

## บทที่ 2

### เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษครั้งนี้ เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคระดูรกพรุนในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนในจังหวัดพะเยา ซึ่งผู้ศึกษาได้ทบทวนเอกสาร ตำรา และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

- 1) แนวคิดเกี่ยวกับสตรีวัยหมดประจำเดือน
- 2) โรคระดูรกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง
- 3) งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### แนวคิดเกี่ยวกับสตรีวัยหมดประจำเดือน

ความหมายของวัยหมดประจำเดือน วัยหมดประจำเดือน (menopause) เป็นคำที่มาจากภาษากรีก 2 คำ คือคำว่า meno แปลว่า เดือน pausis แปลว่า การสิ้นสุด จึงมีความหมายว่าการมีระดูครั้งสุดท้ายในชีวิตอันเป็นผลมาจากรังไข่หยุดทำงานอย่างถาวร (Speroff et al.,1999)

องค์การอนามัยโลก (WHO, 1981 อ้างถึงใน กองอนามัยครอบครัว, 2539) ได้ให้จำกัดความว่า เป็นวัยที่มีการสิ้นสุดของการมีประจำเดือนอย่างถาวร เนื่องจากรังไข่หยุดทำงาน โดยนับย้อนหลัง 12 เดือน หลังจากรามีประจำเดือนครั้งสุดท้าย

วัยหมดประจำเดือน แบ่งออกเป็น 3 ช่วง ดังนี้ (หะทัย เทพพิสัย และอรุษา เทพพิสัย, 2541)

1. วัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopause) คือภาวะก่อนหมดประจำเดือน ซึ่งยังคงมีประจำเดือนมาสม่ำเสมอ หรืออาจพบว่ามีประจำเดือนขาดหายไปบางครั้ง แต่ไม่เกิน 3 เดือน
2. วัยใกล้หมดประจำเดือน (perimenopause) คือภาวะซึ่งประจำเดือนมาอย่างไม่สม่ำเสมอ หรือไม่มีประจำเดือนมาเป็นระยะเวลา 3 – 11 เดือน
3. วัยหลังหมดประจำเดือน (postmenopause) คือภาวะหมดประจำเดือนอย่างถาวรโดยธรรมชาติ และไม่มีประจำเดือนมาเป็นระยะเวลา 12 เดือนขึ้นไป

ภาวะหมดประจำเดือนสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด

1. การหมดประจำเดือนจากธรรมชาติ (natural menopause) พบได้เป็นส่วนใหญ่ เป็นการหมดประจำเดือนเนื่องจากกระบวนการทางสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการที่รังไข่หยุดทำงานตามธรรมชาติ จะเริ่มเกิดขึ้นในสตรีที่มีอายุ 40 ปี ขึ้นไป

2. การหมดประจำเดือนที่เกิดจากโรค และผลพวงของการรักษาโรค ภาวะหมดประจำเดือนในกลุ่มนี้มักจะเป็นภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนด (premature menopause) หรือหมดประจำเดือนก่อนอายุเฉลี่ย ในกลุ่มโรคที่มีรายงานว่ารังไข่หยุดทำงานก่อนวัยอันควร และส่งผลให้เกิดการหมดประจำเดือนก่อนกำหนด มักจะเป็นโรคในกลุ่มโรคที่ทำให้เกิดภูมิไวเกินต่อเนื้อเยื่อรังไข่ นอกจากนี้กระบวนการรักษาโรคบางอย่างก็อาจทำให้รังไข่หยุดทำงานเร็วกว่าปกติ เช่น การให้เคมีบำบัดรักษามะเร็งชนิดต่างๆ การให้รังสีรักษาสำหรับมะเร็งในอุ้งเชิงกราน การผ่าตัดรักษาโรคในอุ้งเชิงกรานที่ทำให้เกิดการสูญเสียเนื้อเยื่อรังไข่ หรือมีการรบกวนต่อหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงรังไข่ ส่วนภาวะหมดประจำเดือนที่เกิดจากการผ่าตัดเอารังไข่ออกทั้งสองข้าง เรียกว่า surgical menopause

โดยวัยหมดประจำเดือนเริ่มขึ้นเมื่ออายุประมาณ 50 ปี เนื่องจากรังไข่หยุดสร้างฮอร์โมนเพศหญิงอย่างถาวร แต่ในความเป็นจริงแล้วรังไข่เริ่มผลิตฮอร์โมนเพศหญิงลดลงตั้งแต่ก่อนจะหมดประจำเดือนประมาณ 4 - 5 ปี ทำให้สตรีในวัยนี้เริ่มมีรอบประจำเดือนที่ผิดปกติ (มณี รัตนไชยานนท์, 2548)

ปิยลักษณ์ บุญธรรมช่วย (2548) ได้ให้ความหมายของสตรีวัยหมดประจำเดือนว่า สตรีที่หมดประจำเดือน เนื่องจากรังไข่หยุดทำงาน เนื่องจากการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นระยะเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 1 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นไปตามธรรมชาติของการเปลี่ยนแปลงทางร่างกาย

จากความหมายที่กล่าวมาทั้งหมด อาจสรุปได้ว่า สตรีวัยหมดประจำเดือน เป็นวัยที่มีการสิ้นสุดการมีประจำเดือนอย่างถาวร เนื่องจากรังไข่ไม่ทำงาน ซึ่งมีได้ 2 ลักษณะ ได้แก่การหมดประจำเดือนตามธรรมชาติ คือประจำเดือนขาดหายไปเองเมื่อหมดวัยประจำเดือน และการหมดประจำเดือนเพราะการรักษา

### โรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

นักรเลศ พงษ์ไชยกุล (2552) กล่าวว่า กระดูกพรุน (Osteoporosis) ได้ถูกบัญญัติขึ้นเป็นครั้งแรกตั้งแต่ต้นคริสต์ศตวรรษที่ 19 โดยพยาธิแพทย์ชาวเยอรมัน ทั้งนี้เพื่อใช้แยกโรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia) และ osteitis fibrosa cystica เนื่องจากพบความผิดปกติที่แตกต่างกันจากการตรวจ

ทางพยาธิวิทยา ต่อมาภายหลังการพัฒนาการฉายภาพรังสีเอกซ์เพื่อใช้ในการวินิจฉัย ทำให้โรคกระดูกพรุนไม่สามารถแยกแยะจากโรคกระดูกนุ่มได้ เป็นผลให้ทั้ง 2 โรคถูกใช้ควบคู่กันไปอยู่ระยะหนึ่ง ปี พ.ศ.2483 แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านต่อมไร้ท่อชาวอเมริกัน ได้ให้คำนิยามในเชิงพยาธิวิทยาไว้ว่าเป็น “ภาวะที่เนื้อเยื่อกระดูกไม่เพียงพอ แต่เนื้อเยื่อกระดูกที่มีอยู่ยังมีการตกตะกอนของผลึกแคลเซียม (calcified) ได้ปกติ” จากนิยามนี้ทำให้สามารถแยกโรคกระดูกพรุนจากโรคกระดูกนุ่มได้ ซึ่งเป็นภาวะที่มีกระบวนการสะสมแร่ธาตุ (mineralization) ของ bone matrix ผิดปกติที่เกิดจากการขาดวิตามินดีหรือความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของวิตามินดี และยังสามารถแสดงความสัมพันธ์ของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนกับการขาด ฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นครั้งแรก

ในปี พ.ศ.2536 ได้มีการประชุมอย่างจริงจังเป็นครั้งแรกเพื่อกำหนดคำนิยามของโรคกระดูกพรุน และจากการประชุม Consensus Development Conference เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุน ได้ให้คำนิยามของโรคกระดูกพรุนไว้ว่าเป็น “โรคกระดูกที่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย (systemic skeletal disease) ซึ่งมีมวลกระดูกต่ำ (low bone mass) ร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูก (microarchitecture deterioration) ส่งผลให้กระดูกมีความเปราะบางและหักง่าย” คำนิยามนี้จัดเป็นคำนิยามในเชิงแนวคิด ทั้งนี้จะเห็นได้จากการเน้นความสำคัญของมวลกระดูก (bone mass) หรือ ความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดกระดูกหัก

National Institute of Health แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ให้นิยามโรคกระดูกพรุนคือโรคของกระดูกที่มีความแข็งแรงของกระดูกลดลง ส่งผลให้ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น โดยความแข็งแรงของกระดูกในนิยามนี้ประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก ได้แก่ความหนาแน่นของกระดูก และคุณภาพของกระดูก

องค์การอนามัยโลก(WHO) ได้ให้นิยาม ของโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) หมายถึง โรคกระดูกที่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย ซึ่งมีมวลกระดูกต่ำ ร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูก ส่งผลให้กระดูกมีความเปราะบางและหักง่าย และได้กำหนดเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนโดยอาศัยการตรวจความหนาแน่นของกระดูก ด้วยการใช้เครื่อง dual energy X-ray absorptiometry (DXA) เท่านั้น และจะให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนเมื่อมีความหนาแน่นของกระดูกต่ำกว่า 2.5 ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (T-score  $\leq$  -2.5) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของมวลกระดูกในวัยสาว ซึ่งถือว่าเป็นช่วงที่มีมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ทั้งนี้เนื่องจากสามารถตรวจพบผู้ที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนได้ถึงร้อยละ 95 และพบว่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นประมาณ 1.4 - 2.6 เท่าทุก 1 ส่วนเบี่ยงเบน

มาตรฐานที่ลดลง ในการตรวจความหนาแน่นของกระดูกเพื่อการวินิจฉัยนั้น แนะนำให้ตรวจที่กระดูกสันหลังส่วนเอว และกระดูกสะโพกเป็นหลัก

โดยได้กำหนดการประเมินค่า T-score ไว้ดังนี้

ปกติ (normal)	ความหนาแน่นกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ -1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกสูงสุดในผู้หญิงวัยสาว (T-score $\geq$ -1)
กระดูกบาง (osteopenia)	ความหนาแน่นกระดูกต่ำกว่า -1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานแต่มากกว่า -2.5 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกสูงสุดในผู้หญิงวัยสาว (-2.5 > T-score < -1)
กระดูกพรุน (osteoporosis)	ความหนาแน่นกระดูกต่ำกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกสูงสุดในผู้หญิงวัยสาว (T-score $\leq$ -2.5)
กระดูกพรุนระดับรุนแรง (severe/established osteoporosis)	ความหนาแน่นกระดูกต่ำกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกสูงสุดในผู้วัยสาว (T-score $\leq$ -2.5) ร่วมกับมีกระดูกหักจากความเปราะบาง (fragility fracture)

### ชีววิทยาพื้นฐานของกระดูก และกระบวนการปรับแต่งกระดูก

เมตตาภรณ์ พรพัฒน์กุล และคณะ (2552) ได้กล่าวว่า กระดูกเป็นเนื้อเยื่อที่สำคัญอย่างมากต่อร่างกาย โดยทำหน้าที่เป็นโครงสร้างค้ำยัน และเป็นที่ยึดเกาะของกล้ามเนื้อ และเอ็นต่างๆ สำหรับการเคลื่อนไหว นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็น โครงแข็งสำหรับป้องกันอวัยวะภายในที่สำคัญ รวมทั้งไขกระดูก ซึ่งเป็นแหล่งผลิตเม็ดเลือดและเซลล์ต้นกำเนิดอีกหลายชนิด และกระดูกยังเป็นแหล่งเก็บสะสมแร่ธาตุต่างๆ ที่สำคัญ อย่างแคลเซียม และฟอสฟอรัส เพื่อใช้ควบคุมสมดุลของแร่ธาตุภายในร่างกาย นอกจากนี้ยังเป็นแหล่งรวมของ cytokines และสารควบคุมการเจริญเติบโต (growth factors) หลายชนิดที่จำเป็นสำหรับไขกระดูก และเซลล์ต้นกำเนิด กระดูกในร่างกายนั้นเมื่อมองจากภายนอกจะเห็นเป็นท่อนแข็งๆ คล้ายๆ กันแต่เมื่อมองละเอียดลงไป จะสามารถจำแนกลักษณะของกระดูกออกได้เป็น 2 ประเภท ตามลักษณะทางโครงสร้างของกระดูก คือ กระดูก Cortex (Cortical bone) ซึ่งเป็นส่วนประกอบส่วนใหญ่มีถึงร้อยละ 80 ของปริมาณเนื้อกระดูกทั้งหมด และ Trabecular (Cancellous bone) อีกร้อยละ 20

กระดูก Cortex เป็นส่วนประกอบชั้นนอกของกระดูกต่างๆ ของร่างกายที่มีปริมาณมากที่ ส่วน diaphysis ของกระดูกยาวๆ สำหรับกระดูก Trabecular (Cancellous bone) เป็นส่วนประกอบ ชั้นในของกระดูกต่างๆ และมีปริมาณมากที่กระดูกสันหลัง กระดูกซี่โครง กะโหลกศีรษะ และ กระดูกข้อมือส่วนปลาย (metaphysis) ถึงแม้ว่าทั้งกระดูก cortex และ trabecular จะทำหน้าที่ทั้งใน เชิงกลศาสตร์และเชิงเมแทบอลิซึมเช่นเดียวกัน แต่เนื่องจากความแตกต่างในด้านโครงสร้างของ กระดูก จึงทำให้กระดูกทั้ง 2 ส่วนทำหน้าที่แตกต่างกันในบางประการ ในเชิงกลศาสตร์กระดูก cortex จะสามารถทนต่อการหักงอ (bending) และการบิดหมุน (torsion) ได้ดีกว่า ในขณะที่กระดูก trabecular จะมีความยืดหยุ่นมากกว่า ทำให้สามารถซึมซับแรงกระแทกได้ดีกว่า (resilience and shock absorption) สำหรับในเชิงเมแทบอลิซึม แม้ว่ากระดูก trabecular จะมีปริมาณเพียงร้อยละ 20 ของปริมาณเนื้อกระดูกทั้งหมด แต่กระดูกส่วนนี้มีปริมาณพื้นผิวของกระดูกโดยรวมสูงถึงร้อยละ 80 ของพื้นที่ผิวกระดูกทั้งหมดทำให้กระดูกส่วน trabecular มีการเกิดเมแทบอลิซึมสูงกว่ากระดูก cortex เมื่อคิดจาก 1 หน่วยปริมาตรที่เท่ากัน

กระดูกประกอบด้วยส่วนที่เป็นเซลล์กระดูกชนิดต่างๆ และสารนอกเซลล์ (extracellular matrix) โดยส่วนที่เป็นเซลล์มีปริมาณน้อยเพียงร้อยละ 10 ในขณะที่ส่วน extracellular matrix มีปริมาณมากถึงร้อยละ 90 ของเนื้อกระดูกทั้งหมด โดยส่วนที่เป็น extracellular matrix จะมีโปรตีน คอลลาเจน (collagen) เป็นองค์ประกอบหลัก และมีโปรตีนอื่นๆที่ไม่ใช่คอลลาเจน (non-collagenous proteins) เป็นองค์ประกอบส่วนน้อย

เซลล์กระดูก สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามแหล่งต้นกำเนิดของเซลล์ โดยเซลล์กลุ่มแรก พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (pluripotential mesenchymal stem cell) ซึ่งสามารถ พัฒนาเป็นเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันหลายชนิด เช่น เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เซลล์สร้างกล้ามเนื้อ (myoblast) เซลล์สร้างกระดูกอ่อน (chondrocyte) และเซลล์ไขมัน (adipocyte) เป็นต้น โดยเซลล์ กระดูกในกลุ่มนี้ ได้แก่ เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เซลล์บุผิวกระดูก (bone lining cell) และ เซลล์ osteocyte ส่วนเซลล์ในกลุ่มที่ 2 พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell) ซึ่งได้แก่ เซลล์สลายกระดูก (osteoclast)

เซลล์ osteoblast จะทำหน้าที่ในการสร้างกระดูกโดยการสร้าง extracellular matrix ทั้งใน ส่วนของโปรตีนคอลลาเจน และ โปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจนชนิดต่างๆ โปรตีนคอลลาเจนที่สมบูรณ์ จะเป็นแม่แบบ (template) ในการสะสมแร่ธาตุแคลเซียมและฟอสฟอรัส ส่วน โปรตีนที่ไม่ใช่คอลลา เจนชนิดต่างๆจะมีบทบาทสำคัญในการทำงานของเซลล์ osteoblast และการสะสมแร่ธาตุในเนื้อ กระดูก เซลล์ osteoblast ที่ถูกล้อมรอบโดย extracellular matrix และมีการสะสมแร่ธาตุแล้ว เรียกว่า เซลล์ osteocyte จะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยการยื่นส่วนของไซโตพลาสซึม ออกไปรอบเซลล์



ทำให้มีการติดต่อสื่อสารระหว่างเซลล์ รวมไปถึงการติดต่อกับบริเวณผิวกระดูก เซลล์ชนิดนี้ทำหน้าที่ในการรับแรงที่กระทบต่อกระดูก และรับรู้ต่อการเสื่อมสภาพของกระดูก ซึ่งเชื่อว่าน่าจะเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดกระบวนการปรับแต่งกระดูก สำหรับเซลล์บุผิวกระดูก (bone lining cell) จะเปลี่ยนรูปร่างเป็นเซลล์ลักษณะแบน และอยู่ที่ตำแหน่งผิวกระดูกเท่านั้น ซึ่งเชื่อว่าอาจพัฒนากลับไปเป็นเซลล์ osteoblast ใหม่ได้ เมื่อเกิดกระบวนการปรับแต่งกระดูก หรือมีการกระตุ้นที่เหมาะสม

เซลล์ osteoclast พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell) เซลล์ชนิดนี้จะทำหน้าที่ในการสลายกระดูก (bone resorption) เมื่อได้รับการกระตุ้นที่เหมาะสม เมื่อจะทำการสลายกระดูก เซลล์ชนิดนี้จะยึดติดกับผิวกระดูก และสร้างผิวปลายด้านหนึ่งของเซลล์ที่มีส่วนของเยื่อหุ้มผิวพับไปมาเป็นลูกคลื่นที่เรียกว่า ruffled border เซลล์สามารถสร้างและหลั่งกรดออกจากเซลล์เพื่อสลายแร่ธาตุต่างๆออกจากเนื้อกระดูก นอกจากนี้ยังสามารถหลั่งเอนไซม์ต่างๆ เช่น cathepsin K, matrix metalloproteinase เพื่อสลายโปรตีนคอลลาเจนและโปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจนของเนื้อกระดูก

สารนอกเซลล์ (extracellular matrix) ประกอบด้วย สารอนินทรีย์ (inorganic phase) ประมาณร้อยละ 60 - 70 ส่วนที่เป็นสารอินทรีย์ (organic phase) ประมาณร้อยละ 20-30 และส่วนที่เป็นน้ำประมาณร้อยละ 8 - 10 โดยส่วนที่เป็นสารอนินทรีย์ประกอบด้วยผลึกของแคลเซียมฟอสเฟตในรูปของ hydroxyapatite ส่วนที่เป็นสารอินทรีย์ส่วนใหญ่จะเป็นโปรตีนคอลลาเจนชนิดที่ 1 ที่สำคัญได้แก่ กรดอะมิโน hydroxyproline ที่มีลักษณะจำเพาะของโปรตีนคอลลาเจน และมีความสำคัญต่อการเสถียรของเส้นใยคอลลาเจน ส่วนน้อยจะเป็นโปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจน เช่น alkaline phosphatase, bone Gla-containing protein หรือ osteocalcin, bone proteoglycans, osteonectin และ RGD-containing protein ได้แก่ osteopontin และ bone sialoprotein (BSP) แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงบทบาทที่แน่ชัดของโปรตีนเหล่านี้ทั้งหมดแต่มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าโปรตีนกลุ่มนี้หลายชนิดมีความสำคัญต่อการสะสมผลึกแคลเซียมฟอสเฟตและการทำงานของเซลล์กระดูก ตัวอย่างเช่น โปรตีน alkaline phosphatase เชื่อว่ามีบทบาทในการกระตุ้นการสะสมผลึกแคลเซียมฟอสเฟต โปรตีน osteocalcin ซึ่งเป็นโปรตีนหลักชนิดหนึ่งของโปรตีนในกลุ่มนี้จะมีหน้าที่เกี่ยวกับการจับแร่ธาตุแคลเซียมการควบคุมการเจริญเติบโตของผลึกแคลเซียมฟอสเฟต รวมทั้งมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการสะสมแร่ธาตุ (mineralization) โดยจะยับยั้งการสะสมแร่ธาตุที่ไม่เหมาะสม (premature and inappropriate mineralization) โปรตีน osteonectin มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมระดับแคลเซียมและรักษาสภาพของผลึกแคลเซียมฟอสเฟตในกระบวนการสะสมแร่ธาตุของกระดูก โปรตีน biglycans ซึ่งเป็น bone proteoglycans ชนิดหนึ่งมีความสามารถในการ

กระตุ้นกระบวนการสร้างกระดูก นอกจากโปรตีนเหล่านี้แล้ว ในส่วนของ extracellular matrix ยังมี cytokines และ growth factors อื่นๆอีก เช่น transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), insulin-like growth factor (IGF) และ bone morphogenetic proteins (BMPs) ซึ่งมีความสำคัญในการควบคุมกระบวนการสร้างกระดูก กระบวนการปรับแต่งกระดูก รวมทั้งมีบทบาทในการควบคุมเมแทบอลิซึมต่างๆของกระดูก

โดยที่กระบวนการปรับแต่งกระดูกจะเกิดขึ้นตลอดช่วงชีวิตของมนุษย์และมีความสำคัญต่อการทำงานของกระดูกทั้งในเชิงกลศาสตร์ และเมแทบอลิซึม กระบวนการนี้จะเกิดหลังจากเกิดการสร้างและจัดรูปแบบของกระดูกแล้ว และจะไม่ทำให้เกิดการเจริญเติบโตของกระดูกแต่เป็นการสร้างเนื้อกระดูกใหม่เพื่อทดแทนเนื้อกระดูกที่เสื่อมสภาพหรือปรับแต่งกระดูกให้เข้ากับการใช้งาน โดยมีการสลายเนื้อกระดูกเก่าออกแล้วทดแทนด้วยเนื้อกระดูกใหม่ กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นจากการทำงานร่วมกันของเซลล์กระดูกหลายชนิด โดยอยู่ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมน ระบบประสาท growth factor และ cytokines ชนิดต่างๆ ซึ่งกระบวนการนี้มีความสำคัญต่อการคงสภาพความแข็งแรงของกระดูก หากเกิดความไม่สมดุลระหว่างการสลายเนื้อกระดูก และการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ทดแทนจะทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนขึ้นได้

ในช่วงวัยเด็กและวัยรุ่นมวลกระดูกจะมีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและจะเพิ่มขึ้นถึงจุดสูงสุดในช่วงวัยเจริญพันธุ์ซึ่งสัมพันธ์กับความสูง ในเด็กผู้หญิงอัตราการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกจะลดลงภายหลังมีประจำเดือนครั้งแรก สำหรับในเด็กผู้ชายมวลกระดูกจะเพิ่มขึ้นจนถึงอายุ 17 ปี และเริ่มช้าลงจนถึงจุดๆ หนึ่งในช่วงอายุ 25 - 30 ปี มวลกระดูกจะไม่เพิ่มต่อไปอีก เรียกว่า มวลกระดูกสูงสุด (Peak Bone Mass) ซึ่งเป็นปริมาณที่แต่ละคนจะมีได้สูงสุด และถูกกำหนดด้วยปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นหลัก ระดับมวลกระดูกของคนเราจะคงอยู่ในระดับนี้ไปเรื่อยๆ ซึ่งจะเป็นตัวบอกว่าการสลายกระดูกออกและการสร้างกระดูกทดแทนนั้นสมดุลกัน (Ringe DJ, 2005) และมวลกระดูกจะเริ่มลดลงเมื่อคนเราเริ่มเข้าสู่ช่วงอายุ 35 - 40 ปี และจะลดลงไปเรื่อยๆ เมื่อเรามีอายุมาก เกิดสภาวะที่เรียกว่าการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูกทดแทน อัตราการลดลงของมวลกระดูกนี้เป็นไปอย่างช้าๆ ที่ประมาณร้อยละ 0.5 - 1 ต่อปี ซึ่งเป็นอัตราที่ไม่มากนัก แต่ในสตรีที่หมดประจำเดือนจะเกิดการสูญเสียเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้น เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างมากในการรักษาระดับของมวลกระดูกในสตรี โดยฮอร์โมนเอสโตรเจนจะช่วยยับยั้งมิให้เซลล์ที่ทำหน้าที่สลายกระดูกทำงานมากเกินไป ดังนั้นเมื่อมีการลดต่ำลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนภายหลังการหมดประจำเดือน จึงทำให้การสลายกระดูกเกิดขึ้นอย่างมาก ทั้งในแง่ปริมาณและจำนวนตำแหน่งที่เกิดขึ้นในกระดูก เป็นผลให้มวลกระดูกของสตรีลดลงอย่างรวดเร็วจนเกิดอาการของโรคกระดูกพรุนขึ้น อย่างไรก็ตามอัตราการลดลงของมวลกระดูกนี้จะไม่เท่ากันในสตรีแต่ละคน ขึ้นอยู่กับ

กรรมพันธุ์และสิ่งแวดล้อม เช่น การออกกำลังกาย และภาวะทางโภชนาการ (นิมิตร เตชไกรชนะ, 2548)

### ประเภทของโรคกระดูกพรุน และการวินิจฉัยโรค

นัศรเลิศ พงษ์ไชยกุล (2552) ได้รายงานว่าได้มีการแบ่งประเภทของโรคกระดูกพรุน หลากหลายวิธี แต่ที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน จะแบ่งออกเป็น 2 ประเภทดังนี้

ก. โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis) หมายถึงโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามธรรมชาติ หรือโรคกระดูกพรุนที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยสามารถแบ่งย่อยได้เป็น

1. โรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal osteoporosis) เกิดการสูญเสียมวลกระดูกจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนซึ่งเป็นภาวะที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ
2. โรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ (age – related หรือ senile osteoporosis) ซึ่งเกิดได้ทั้งในเพศหญิง และเพศชาย
3. โรคกระดูกพรุนชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic osteoporosis) ซึ่งสามารถพบได้ตั้งแต่ในเด็ก และในผู้ใหญ่

ข. โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis) หมายถึงโรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุต่างๆ ได้แก่ โรคทางระบบต่อมไร้ท่อ โรคทางอายุรกรรม สาเหตุทางพันธุกรรม ปัจจัยหรือพฤติกรรมเสี่ยง และยาต่างๆ ซึ่งพบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิงเช่นกัน

ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ผู้ศึกษามุ่งศึกษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ซึ่งจัดเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis)

การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ในการการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนผู้ป่วยทุกรายจะต้องได้รับการประเมินอย่างเป็นระบบ ซึ่งประกอบไปด้วยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้การวินิจฉัยถูกต้องแม่นยำ เพื่อหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค เพื่อประเมินความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อน เพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆที่มีลักษณะอาการคล้ายโรคกระดูกพรุน เพื่อพิจารณาการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม และเพื่อวางแผนในการป้องกันและรักษาผู้ป่วย

การซักประวัติ ประกอบด้วยการซักประวัติทั่วไป การซักประวัติเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของโรคกระดูกพรุน และกระดูกหัก การซักประวัติเพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูก



พรุน กระดูกหัก และการหกล้ม นอกจากนี้ยังชักประวัติเกี่ยวกับอาการของโรคต่างๆ ที่อาจเป็นสาเหตุของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis)

การตรวจร่างกาย ประกอบด้วย การตรวจร่างกายทั่วไป การตรวจร่างกายเพื่อหาสาเหตุของโรคกระดูกพรุน การตรวจร่างกายเพื่อประเมินกระดูกหัก และการตรวจร่างกายเพื่อประเมินความเสี่ยงในการหกล้ม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ได้แก่การตรวจความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) นอกจากจะยืนยันการวินิจฉัยแล้วยังช่วยประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก และใช้ติดตามการรักษาด้วย ซึ่งสามารถวัดได้ด้วยเครื่องมือหลายชนิด และเครื่องมือแต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติแตกต่างกัน สามารถตรวจตำแหน่งของกระดูกได้แตกต่างกัน มีความแม่นยำและถูกต้อง รวมทั้งระยะเวลาในการตรวจและปริมาณรังสีแตกต่างกัน (ดังตารางที่ 1) แต่สำหรับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลกนั้นแนะนำให้ตรวจโดยใช้ dual energy X-ray absorptionmetry (DXA) เป็นการตรวจโดยใช้รังสีเอ็กซ์ ซึ่งมีความถูกต้องและแม่นยำสูง ระยะเวลาในการตรวจสั้น และได้รับปริมาณรังสีต่ำ

ตารางที่ 1: เปรียบเทียบคุณสมบัติของเครื่องตรวจความหนาแน่นของกระดูกชนิดต่างๆ

เครื่องมือ	ตำแหน่งที่ตรวจ	Precision error (ร้อยละ)	Accuracy error (ร้อยละ)	ระยะเวลาในการตรวจ (นาที)	ปริมาณรังสีที่ได้รับ ( $\mu\text{Sv}$ )
Single photon absorptiometry	กระดูกส่วนปลายแขน กระดูกสันเท้า	1 - 3	4 - 6	5 - 15	< 1
Dual photon absorptiometry	กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูกทั้งตัว	2 - 5	4 - 10	20 - 40	3 - 5
Dual energy X-ray absorptiometry	กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูกทั้งตัว	1 - 3	3 - 5	5 - 10	1 - 3
Quantitative computed tomography	กระดูกสันหลัง	2 - 4	3 - 15	10 - 30	50 - 100
Radiographic absorptiometry	กระดูกนิ้วมือ	1 - 2	3 - 5	5 - 10	5
Quantitative ultrasound	กระดูกสันเท้า	0.3 - 3.8	NA	10วินาที-3 นาที	0

## พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

นั้ตรเลศ พงษ์ไชยกุล และนิมิต เตชไกรชนะ (2552) ได้กล่าวว่าโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือนเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเอสโตรเจน โดยตลอดอายุขัยของสตรีจะมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งแบ่งได้เป็น 4 ระยะ ได้แก่ เมื่อเข้าสู่วัยรุ่น ระยะตั้งครรรค์ ระยะหลังคลอด และเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน

ระยะวัยรุ่น (puberty) เป็นระยะที่แกนไฮโปทาลามัส-พิทูอิทารี-รังไข่ (hypothalamus-pituitary-ovarian axis) เริ่มทำงานประสานกันเพื่อให้เกิดการตกไข่ (ovulation) นับเป็นจุดเริ่มต้นในการเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ (reproductive period) โดยรังไข่จะเป็นแหล่งหลักในการผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจนที่มีผลต่ออวัยวะต่างๆรวมทั้งการแสดงลักษณะของเพศหญิงและยังช่วยยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) มิให้เร่งการสลายกระดูก (bone resorption) เร็วเกินไป จึงทำให้มีการสะสมของมวลกระดูก (bone mass) เพิ่มขึ้นเรื่อยๆไปสู่ระยะที่มีมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ซึ่งอาจเกิดระหว่างช่วงอายุ 20 - 34 ปี ดังนั้น ถ้าสตรีได้รับยากครั้งไข่งนไม่สามารถผลิตเอสโตรเจนได้ในระดับปกติ เช่น การได้รับยาเม็ดคุมกำเนิด หรือยาฉีดคุมกำเนิดตั้งแต่อายุน้อย อาจส่งผลให้มวลกระดูกไม่สามารถเพิ่มขึ้นได้ถึงจุดสูงสุด จึงทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนโดยเฉพาะเมื่อเริ่มสูญเสียมวลกระดูกเร็วขึ้นภายหลังเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน

ระยะตั้งครรรค์ (pregnancy) เป็นระยะที่รกมีการผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจนและโพรเจสเตอโรน ออกมาในระดับสูง อย่างไรก็ตาม แม้จะมีการผลิตเอสโตรเจนออกมามาก แต่ก็ยังค้นพบการสูญเสียมวลกระดูกได้ เชื่อว่าอาจมีผลมาจาก insulin-like growth factor-1 ที่หลั่งออกมาในระยะนี้ ทำให้มีผลต่อการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover) ซึ่งมีกระบวนการสลายและสร้างกระดูก แต่จากหลักฐานที่มีอยู่ปัจจุบันยังไม่ม่ข้อสรุปว่า ฮอร์โมนที่เปลี่ยนแปลงระหว่างตั้งครรรค์ ส่งผลดีหรือผลเสียต่อมวลกระดูกอย่างไร

ระยะหลังคลอด และระยะให้นมบุตร (postpartum and lactation) ในสตรีที่ไม่ตั้งครรรค์ ระดับฮอร์โมนโพรแล็กตินสูง (hyperprolactinemia) จะรบกวนการหลั่งเป็นจิงหวะของฮอร์โมน gonadotropin ทำให้ไม่สามารถกระตุ้นรังไข่ให้เกิดการตกไข่และผลิตเอสโตรเจนได้อย่างเพียงพอ ระดับเอสโตรเจนจึงต่ำ และมีแนวโน้มที่จะทำให้มีการสูญเสียมวลกระดูกได้มากขึ้น สำหรับสตรีที่ตั้งครรรค์ ระดับฮอร์โมนโพรแล็กตินในเลือด ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สำคัญในการกระตุ้นการหลั่งน้ำนม จะเริ่มสูงขึ้นเมื่ออายุครรรค์ 8 สัปดาห์และสูงสุดเมื่อครรรค์ครบกำหนด (200 - 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ภายในสัปดาห์แรกหลังคลอดระดับโพรแล็กตินจะลดลงประมาณครึ่งหนึ่ง และมีแนวโน้มจะลดลงไปเรื่อยๆ แต่จะสูงขึ้นทุกครั้งเมื่อลูกดูดนมแม่ ทั้งนี้มีรายงานว่า สตรีหลังคลอดที่ให้นมบุตรจะมีการสูญเสียมวลกระดูกเร็วขึ้นในระยะ 2 - 3 เดือนแรก ซึ่งตรงกับการศึกษาที่พบว่า

มีการสลายกระดูก (bone resorption) ในอัตราที่เพิ่มขึ้นในผู้ที่ให้หมดประจำเดือน อย่างไรก็ตาม เมื่อหยุดให้นมบุตรมวลกระดูกของมารดาจะกลับคืนสู่ระดับก่อนตั้งครรภ์ ซึ่งยังไม่มีคำอธิบายที่แน่ชัดถึงกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว โดยสรุปแล้วในปัจจุบันยังไม่ปรากฏหลักฐานว่าภาวะหลังคลอดและการให้นมบุตรจะมีผลเสียของมวลกระดูกหรือไม่

วัยหมดประจำเดือน (postmenopause) ในระยะนี้รังไข่หยุดผลิตฮอร์โมนโดยสิ้นเชิงเนื่องจากฟองไข่ (follicle) ซึ่งเป็นแหล่งผลิตเอสโตรเจนลดจำนวนลงจาก 6 - 7 ล้านฟอง เมื่อยังเป็นเด็กทารกในครรภ์มารดาเหลือเพียง 25,000 ฟอง เมื่อสตรีมีอายุระหว่าง 37 - 38 ปี และจะหมดไปภายหลังเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ระดับของ estradiol (E2) ในกระแสเลือดจึงอยู่ในระดับต่ำระหว่าง 10-20 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (pg/ml) และระดับของ estrone (E1) อยู่ระหว่าง 30 - 40 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร โดยสตรีวัยเจริญพันธุ์จะมีระดับ estradiol อยู่ระหว่าง 40 - 400 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร และระดับของ estrone (E1) อยู่ระหว่าง 30 - 200 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร เอสโตรเจนจำแนกออกได้เป็น 3 ชนิด คือ estrone (E1), estradiol (E2) และ estriol (E3) ในวัยเจริญพันธุ์ เอสโตรเจนส่วนใหญ่เป็นชนิด estradiol ซึ่งมีฤทธิ์แรงที่สุด สร้างจากรังไข่เป็นหลัก แต่เมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน เอสโตรเจนส่วนใหญ่ในกระแสเลือดจะเป็นชนิด estrone ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนกว่า estradiol และ estrone เปลี่ยนรูปมาจากฮอร์โมนเพศชายที่ผลิตได้จากต่อมหมวกไต โดยการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดขึ้นที่เนื้อเยื่อรอบนอก เช่น ไขมัน หรือ กล้ามเนื้อ โดยกระบวนการที่เรียกว่า peripheral conversion สำหรับ estriol เป็นเอสโตรเจนที่มีฤทธิ์อ่อนที่สุด พบได้มากขึ้นขณะตั้งครรภ์ โดยส่วนหนึ่งสร้างมาจากรก

ระดับเอสโตรเจนในสตรีที่อยู่ในวัยใกล้หมดประจำเดือน (perimenopause) มักจะยังมีค่าใกล้เคียงระดับปกติในสตรีวัยเจริญพันธุ์ ถึงแม้จำนวนฟองไข่ของสตรีในวัยนี้จะลดลงมากก็ตาม ทั้งนี้เป็นผลมาจากฮอร์โมน inhibin ซึ่งสร้างจากฟองไข่และทำหน้าที่ยับยั้ง follicle stimulating hormone (FSH) เริ่มลดลงตามจำนวนของฟองไข่ที่น้อยลงไป ทำให้ระดับ FSH สูงขึ้น และกระตุ้นฟองไข่ที่มีอยู่น้อยให้ผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจนมากขึ้น จึงยังพบว่าระดับเอสโตรเจนในกระแสเลือดลดลงไม่มากนัก หรือมีระดับสูงขึ้นอย่างไรก็ตาม ระดับของเอสโตรเจนจะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อฟองไข่ในรังไข่เหลือน้อยจนไม่สามารถผลิตเอสโตรเจนได้เพียงพออีกต่อไป ซึ่งจะพบว่าเป็นระยะที่มีการสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะในระยะ 5 ปีแรกของการเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ทั้งนี้มีการศึกษาที่พบว่า ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีระดับ estradiol ต่ำกว่า 5 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักมากกว่าผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนโดยทั่วไป

การลดลงของมวลกระดูกภายหลังวัยหมดประจำเดือน จะส่งผลให้ค่ามวลกระดูกลดลงจนเข้าสู่สถานะของโรคกระดูกพรุนหรือไม่ ขึ้นอยู่กับปริมาณมวลกระดูกสูงสุดที่เพิ่มขึ้นในวัยสาว และอัตราเร็วในการสูญเสียมวลกระดูกเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ในกรณีที่มีการสะสมมวลกระดูกอย่างเหมาะสม และ มีการสูญเสียมวลกระดูกในอัตราปกติ (normal bone loser) โอกาสที่จะเกิดโรคกระดูกพรุนก่อนอายุ 60 ปีจึงมีไม่มาก

### การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของกระดูกในวัยหมดประจำเดือน

การเปลี่ยนแปลงของกระดูกเกิดได้ใน 4 ลักษณะ คือ การเพิ่มหรือขยายขนาดของมวลกระดูก (growth) การเจริญเติบโตในรูปทรงต่างๆ (modeling) ซึ่งทั้ง 2 ลักษณะนี้เป็นพัฒนาการที่เกิดขึ้นในระยะแรกของชีวิตและจะยุติเมื่อมีการปิดของ growth plate นอกจากนี้ยังมีกระบวนการซ่อมแซมเมื่อมีการหักของกระดูก (repair) และกระบวนการปรับแต่งกระดูก (bone remodeling) ซึ่งประกอบด้วยกระบวนการสลายกระดูกเก่าและสร้างกระดูกใหม่เกิดขึ้นตลอดเวลา โดยในกรณีหลังสุดนี้ พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคกระดูกพรุน

เมื่อกล่าวถึงกระบวนการสลายกระดูกเก่าและสร้างกระดูกใหม่นั้น ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า อะไรเป็นปัจจัยเบื้องต้นในการกระตุ้นให้เกิดการสลายกระดูก (bone resorption) แต่เชื่อว่าการหักเก่าของกระดูกส่วนที่ถูกใช้งานอยู่นาน (fatigue damage) เป็นตัวดึงดูดให้เซลล์สลายกระดูกมารวมกลุ่มกันที่ผิวกระดูกในบริเวณดังกล่าว และเริ่มต้นกระบวนการย่อยสลาย ซึ่งตามมาด้วยกระบวนการสร้างกระดูก โดยระยะเวลาที่ใช้ในการย่อยสลายกระดูกสั้นกว่าระยะเวลาที่ใช้ในการสร้างกระดูก อย่างไรก็ตาม ในสตรีวัยสาว เอสโตรเจนจะช่วยยับยั้งหรือชะลอการทำงานของเซลล์สลายกระดูก ขณะเดียวกันอัตราการสร้างกระดูกก็เพิ่มขึ้นในอัตราที่สูงกว่าการสลายกระดูกจนปรากฏผลให้มีมวลกระดูกเพิ่มขึ้นได้ในระยะต้น ต่างจากวัยหมดประจำเดือนที่การขาดเอสโตรเจนนอกจากจะส่งผลให้เซลล์สลายกระดูกมีจำนวนและการทำงานเพิ่มขึ้น ยังทำให้กระบวนการสร้างกระดูกที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นต่อการกดทับของน้ำหนัก (mechanical loading) ลดลงไปด้วย จึงแสดงให้เห็นว่าเอสโตรเจนอาจมีผลทั้งการต้านการสลาย (anti-catabolic) และ เสริมสร้างมวลกระดูก (anabolic)

เมื่อพิจารณาถึงกลไกการสูญเสียมวลกระดูกอันเนื่องมาจากการขาดเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดประจำเดือนสามารถจำแนกได้เป็น 3 ระดับ คือ



### กลไกระดับอวัยวะ

1. ผลต่อกระดูก การขาดเอสโตรเจนมีผลให้เกิดการเร่งกระบวนการปรับแต่งกระดูก (bone remodeling) ทำให้มีการสูญเสียกระดูกในอัตราที่เร็วขึ้น โดยเฉพาะในส่วนของกระดูก trabecular
2. ผลต่อไต โดยปกติแล้วเอสโตรเจนจะเพิ่มระดับ 1,25 dihydroxyvitamin D ซึ่งช่วยเพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมจากลำไส้ เมื่อขาดเอสโตรเจนระดับ 1,25 dihydroxyvitamin D จึงลดลง
3. ผลต่อลำไส้ การขาดเอสโตรเจนทำให้การดูดซึมของแคลเซียมจากลำไส้ลดลง

### กลไกในระดับเซลล์

1. ผลต่อเซลล์สลายกระดูก เอสโตรเจนทำให้เกิดเซลล์สลายกระดูกใหม่ (osteoclast formation) ลดลง เซลล์สลายกระดูกอายุขัยสั้นลง (osteoclast apoptosis) และยับยั้งการสลายกระดูก (osteoclast resorption activity) การขาดเอสโตรเจนจึงส่งผลในทางตรงข้าม
2. ผลต่อเซลล์สร้างกระดูก เอสโตรเจนส่งผลดีต่อเซลล์สร้างกระดูก การขาดเอสโตรเจนมีผลให้อายุขัยของเซลล์สร้างกระดูกลดลง ซึ่งมีส่วนทำให้มีแนวโน้มที่จะเกิดโรคกระดูกพรุนในวัยหมดประจำเดือนมากขึ้น

### กลไกในระดับชีวโมเลกุล

1. การจับกับตัวรับ (estrogen receptor, ER) เอสโตรเจนจะจับกับตัวรับที่อยู่ในเซลล์ของเนื้อเยื่อต่างๆ และรวมตัวกันเข้าจับกับ DNA ตรงตำแหน่ง promoter region และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการสังเคราะห์โปรตีน ซึ่งจะออกฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อนั้นๆ ต่อไป สำหรับที่กระดูกมีการค้นพบตัวรับของเอสโตรเจน (ER) ในเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เซลล์ osteocyte เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) เซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก (bone marrow stromal cell) รวมทั้ง T cell และ B cell ซึ่งเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) จึงเชื่อว่าเอสโตรเจนน่าจะออกฤทธิ์ต่อเซลล์เหล่านี้ได้
2. ผลต่อระบบภูมิคุ้มกันและ cytokine การขาดเอสโตรเจนจะกระตุ้นให้เซลล์ monocyte ในระบบการสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic system) ผลิตสาร tumor necrosis factor (TNF) และ interleukin-1 (IL-1) ซึ่งจะกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างกระดูก (stromal cell/osteoblast lineage) ให้หลั่ง cytokine ออกมาหลายชนิด เช่น macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), IL-6, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), transforming growth factor beta (TGF-β) และที่สำคัญคือ receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL)

โดยสารเหล่านี้จะกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast progenitor) พัฒนาต่อไปจนเป็นเซลล์สลายกระดูกเต็มวัย (mature osteoclast) ซึ่งจะทำหน้าที่ย่อยสลายกระดูกต่อไป cytokine เหล่านี้ยังชะลอการหมดอายุขัยของเซลล์ทำให้เซลล์สลายกระดูกมีช่วงอายุของการทำงานที่ยาวขึ้น

อย่างไรก็ตามการเกิดโรคกระดูกพรุนไม่ได้เกิดในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนทุกคนทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความแตกต่างในปัจจัยต่างๆดังนี้คือ ปริมาณมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ซึ่งแต่ละบุคคลจะสะสมให้ได้มากที่สุดแตกต่างกันตามแต่ปฏิสัมพันธ์ของพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อม และอีกปัจจัยคืออัตราการสูญเสียมวลกระดูกเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน (postmenopausal bone loss) มีการศึกษาพบว่า 1 ใน 3 ของสตรีที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนจะมีการสูญเสียมวลกระดูกในอัตราเร็ว ถึงร้อยละ 3 ต่อปี หรือมากกว่า และอีก 2 ใน 3 จะสูญเสียมวลกระดูกในอัตราที่ปกติ

และจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน หรือสาเหตุของการเกิดโรคกระดูกพรุน สามารถกล่าวรวมๆของปัญหาที่มีผลทำให้การสะสมของเนื้อกระดูกได้ไม่ดี และปัจจัยที่ทำให้มีการสูญเสียมากกว่าปกติ ได้แก่

#### 1. ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม ได้แก่เชื้อชาติ โครงร่างที่เล็ก ประวัติในญาติใกล้ชิด

พันธุกรรม เป็นปัจจัยที่มีบทบาทต่อลักษณะปรากฏ (phenotype) ที่เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุน เช่น bone marker ความยาวของกระดูก ดัชนีมวลกาย คุณสมบัติเชิงอัตราส่วนของกระดูกระดับความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ อายุที่เริ่มมีประจำเดือน อายุที่หมดประจำเดือน (วิวัฒน์ วจนะวิศิษฐ, 2551) ขณะเดียวกันประวัติของบุคคลในครอบครัว เช่น ย่า ยาย มารดา พี่สาวและน้องสาว มีกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุน จะทำให้มีโอกาสเกิดโรคกระดูกพรุนได้เพิ่มขึ้น (มูลนิธิโรคกระดูกพรุน, 2553) มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ร้อยละ 46 - 62 ของความหนาแน่นของกระดูกมีส่วนเกี่ยวข้องจากผลการกำหนดทางกรรมพันธุ์ ได้พบว่ามวลกระดูกที่กระดูกเรเดียส์ของลูกสาวที่มีประวัติแม่เป็นโรคกระดูกพรุน จะมีมวลกระดูกต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติแม่เป็นโรคกระดูกพรุน นอกจากนี้ยังพบถึงอิทธิพลของยีนที่มีผลต่อการสร้างคอลลาเจน โดยพบว่ามียีน polymorphism สัมพันธ์กับการลดลงของมวลกระดูก และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก (สมชาย เอื้อรัตนวงศ์, 2544 อังในสิรินทร กอบางยาง, 2545) และจากการศึกษาพบว่า ผู้ที่มีกระดูกสะโพกหักในญาติฝ่ายมารดา จะมีความเสี่ยงสะโพกหักเพิ่มมากขึ้น 2 เท่า (วิวัฒน์ วจนะวิศิษฐ, 2551) โดยโรคกระดูกพรุนพบมากในสตรีผิวขาวโดยเฉพาะพวกที่อยู่ใกล้ขั้วโลก รองลงมา เป็นชาวผิวเหลืองในเอเชียและพบน้อยลงในชาวผิวดำ (สิรินทร จันศิริกาญจน์ และสุมล ปวีตรานนท์, 2553)

#### 2. ปัจจัยทางด้านฮอร์โมน ได้แก่ หมดประจำเดือนก่อนกำหนด และภาวะฮอร์โมนโปรแลคตินสูง (hyperprolactinemia)

ในวัยหมดประจำเดือน รังไข่จะหยุดผลิตฮอร์โมนเพศโดยสิ้นเชิง เนื่องจากฟองไข่ (follicle) ซึ่งเป็นแหล่งผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจนลดจำนวนลงจาก 6 - 7 ล้านฟอง เมื่อยังเป็นทารกในครรภ์มารดา เหลือเพียง 25,000 ฟอง เมื่ออายุอยู่ระหว่าง 37 - 38 ปี และจะหมดไปภายหลังจากเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ส่งผลให้ระดับฮอร์โมน estradiol (E2) ในกระแสเลือดอยู่ในระดับต่ำ ส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน (ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล และนิमित เตชไกรชนะ, 2552) เนื่องจากฮอร์โมนเป็นสารที่ช่วยลดการสลายของกระดูก ในสตรีที่ไม่ตั้งครรภ์และอยู่ในระยะหลังคลอดบุตร และให้นมบุตร ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินที่สูง (hyperprolactinemia) จะรบกวนการหลั่งเป็นจังหวะของฮอร์โมน gonadotropin ทำให้ไม่สามารถกระตุ้นรังไข่ให้เกิดการตกไข่ และผลิตเอสโตรเจนได้อย่างเพียงพอ จึงทำให้ระดับเอสโตรเจนต่ำส่งผลให้มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกได้มากขึ้น (ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล และนิमित เตชไกรชนะ, 2552)

**3. ปัจจัยทางด้านโภชนาการ** ได้แก่ ได้รับแคลเซียม และวิตามินดีต่ำ ดื่มนมแอลกอฮอล์มาก ดื่มเครื่องดื่มที่มีสารคาเฟอีนมาก

การบริโภคแคลเซียมที่ไม่เพียงพอเป็นสาเหตุสำคัญทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้ (มูลนิธิโรคกระดูกพรุน, 2553) สถาบันสุขภาพแห่งชาติของอเมริกาได้แนะนำว่า สตรีผิวขาวควรได้รับแคลเซียมในปริมาณ 1500 มก./วัน (NIH, 2000 อ้างถึงใน Shu- Fang Chang, 2006) แต่สำหรับประเทศไทย กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ได้กำหนดปริมาณแคลเซียมที่แนะนำให้บริโภคในแต่ละวันสำหรับผู้ใหญ่ควรได้รับ 800-1000 มก./วัน (กองโภชนาการ กรมอนามัย, 2545) ซึ่งจากการศึกษาการบริโภคอาหารของคนไทย พบว่าคนไทยทุกภาคได้รับแคลเซียมในปริมาณเฉลี่ยต่อวันต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนด โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของการรับประทานแคลเซียม ในอาหารของประชากรไทยมีเพียง 348 มก./วัน พิสัย ระหว่าง 220-361 มก./วัน (วิไล คุปต์นิวัตติ์กุล, 2552) ใกล้เคียงกับ การศึกษาในประเทศไทยได้พบว่าสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนได้รับแคลเซียมไม่เพียงพอได้รับเพียง 454 มก./วัน (Shu- Fang Chang, 2006)

การได้รับวิตามินดีที่ไม่เพียงพอ ทำให้เกิดโรคกระดูกบาง และกระดูกพรุนได้ อีกทั้งทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง ส่งผลทำให้เสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกหักเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากวิตามินดีจัดเป็นฮอร์โมนที่มีหน้าที่หลักในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมโดยการทำงานร่วมกับฮอร์โมนอื่นๆ และมีบทบาทต่อการเจริญของกระดูกโดยทำให้กระบวนการสร้างกระดูกเป็นไปอย่างปกติ (เอกลักษณ์ วโนทยาโรจน์ และฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล, 2552) หากขาดวิตามิน ดี จะทำให้แคลเซียมในกระแสเลือดลดลง และกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เกิดภาวะ secondary hyperparathyroidism ทำให้มีการสลายกระดูกเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะกระดูกเนื้อแน่น (cortical bone) เป็นผลทำให้เป็นโรคกระดูกพรุนได้ในที่สุด (ศุภศิลป์ สุนทรภา, 2552) จากการศึกษานี้

ประเทศไทยพบว่าสตรีสูงอายุในเขตเมืองจังหวัดขอนแก่นขาดวิตามินดีสูงถึงร้อยละ 65 ในขณะที่สตรีสูงอายุที่อาศัยในเขตชนบท ขาดวิตามินดี ร้อยละ 15 และศึกษาในหลายจังหวัดก็พบว่า สตรีวัยทอง และสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนก็ขาดวิตามินดีด้วยเช่นกันพบถึง ร้อยละ 60 และร้อยละ 78 ตามลำดับ (ศุภศิลป์ สุนทรภา, 2552 )

การดื่มแอลกอฮอล์มากมีผลทำให้การดูดซึมของแคลเซียมในทางเดินอาหารลดลง และทำให้ตับซึ่งมีหน้าที่กระตุ้นวิตามินดีหย่อนสมรรถนะลงซึ่งวิตามินดีมีบทบาทสำคัญในการดึงแคลเซียมเข้าสู่กระดูก (บรรจบ ชุณสวัสดิกุล, 2546) การศึกษาพบว่า ในคนที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 4 แก้วต่อวัน เสี่ยงต่อภาวะสะโพกหักถึง 2 เท่า (Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. , 2005) และในบุรุษที่ดื่มแอลกอฮอล์หนักในระยะเวลาติดต่อกันนานๆ มีความเสี่ยงมากขึ้นต่อการเกิดกระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพกหัก (Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel WB, 1988)

การดื่มกาแฟหรือเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของคาเฟอีน ทำให้ร่างกายขับแคลเซียมเพิ่มมากขึ้น จากการศึกษาพบว่า การดื่มกาแฟเป็นประจำ โดยเฉลี่ย 2 แก้ว ต่อวันมีความสัมพันธ์เชิงลบ กับความหนาแน่นของมวลกระดูก สะโพก และกระดูกสันหลัง (สมชาย เอื้อรัตนวงศ์, 2544 อ้างถึงใน สาวิตรี นิโรภาส, 2552)

การบริโภคโปรตีนไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ทำให้เนื้อเยื่อพื้นฐานของกระดูก มีปริมาณลดลง ทำให้แคลเซียมไม่มีเนื้อเยื่อพื้นฐานมากพอที่จะยึดเกาะได้ เป็นผลทำให้กระดูกบางลงและขาดความแข็งแรง หรือการรับประทานอาหารโปรตีนจากเนื้อสัตว์มากเกินไปเป็นประจำ เมื่อโปรตีนสิ้นเกินร่างกายต้องขับออก โดยสลายกรดอมิโนในตับให้กลายเป็นสารยูเรียแล้วขับออกไปกับปัสสาวะ ทำให้ร่างกายเสียเกลือแร่ไปด้วย ซึ่งเป็นปัจจัยทำให้กระดูกพรุนได้เช่นกัน (สุชีลา จันทร์วิทยานุชิต, 2548)

**4. ปัจจัยทางด้านพฤติกรรมสุขภาพ** ได้แก่ การสูบบุหรี่ การไม่ใช้ร่างกาย (physical inactivity)

4.1 การสูบบุหรี่มาก โดยการสูบบุหรี่มีผลให้สภาวะร่างกายเป็นกรด แคลเซียมในกระแสเลือดซึ่งมีบทบาทสำคัญ ในการรักษาความเป็นกรดต่าง จึงเข้ามามีบทบาทในการสะท้อนฤทธิ์กรดจากบุหรี่ ดังนั้นบุหรี่จึงทำให้แคลเซียมสลายออกจากกระดูกมากขึ้น มีการศึกษาพบว่า การสูบบุหรี่มีผลต่อโรคกระดูกพรุนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al., 2005)

4.2 กิจกรรมการออกกำลังกายน้อย และการเคลื่อนไหวน้อย เพราะการออกกำลังกายช่วยเพิ่มมวลกระดูก และยังทำให้กระดูกที่บางตัวไปแล้วเพิ่มการจับแคลเซียม (บรรจบ ชุณสวัสดิกุล, 2546) มีรายงานการศึกษาในสตรีทั้งวัยก่อน และหลังหมดประจำเดือน พบว่าการออก



กำลังกายช่วยเพิ่มความแข็งแรงของกระดูก ช่วยการทรงตัว และลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก และการออกกำลังกายชนิดที่มีการแบกรับน้ำหนักที่เหมาะสม (appropriate weight-bearing exercise) การออกกำลังกายชนิดแอโรบิก และการออกกำลังกายที่ออกแรงต้าน (resistance exercise) จะช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกในสตรีได้ (ราชวิทยาลัยออร์โธปิดิกส์กระดูกพรุน, 2553)

**5. โรคทางอายุรกรรม** ได้แก่ โรกระบบต่อมไร้ท่อ โรคกระดูก และข้ออย่างเช่น โรครูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ซึ่งเป็นโรคของข้ออักเสบ ที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน ได้มาก เนื่องจากตัวพยาธิสภาพของโรคเอง และจากการรักษาโรคด้วยยาที่ส่งเสริมให้มีสูญเสียมวลกระดูกมากขึ้น ได้มีการศึกษาที่ประเทศอังกฤษพบว่าผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักเป็น 2 เท่า และกระดูกสันหลังหักเป็น 2.4 เท่า หากเป็นโรคนานเกิน 10 ปี และได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่อง ทำให้ความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นเป็น 3 - 4 เท่า (ทวี ทรงพัฒนศิลป์, 2551) ในขณะที่เดียวกันสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ป่วยเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีค่า bone turnover rate ต่ำกว่าสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ไม่ป่วย (ผาสุข ภูริรักษ์ และนิพัช กิตติมานนท์, 2552)

**6. ปัจจัยจากการใช้ยา** ได้แก่ การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เป็นระยะเวลานาน เนื่องจากยากดภูมิคุ้มกันมีผลต่อการลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ และเพิ่มการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ โดยยับยั้งการดูดซึมแคลเซียมกลับที่ไต นอกจากนี้ยากดภูมิคุ้มกันยังมีผลโดยตรงต่อเซลล์ osteoblast ทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการสร้างกระดูก (ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล, 2552) กล่าวโดยสรุปยากดภูมิคุ้มกันมีฤทธิ์ทั้งกระตุ้นการสลายกระดูก และฤทธิ์กดการทำงานของเซลล์ osteoblast ซึ่งทำให้การสร้างกระดูกลดลง (ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล, 2545)

### 7. ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ น้ำหนักตัวน้อย สูงอายุ เป็นต้น

**7.1 น้ำหนักตัวน้อย** สตรีที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ จะเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนสูงกว่าสตรีที่มีดัชนีมวลกายปกติหรือในคนอ้วน (Speroff et al., 1999 อ้างในฉันทนา จันทวงศ์, 2547) เนื่องจากไขมันเป็นส่วนสำคัญในกระบวนการผลิตเอสโตรเจน เมื่อรังไข่หยุดทำงาน การผลิตเอสโตรเจนส่วนหนึ่งจากไขมันในร่างกายซึ่งจะช่วยป้องกันโรคกระดูกพรุน (Rose & Rose, 1994 อ้างในฉันทนา จันทวงศ์, 2547) และสตรีที่มีโครงร่างเล็กจะมีโอกาสเกิดโรคกระดูกพรุนได้มากกว่าสตรีที่มีโครงร่างใหญ่ เพราะสตรีร่างเล็กจะมีปริมาณกระดูกเนื้อแน่นน้อยกว่า (Lappe, 1993 อ้างในฉันทนา จันทวงศ์, 2547)

**7.2 อายุที่มากขึ้น** โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่อายุ 60 ปีขึ้นไปเนื่องจากร่างกายมีการสะสมของมวลกระดูกสูงสุดในช่วงอายุ 25-35 ปี และจะมีการคงไว้ในช่วง 10 -15 ปี หลังจากนั้นเนื้อกระดูกจะมีการเสื่อมสลายมากขึ้น จึงทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนได้มากขึ้น



(Bilezikian ,1995) แต่มีได้หมายความว่าเมื่ออายุมากขึ้นจะทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนทุกราย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยบางอย่าง เช่น การบริโภคแคลเซียมไม่เพียงพอ การขาดการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ หรืออาจมีโรคภัยไข้เจ็บบางอย่างซึ่งนำไปสู่โรคกระดูกพรุนได้ (ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล, 2552)

### กรอบแนวคิดในการศึกษา

ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการศึกษา

