศ.ดร. uthairat ปัญญาคำเลิศ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ผู้บรรยาย

รศ.ดร. ประสงค์ ดันนพาสกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศรีราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล



ผู้บรรยาย

ผศ.ดร. อัมรินทร์ สุวรรณ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Caring of Menopausal Bone Health: The Reasonable Choice for Smart Practice

ผศ.ดร. อัมรินทร์ สุวรรณ

โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) เป็นโรคที่ไม่มีอาการ (silent disease) แต่จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการหัก (fracture) อย่างมีนัยสำคัญ จากสถิติทั่วโลกพบผู้ที่มีภาวะกระดูกหักทุกๆ 3 วินาที โดยผู้ที่เกิด hip fracture ประมาณ 1 ใน 5 (ร้อยละ 20-25) จะเสียชีวิตภายในช่วง 1 ปีแรก การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนด้วย DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) เป็นวิธีที่ใช้ในการตรวจวัดความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density; หากค่า T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 จัดเป็นโรคกระดูกพรุน กรณีที่มี low trauma fracture สามารถจัดเป็น clinical diagnosis ของ osteoporosis แม้ว่าไม่มีผล BMD

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตาม 2020 AACE Diagnosis of Osteoporosis in Postmenopausal Women¹ มีการนำ FRAX[®] (Risk assessment of osteoporotic fracture) มาใช้ในการวินิจฉัยร่วมกับ T-score นอกเหนือไปจากการใช้ในการรักษา ดังนี้

1. T-score ≤ -2.5 or below in the lumbar spine, femoral neck, total proximal femur, or 1/3 radius
2. Low-trauma spine or hip fracture (regardless of bone mineral density)
3. T-score between -1.0 and -2.5 and a fragility fracture of proximal humerus, pelvis, or distal forearm
4. T-score between -1.0 and -2.5 and high FRAX[®] (or if available, TBS-adjusted FRAX[®]) fracture probability based on country-specific thresholds

การประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนที่มี T-score ≤ -2.5 ควรได้รับการประเมินว่ามี vertebral fracture เนื่องจากเพียง 1 ใน 3 ของผู้ที่มี vertebral fracture เท่านั้น ที่มีอาการ อีก 2 ใน 3 มักเป็น asymptomatic vertebral fracture และหากมีอาการกระดูกหักเกิดขึ้นแล้วก็จะมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักอื่นๆ หักตามมาสูงขึ้น นอกจากนั้น ควรทำการสืบหา secondary causes ว่ามีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด osteoporosis หรือไม่ รวมถึงจัดกลุ่มผู้ป่วยว่ามีความเสี่ยงอยู่ในกลุ่มใด

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ lateral spine imaging หรือ VFA (vertebral fracture assessment) เพื่อประเมินว่ามี subclinical vertebral fracture หรือไม่ตาม AACE/ACE (American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology) guidelines ปี ค.ศ. 2020¹ เมื่อมี T-score < -1.0 ร่วมกับอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้คือ

- ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป หรือผู้ชายอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป
- ประวัติความสูงลดลงตั้งแต่ 4 ซม. (หรือ 1.5 นิ้วขึ้นไป)

- ประวัติการเกิดกระดูกสันหลังหัก
- ได้รับ glucocorticoid ในขนาดที่เทียบเท่ากับหรือมากกว่า prednisone 5 mg/day เป็นเวลาดั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป

สำหรับคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ.2564² แนะนำข้อบ่งชี้ในการตรวจประเมินกระดูกสันหลังหักแบบไม่มีอาการเช่นเดียวกับ AACE/ACE guidelines ข้างต้น รวมถึงในรายที่ T-score ≤ -2.5 หรือมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

ในการประเมิน secondary cause ของภาวะ osteoporosis ทำได้ตั้งแต่การซักประวัติว่ามี bone pain หรือ proximal muscle weakness ซึ่งผู้ป่วยอาจมีภาวะ osteomalacia การตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ CBC, calcium, phosphate, 25-OH vitamin D, albumin, alkaline phosphatase, creatinine, urine calcium เป็นต้น ดังเช่นผู้ที่มี primary hyperparathyroidism จะพบ elevated calcium, decreased phosphate และระดับ PTH สูง ในผู้ที่มีภาวะ osteoporosis ระดับ calcium, phosphate, PTH และ ALP ควรอยู่ในระดับปกติ (ALP อาจเพิ่มสูงขึ้นได้) สำหรับ Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) จะพบภาวะ phosphate, ALP และ PTH สูง โดย calcium อาจลดลงหรือปกติ ส่วนผู้ที่มี osteomalacia จะมีทั้งระดับ calcium และ phosphate ที่ลดลง ขณะที่ ALP และ PTH สูง เป็นต้น อย่างไรก็ตาม secondary cause ของการเกิด osteoporosis ยังมีสาเหตุอื่นๆ ได้อีกมากมาย การส่งตรวจผลทางห้องปฏิบัติการที่มีความจำเพาะจึงมีความสำคัญ การจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนตามความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก มีข้อแนะนำที่แตกต่างกันไปตามสมาคมต่างๆ ได้แก่ The International Osteoporosis Foundation and European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOF/ESCEO; 2020)³, AACE/ACE Guideline (2020)¹, Endocrine Society (ES) Guideline 2020⁴ และ The North American Menopause Society (2021)⁵

IOF/ESCEO 2020³ จัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วย osteoporosis ออกเป็น low risk, high risk และ very high risk โดยใช้ FRAX ส่วน AACE/ACE 2020¹ จะจัดแบ่งกลุ่มเป็น high risk ได้แก่ ผู้ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น osteoporosis แต่ไม่ได้มีความเสี่ยงสูงมากในการเกิดกระดูกหัก และกลุ่มที่เป็น very high risk เช่น recent fracture (ภายในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา), very low T-score (น้อยกว่า -3.0), very high fracture probability by FRAX (เช่น major osteoporosis fracture $> 30\%$, hip fracture $> 4.5\%$) เป็นต้น

สำหรับ ES guideline 2020⁴ จัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วย osteoporosis ออกเป็น low risk, moderate risk, high risk, very high risk โดยกลุ่ม high risk เป็นกลุ่มที่เคยมี spine fracture หรือ hip fracture หรือ BMD T-score ที่ hip หรือ spine ≤ -2.5 หรือ FRAX: 10-year hip fracture risk $\geq 3\%$ หรือ risk of MOF $\geq 20\%$ ขณะที่กลุ่ม very high risk จะมี multiple spine fractures และ BMD T-score ที่ hip หรือ spine ≤ -2.5

คำแนะนำเวชปฏิบัติกรดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน มลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ.2564² จัดว่าผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูง จะมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้คือ

- มีกระดูกสันหลังหักหรือกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน
- T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
- ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย FRAX สำหรับประเทศไทยมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3

- T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพก ได้แก่ กระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm

สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูงมาก จะมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้คือ

- กระดูกสันหลังหักหรือกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนภายในระยะเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ที่มี T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5

- มีกระดูกสันหลังหักซ้ำหรือมีกระดูกสันหลังหักตั้งแต่ 2 ระดับขึ้นไป และมีความรุนแรงระดับปานกลางถึงระดับรุนแรงมากทั้ง 2 ระดับ

- มีกระดูกสะโพกหัก 2 ข้างจากโรคกระดูกพรุน กระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน หรือกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนซ้ำตั้งแต่ 3 ครั้ง หรือ 3 ตำแหน่งขึ้นไป

- มีกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้นในระหว่างที่ได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ร่วมกับไม่พบสาเหตุอื่นของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ

- ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 65 ปี หรือผู้ชายอายุตั้งแต่ 70 ปี ที่มี T-score ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพกต่ำกว่าหรือเท่ากับ -3.5

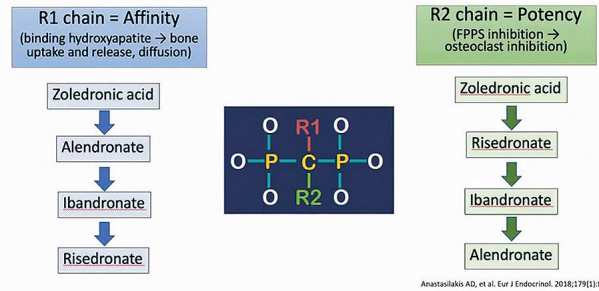
การเลือกยาใช้ในกลุ่ม antiresorptive agents หรือ osteoanabolic agents ในการรักษา osteoporosis เมื่อมีข้อบ่งชี้หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่ามีความเสี่ยงสูงตามคำแนะนำจากมลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้พิจารณาการรักษาด้วย bisphosphonate เป็นยาหลัก และ denosumab เป็นยาทางเลือก

สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก แนะนำให้พิจารณาการรักษาแบบต่อเนื่องดังนี้

- Teriparatide 2 ปี แล้วรักษาด้วย bisphosphonate หรือ denosumab
 - Romosozumab 1 ปี แล้วรักษาด้วย bisphosphonate หรือ denosumab
- ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ teriparatide หรือ romosozumab แนะนำให้ใช้ยาฉีด zoledronic acid หรือ denosumab กรณีไม่สามารถใช้ยาดังกล่าวได้ ให้พิจารณาใช้ bisphosphonate ชนิดรับประทาน เช่น alendronate หรือ risedronate

Bisphosphonate เป็นยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ออกฤทธิ์โดยการเข้าจับที่พื้นผิวกระดูก และยับยั้ง osteoclast ที่ทำหน้าที่ในการเกิด bone resorption โดยยับยั้งเอนไซม์ farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) เมื่อรับประทานยา bisphosphonate ยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 50 โดยยาอีกร้อยละ 50 จะไปสะสมที่กระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง trabecular bone ซึ่ง risedronate และ zoledronate มีข้อมูลการใช้เป็นผลลัพธ์หลักในการศึกษาทั้งใน vertebral fracture, nonvertebral fracture และ hip fracture เช่นเดียวกับ denosumab และ romosozumab สำหรับ alendronate จะมีข้อมูลกรณี vertebral fracture และ hip fracture เท่านั้น โดยผลการศึกษาใน nonvertebral fracture ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติจากการศึกษา FIT-1 และ FIT-2 study สำหรับการใช้ risedronate จะมีข้อมูลการศึกษาการรับประสิทธิผลของยาจาก VERT-NA, VERT-MN และ HIP study²

จากโครงสร้างโมเลกุลของยาในกลุ่ม bisphosphonate หมู่ R2 chain จะบ่งชี้ถึง potency (ความแรง) ของยาในการยับยั้ง FPPS ที่มีผลยับยั้ง osteoclast โดยความแรงของยาเรียงลำดับจากสูงไปต่ำดังนี้ zoledronic acid > risedronate > ibandronate > alendronate ส่วน R1 chain จะบ่งชี้ถึง affinity หรือความชอบจับของยากับ hydroxyapatite ของกระดูกโดย affinity ของยาจากมากไปน้อยดังนี้ zoledronic acid > alendronate > ibandronate > risedronate

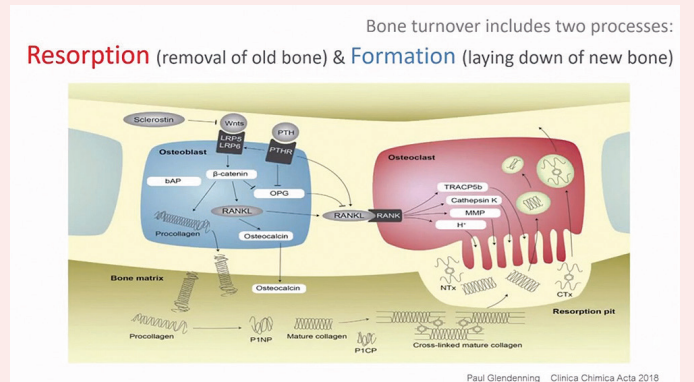
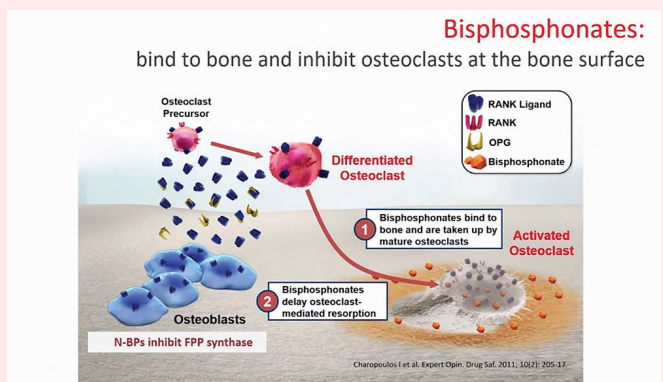


แนวทางการรักษากระดูกพรุนแบบตรงตามเป้าหมายโดย ASBMR/BHOF task force⁶ ได้กล่าวถึงแนวทางการดูแลที่ตรงตามเป้าหมายในการจัดการความเสี่ยงกระดูกหักในระยะยาว ช่วยให้เลือกรักษาเริ่มต้นและการรักษาตามลำดับได้อย่างเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย กรณีที่ไม่มีประวัติเรื่องกระดูกหักและมี T-score ต่ำมาก (<-2.8 total hip หรือ <-3.0 lumbar spine) ให้เลือกใช้ osteoanabolic เป็นทางเลือกแรก กรณีหยุดการใช้ยา bisphosphonate พบว่าอัตราการเกิด bone loss จะไม่สูงมาก ต่างกับ denosumab ที่หยุดยาแล้วต้องใช้เวลาชนิดอื่นตามมาด้วยเสมอเนื่องจากอัตราการเกิด bone loss ค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม การหยุดการใช้ teriparatide, romosozumab, hormone therapy และ raloxifene ก็จะมีการเกิด bone loss ขึ้นได้ ซึ่งจะมีการใช้ sequential treatment ตามมา

การเปลี่ยนยารักษากระดูกพรุนจากชนิดแรกเป็นชนิดที่ 2 ส่งผลต่อ BMD แตกต่างกัน การเปลี่ยนจาก denosumab เป็น romosozumab มีการศึกษาที่รองรับว่า spine BMD ดีขึ้นชัดเจน ข้อมูลการศึกษาจาก DATA-Switch study⁹ พบว่าการเปลี่ยนจาก denosumab (24 เดือน) เป็น teriparatide (24 เดือน) จะพบว่ามี bone loss โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ total hip ไปอีก 2 ปี (-0.7%) แต่การเปลี่ยนชนิดของยาจาก alendronate (เฉลี่ยระยะเวลา 29.2 เดือน) เป็น teriparatide (24 เดือน) จะพบ bone loss (-0.6%) ที่ total hip ประมาณ 1 ปี แต่หลังจากนั้น total hip BMD จะเพิ่มขึ้น (+2.1%) เมื่อประเมินที่ 24 เดือน อย่างไรก็ตาม พบว่าการเพิ่ม teriparatide เข้าไปในการรักษาในผู้ที่ได้รับ alendronate อยู่แล้วเป็น combination therapy จะช่วยเพิ่ม hip BMD ได้

การศึกษามผลของ risedronate ที่เป็นยาสามัญ (generic drug) ต่อ bone resorption marker และ BMD ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน โดย Suwan และคณะ (2024)⁹ ได้รวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 80 ราย (ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 65.2 ± 6.6 ปี) โดยให้ oral risedronate ขนาด 35 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์

Bone turnover ประกอบด้วย 2 กระบวนการ คือ bone formation โดยเซลล์ osteoblast ที่พัฒนามาจาก mesenchymal stem cell และ bone resorption โดยเซลล์ osteoclast ที่พัฒนามาจาก hematopoietic stem cell ตามลำดับ เมื่อมีการสลายกระดูกจะมีกระบวนการ split cross-linked mature collagen การศึกษานี้จึงใช้ bone turnover marker ได้แก่ N-terminal propeptide of type I procollagen (P1NP) และ C-telopeptide of type I collagen (CTX-1) ซึ่งใช้ healthy untreated premenopausal women เป็น reference ranges และสามารถพิจารณาประสิทธิภาพของการรักษา หรือ early response ที่ 3-6 เดือนได้ เนื่องจากการใช้ BMD ในการศึกษาต้องพิจารณาที่ 1 ปี



ผลการศึกษาประสิทธิผลของ generic risedronate พบว่า bone turnover marker ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 2 พารามิเตอร์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับ risedronate เมื่อพิจารณา CTX level พบว่าลดลงร้อยละ -36.4 และร้อยละ -36.4 ที่ 12 สัปดาห์และ 52 สัปดาห์ ตามลำดับ และ PINP ลดลงเท่ากับร้อยละ -27.6 ที่ 24 สัปดาห์ ซึ่งถือว่า generic risedronate มีประสิทธิภาพดีในการรักษากระดูกพรุน

มีข้อมูลการศึกษาพบว่า lumbar spine T-score ที่ 12 เดือน สามารถใช้ทำนาย vertebral fracture risk แต่ไม่สามารถทำนายการเกิด nonvertebral fracture ได้ โดยการใช้ T-score ของ total hip BMD เป็นพารามิเตอร์ที่ดีกว่าในการประเมินการตอบสนองต่อยาลดการหักของกระดูกได้ดีหรือไม่ หาก total hip BMD มีการเปลี่ยนแปลงอย่างน้อยร้อยละ 1.42 กรณี vertebral fracture หรือร้อยละ 3.18 กรณี hip fracture หรือร้อยละ 2.13 กรณี nonvertebral fracture จะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักได้¹⁰ ดังนั้น เมื่อพิจารณาผลการรักษาประสิทธิผลของยา generic risedronate พบว่า total hip BMD หลังจากผู้ป่วยได้รับ risedronate 52 สัปดาห์ มีการเปลี่ยนแปลงจาก baseline เท่ากับร้อยละ 4.54 (p<0.01) ดังนั้น risedronate จึงสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักได้โดยอ้างอิงจากการศึกษาที่ได้กล่าวมา

อาการไม่พึงประสงค์จาก risedronate ที่พบในช่วงระยะเวลาการศึกษา (1 ปี) ได้แก่ new-onset dyspepsia and heartburn (ร้อยละ 5), back pain (ร้อยละ 3.75), pyrexia with myalgia (ร้อยละ 2.5), nausea (ร้อยละ 1.25) และ diarrhea (ร้อยละ 1.25)

จากผลการศึกษาประสิทธิผลของยา generic risedronate จึงสรุปได้ว่ายาสามารถลดการเกิด bone remodeling ได้อย่างมีนัยสำคัญที่ 3, 6 และ 12 เดือน หลังเริ่มใช้ยา และพบว่า BMD ในส่วน lumbar spine, femoral neck และ total hip ที่ 1 ปีเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ การใช้ generic risedronate จึงเป็นทางเลือกที่น่าสนใจในการใช้รักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนในประเทศไทย

Vitamin D3/Cholecalciferol

รศ.นพ. ประสงค์ ตันมหาสมุทร

Institute of Medicine กำหนดระดับปกติของ vitamin D ไว้ที่ 20-50 ng/mL หรือ 50-125 nmol/L โดยกำหนดระดับที่มีความเสี่ยงในการขาด vitamin D (increased risk of deficiency) ไว้ที่ <12 ng/mL หรือ <30 nmol/L และกำหนดระดับที่มีความเสี่ยงในการเกิด vitamin D insufficiency ไว้ที่ 12-19 ng/mL หรือ 30-49 nmol/L ส่วน Endocrine Society กำหนดค่าปกติไว้ที่ >30-100 ng/mL หรือ >75-250 nmol/L และกำหนด deficiency level ไว้ที่ <20 ng/mL หรือ <50 nmol/L และกำหนด insufficiency level ไว้ที่ 20-30 ng/mL หรือ 50-75 nmol/L¹¹ ในทางปฏิบัติในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน จะเลือกใช้เกณฑ์วินิจฉัยภาวะขาด vitamin D ตาม Endocrine Society ส่วนระดับ vitamin D ที่เหมาะสมจะใช้เกณฑ์ทั้งสองร่วมกัน คือที่ระดับ 30-50 ng/mL

VITAMIN D DEFICIENCY - Criteria?

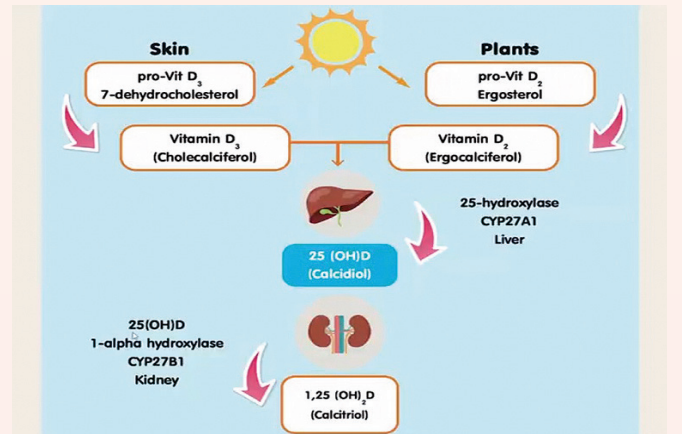
25(OH)D level					
Institute of Medicine			Endocrine Society		
Vitamin D status	ng/mL	nmol/L	Vitamin D status	ng/mL	nmol/L
Increased risk of deficiency	< 12	< 30	Deficiency level	< 20	< 50
Increased risk of insufficiency	12-19	30-49	Insufficiency level	20-30	50-75
Adequacy	20-50	50-125	Sufficiency level	> 30-100	> 75-250
Increased risk of excess	> 50	> 125	Toxic level	> 100	> 250

Nutrients 2013, 5(7):2502-21.

ความชุกของการเกิด vitamin D deficiency หรือ vitamin D<20 ng/mL ของประเทศไทยโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 5.7 โดยเฉพาะในกรุงเทพมหานครคิดเป็นร้อยละ 17.9 ซึ่งเป็นเพศชาย 10.8 และเพศหญิง 24.2 และพบว่ากลุ่มประชากรที่อาศัยอยู่ในเมืองมีภาวะขาด vitamin D ได้มากกว่าผู้ที่อาศัยในชนบท และเมื่อพิจารณาในกลุ่มประชากรชาวไทยที่มีระดับ vitamin D insufficiency หรือ vitamin D<30 ng/mL พบถึงร้อยละ 45.2

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการสังเคราะห์ vitamin D ในร่างกาย ได้แก่ การสัมผัสกับรังสี UVB ที่ลดลง ซึ่งมีสาเหตุมาจากการหลีกเลี่ยงแสงแดด การใช้ผลิตภัณฑ์กันแดด ผู้ที่มีสีผิวเข้ม รวมถึง aging skin ทำให้การสังเคราะห์ vitamin D ลดลง และผู้ที่มี fat absorption ลดลง

Vitamin D3 (Cholecalciferol) ถูกสังเคราะห์ได้ที่ผิวหนังในมนุษย์ (มากกว่าร้อยละ 90) และสัตว์ เช่น ปลาทะเลน้ำลึก ส่วน Vitamin D2 (Ergocalciferol) เป็น plant ergosterol ถูกสังเคราะห์ได้ในยีสต์และเห็ด เมื่อผิวหนังมนุษย์ได้รับแสงแดด หรือรังสี UVB 7-dehydrocholesterol ที่ผิวหนังจะถูกสังเคราะห์ให้ได้ inactive form ของ vitamin D ส่วนการรับประทาน vitamin D3 หรือ vitamin D2 จะผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับด้วยเอนไซม์ 25-hydroxylase (CYP27A1) ได้ calcidiol (25-OH; hydroxy vitamin D) และที่ไตจะเกิดการเปลี่ยน calcidiol ให้อยู่ในรูป calcitriol (1,25-dihydroxy vitamin D) ที่เป็น active form ของ vitamin D โดยอาศัยเอนไซม์ 1-alpha hydroxylase (CYP27B1) และจะเปลี่ยนเป็น calcitric acid (24,25-dihydroxy vitamin D) ซึ่งเป็น inactive form ที่ละลายน้ำได้ และจะถูกขับออกจากร่างกายต่อไป



การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ vitamin D3 และ vitamin D2 มีการศึกษาที่รายงานว่า vitamin D3 มีระดับในเลือดสูงกว่า vitamin D2 โดยงานวิจัยนี้ให้ single dose vitamin D3 หรือ vitamin D2 ขนาด 50,000 IU ตามด้วยการตรวจวัดระดับของ serum vitamin D ไปเป็นระยะเวลา 28 วัน พบว่าที่ 3 วันระดับ serum vitamin D ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ซึ่งเมื่อทำการติดตามไปถึง 28 วัน พบว่าหลังวันที่ 7 ระดับ 25-hydroxy vitamin D ในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D3 จะสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ vitamin D2 แสดงถึงค่าครึ่งชีวิตของ vitamin D3 ที่ยาวกว่า vitamin D2¹³ และการศึกษาที่เปรียบเทียบ vitamin D3 และ vitamin D2 แบบ multiple dose โดยให้ vitamin D ขนาด 50,000 IU/สัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ระดับ 25-hydroxyvitamin D ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D3 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ vitamin D2 และเมื่อหยุดยา ระดับ 25-hydroxyvitamin D ก็ลดลงเช่นเดียวกัน โดยที่ระดับ 25-hydroxyvitamin D ในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D3 ยังมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ vitamin D2¹⁴ เนื่องจาก vitamin D3 มี affinity หรือความชอบจับต่อ vitamin D binding protein (DBP) มากกว่า และทำให้ vitamin D3 มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า vitamin D2 ที่จะถูกขับออกจากร่างกายเร็วกว่า

Vitamin D3 vs Vitamin D2 (Multiple dose)

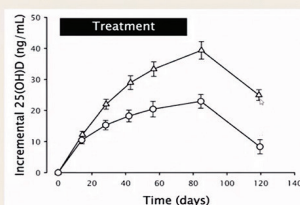


FIG. 2. Time course of mean total serum 25(OH)D in the two calciferol treatment groups. D2 (n = 16); D3 (n = 17). Error bars are 1 s.e. Horizontal bar indicates treatment duration. (Copyright Robert P. Heaney, 2010. Used with permission.)

- 25-hydroxyvitamin D₃ has a higher affinity to DBP than 25-hydroxyvitamin D₂
- 25-hydroxyvitamin D₃ has a longer half-life than 25-hydroxyvitamin D₂
- Treatment with Vitamin D₃ is may increase serum total 25(OH) D level slightly more efficiently than Vitamin D2

Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):E447-52.

ข้อมูลการศึกษาในรูปแบบ RCT ที่เปรียบเทียบประสิทธิผล vitamin D3 และ vitamin D2 ในหญิงไทย โดยชนวันน์ อ้าพันธ์พรณ์และคณะ¹⁵ ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของ vitamin D3 1,000 IU/วัน เปรียบเทียบกับ plain vitamin D2 20,000 IU/สัปดาห์ เมื่อทำการติดตามไปที่ 1 ปี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ vitamin D3 มีระดับ serum 25-hydroxyvitamin D สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ vitamin D2 การศึกษานี้ยังพบว่าการให้ vitamin D3 จะเพิ่มระดับ serum 25-hydroxyvitamin D ได้ทั้งกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะ vitamin D deficiency แต่การให้ vitamin D2 จะเพิ่มระดับ serum 25-hydroxyvitamin D เฉพาะในกลุ่มที่มีภาวะ vitamin D deficiency แต่จะไม่มีผลในการเพิ่มระดับ serum 25-hydroxyvitamin D ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะ vitamin D deficiency

การศึกษาการให้ vitamin D3 และ vitamin D2 ทั้งในรูปแบบ daily ในขนาด 1,600 IU/วัน และในรูปแบบ monthly คือ 50,000 IU/เดือน ในผู้สูงอายุ ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง vitamin D3 และ vitamin D2 การให้ vitamin D3 ช่วยเพิ่มระดับ serum 25-hydroxyvitamin D ได้มากกว่า vitamin D2 ทั้งในรูปแบบ daily dose และ monthly dose¹⁶

จากผลการศึกษาข้างต้น การที่ 25-hydroxyvitamin D3 มี affinity ต่อ vitamin D binding protein (DBP) มากกว่า 25-hydroxyvitamin D2 จึงมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า และการรักษากาภาวะขาด vitamin D ด้วย vitamin D3 ช่วยเพิ่มระดับ serum 25-hydroxyvitamin D ได้ดีกว่า vitamin D2 อย่างไรก็ตาม Institute of Medicine ได้ระบุว่า vitamin D ทั้ง 2 form มีความแรงที่เทียบเคียงกัน (equipotent) แต่แตกต่างกันในแง่ของเภสัชจลนศาสตร์ อีกทั้งแต่ละการศึกษาที่มีขนาดและความถี่ในการบริหารยาแตกต่างกันไป ตามคำแนะนำจาก The American Geriatrics Society Consensus ได้ระบุว่า การให้ vitamin D3 supplement สามารถให้ห่างกันได้ทุก 4 เดือน ส่วน vitamin D2 supplement สามารถให้ห่างกันทุก 14 วัน เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า

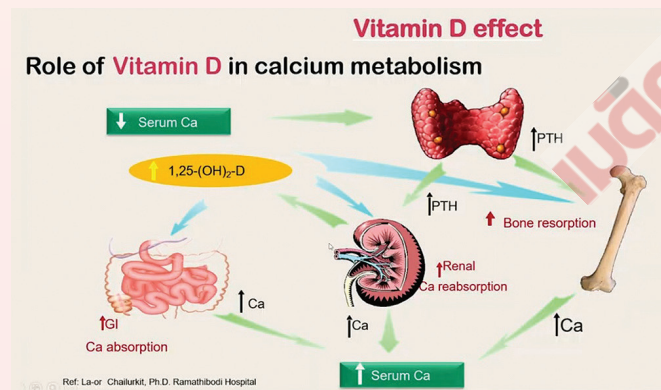
รูปแบบ vitamin D ที่มีใช้ในการรักษากาภาวะขาด vitamin D หรือใช้เป็น vitamin D supplement ได้แก่

- Vitamin D3 หรือ cholecalciferol

- o ขนาด 150-400 IU ร่วมกับแคลเซียมและวิตามินชนิดอื่น
- o รูปแบบเม็ด ขนาด 1,000 IU (NAT D[®])
- o รูปแบบแคปซูลเจล (soft-gelatin capsule) ขนาด 5,000 IU (NAT D[®] 5,000 IU)

- Vitamin D2 หรือ ergocalciferol มีในรูปแบบแคปซูลขนาด 20,000 IU

Vitamin D มีความสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมของแคลเซียม และยังส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน ระบบหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงมีการศึกษาการใช้ในผู้ป่วยเบาหวานและโรคอ้วน เมื่อระดับแคลเซียมลดลง vitamin D ถูกเปลี่ยนไปอยู่ในรูป 1,25-dihydroxy vitamin D ที่ไ้มากขึ้นแล้วไปออกฤทธิ์ที่กระดูก (เพิ่ม bone resorption) ลำไส้ (เพิ่มการดูดซึมแคลเซียม) ต่อมพาราไทรอยด์ (เพิ่มการหลั่ง PTH) และไต (เพิ่ม calcium reabsorption) เป็นผลให้ระดับแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น

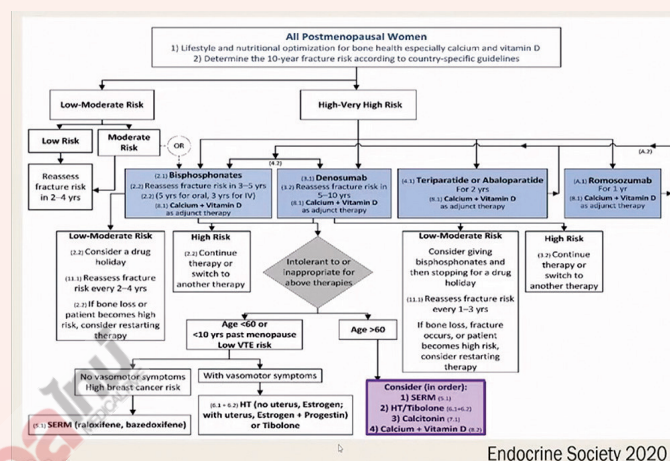


เอกสารอ้างอิง

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46.
2. คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน มุมนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ.2564. พิมพ์ครั้งที่ 1 จำนวน 26 หน้า.
3. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12.
4. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dga048.
5. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2021;28(9):973-997.
6. Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, et al. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. *J Bone Miner Res.* 2024;39(10):1393-1405.
7. Cosman F, Langdahl B, Leder BZ. Treatment Sequence for Osteoporosis. *Endocr Pract.* 2024;30(5):490-496.
8. Leder BZ, Tsai JN, Uhlwein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1147-1155.
9. Suwan A, Tanavalee C, Panyakhnamler K, et al. Changes of bone turnover markers and bone mineral density among postmenopausal Thai women with osteoporosis receiving generic risedronate. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):572.
10. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):672-682.
11. Priett B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502-2521.
12. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):677-681.
13. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5387-5391.
14. Heaney RP, Recker RR, Grote G, Horst RL, Armas LA. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E447-E452.
15. Amphansap T, Therdyothin A, Stitkitti N, Nitiwarangkul L, Phiphobmongkol V. Efficacy of plain cholecalciferol versus ergocalciferol in raising serum vitamin D level in Thai female healthcare workers. *Osteoporos Sarcopenia.* 2022;8(4):145-151.
16. Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):981-988.
17. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1917789.
18. LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls-fitting new data with current guidelines [published correction appears in JAMA Intern Med. 2015 Aug;175(8):1426. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3731.]. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):712-713.
19. Ling Y, Xu F, Xia X, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: An updated meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021;40(11):5531-5537.

บทบาทของ vitamin D ในการเกิดกระดูกหักและการล้ม จาก Cochrane review (2014) พบว่าการให้ vitamin D เพียงอย่างเดียวไม่มีผลในการลด hip fracture หรือ any fracture แต่เมื่อให้ร่วมกับแคลเซียมสามารถลด hip fracture (RR 0.84;0.74-0.96) และ any fracture (RR 0.95;0.90-0.99) รวมถึงการศึกษาในรูปแบบ meta-analysis¹⁷ ที่ได้รับรวม 6 RCTs ที่ครอบคลุมผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 49,282 ราย มาวิเคราะห์ผลของ vitamin D 400-800 IU ต่อวัน และแคลเซียมขนาด 1,000-1,200 มก./วัน ในการลด fracture ผลการวิเคราะห์พบว่าความเสี่ยงในการเกิด any fracture และ hip fracture ลดลงร้อยละ 6 (RR 0.94:0.89-0.99) และร้อยละ 16 (RR 0.84:0.72-0.97) ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญ เฉพาะผู้ที่มีระดับ vitamin D level ต่ำ

Endocrine Society Guideline 2020 ได้รับแนวทางในการรักษาโรคกระดูกพรุน ในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยแนะนำให้การใช้แคลเซียมร่วมกับ vitamin D เป็น adjunctive therapy ร่วมกับยารักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มี BMD ต่ำและมีความเสี่ยงสูงในการเกิดกระดูกพรุน สำหรับในรายที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดกระดูกหักและไม่สามารถทนต่อยารักษากระดูกพรุนได้ ก็แนะนำให้การใช้ calcium ทุกวันร่วมกับ vitamin D ในการป้องกัน hip fracture



การศึกษาในรูปแบบ meta-analysis ถึง 2 การศึกษา^{18, 19} พบว่าการเสริม vitamin D สามารถลดความเสี่ยงในการล้มในกลุ่มผู้ที่มีระดับ vitamin D level ต่ำได้ร้อยละ 15 (RR 0.85:0.73-0.98) (18) และร้อยละ 23 ในกลุ่มผู้ที่มี baseline serum vitamin D < 50 nmol/L (RR 0.77; 95%CI:0.61-0.98)¹⁹ The American Geriatrics Society 2014 ได้ออกแนวทางการป้องกันการล้มโดยให้ vitamin D อย่างน้อย 1,000 IU/วัน

สรุป เป้าหมายของระดับ vitamin D อยู่ที่ 30-50 ng/mL โดยหากระดับ serum 25(OH)D level < 20 ng/mL จะถือว่าเป็น vitamin D deficiency จึงควรได้รับ vitamin D3 800-2,000 IU/วัน หรือ vitamin D3/D2 50,000 IU/สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับแคลเซียมเพื่อป้องกันการล้มและกระดูกหัก