

บทที่ 2

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับภาวะกระดูกพรุนในผู้ชายและวิตามินดี รีเซปเตอร์ ยีน โพลีมอร์ฟิซึม (vitamin D receptor polymorphism)

ตั้งแต่ปี 1990 เป็นต้นมา มีการศึกษาพบว่าประมาณ 30% ของการเกิดภาวะกระดูกสะโพกหักนั้นเกิดขึ้นในผู้ชาย⁽¹⁵⁾ และทำให้เกิดอัตราการตายเพิ่มมากขึ้นในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงถึง 3 เท่า โดยอัตราการเกิดกระดูกสะโพกหักนั้นมีความสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น และจากการศึกษาใน The prevalence of vertebral osteoporosis across different population in Europe (EVOS) พบว่าอัตราการเกิดของภาวะกระดูกหักของกระดูกสันหลังนั้นพบในผู้ชายเท่ากับผู้หญิง⁽¹⁶⁾ โดยที่ประมาณ 10-20 % เกิดในอายุ 65 ปี ส่วนภาวะกระดูกหักที่ข้อมือในผู้ชายนั้นค่อนข้างต่ำ ส่วนมากจะมีความสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้นเช่นเดียวกับการเกิดกระดูกหักในสะโพก

สาเหตุการเกิดภาวะกระดูกพรุนในผู้ชาย

หลักสำคัญของการเกิดภาวะกระดูกพรุนในผู้ชายจนเกิดกระดูกหักนั้น เกิดเนื่องจาก 2 ขบวนการที่สำคัญคือ มีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกสูงสุดในระยะวัยรุ่นต่ำ (low peak bone density) และมีการสูญเสียมวลกระดูกไปมาก (excessive bone loss) จากสาเหตุต่างๆ เราพบว่าความหนาแน่นของมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ของผู้ชายนั้นจะมากกว่าในผู้หญิง เนื่องจากผู้ชายมีกระดูกที่ใหญ่กว่า จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการเกิดกระดูกหักในผู้ชายนั้นเกิดขึ้นน้อยกว่าในผู้หญิงอาจมีปัจจัยเกี่ยวข้องอันเนื่องมาจากการมี peak bone mass ที่ไม่เท่ากัน โดยทั่วไป peak bone mass จะขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ ปัจจัยทางฮอร์โมน การออกกำลังกาย และการได้รับแคลเซียมเสริมตั้งแต่ในช่วงวัยเด็กและวัยรุ่น รวมถึงสภาวะแวดล้อมอื่นๆ ที่จะมาส่งผลต่อพันธุกรรมได้ นอกจากนี้ยังมีผลที่เกิดจากอายุที่จะเข้าสู่ช่วงวัยรุ่นว่าเกิดขึ้นช้าหรือเร็วไปหรือไม่ เนื่องจากจะมีผลของฮอร์โมน testosterone เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย⁽¹⁷⁾

ถวนในเรื่องของการสูญเสียมวลกระดูกนั้น เมื่ออายุที่เพิ่มมากขึ้นพบว่าอัตราการสูญเสียมวลกระดูกเกิดขึ้นน้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้หญิง พบว่าในผู้ชายนั้นกราฟการสูญเสียมวลกระดูกเมื่อเทียบกับอายุเป็นแบบเส้นตรง (linear pattern) ไม่เหมือนในผู้หญิงที่จะเป็นแบบที่สูญเสียอย่างรวดเร็ว (exponential pattern) เมื่ออายุเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน เมื่อพิจารณาเป็นส่วนๆพบว่าในผู้ชายนั้นกระดูกในบริเวณของกระดูกสันหลังจะเป็นส่วนที่มีการสูญเสียตามอายุที่เพิ่มขึ้นมากที่สุด พบว่าส่วนของกระดูก trabecular bone นั้นการสูญเสียของปริมาณ กระดูกนั้นจะเท่ากันในผู้ชายและผู้หญิง

แต่ในผู้หญิงนั้นกระดูกเกิดความเป็นรูพรุนมากกว่าเนื่องจากมีการสูญเสียของ connectivity ภายในเนื้อกระดูกด้วย ในส่วนของกระดูกที่เป็น cortical bone พบว่าผู้ชายนั้น จะมีการบางลงของเนื้อกระดูกน้อยกว่าผู้หญิง เนื่องจากในผู้ชายมีการสร้าง subperiosteal cortical bone มากกว่าในผู้หญิง ขณะที่ผู้หญิงมีการเกิด endosteal resorption มากกว่าในผู้ชาย ซึ่งความแตกต่างของโครงสร้างภายในเนื้อกระดูกนี้ก็สาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ชายมีอัตราการเกิดกระดูกหักต่ำกว่าผู้หญิง

นอกจากนั้นยังอาจเกิดเนื่องจาก ผู้ชายมีเส้นรอบวงของกระดูกสันหลังและกระดูกแขนขา มากในช่วงที่อายุโตเต็มที่ เพราะฉะนั้นการเกิดการสูญเสียมวลกระดูกที่สัมพันธ์กับมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) นั้นจะต่ำเมื่อเทียบกับในผู้หญิง คือ 10% เทียบกับในผู้หญิงที่มีค่าสูงถึง 25%

ตารางที่ 2.1

แสดงการวินิจฉัยแยกโรคของภาวะกระดูกพรุนในผู้ชาย

Common	Uncommon
1.usually idiopathic	1.Hypogonadism secondary to
2. Hypogonadism	- Klinefelter syndrome
- idiopathic (normal gonadotrophins)	- Prolactinoma
- testicular failure (elevated gonadotrophins)	- Kallman's syndrome
- alcoholism	- Pituitary tumor
3. myeloma (secretory and nonsecretory)	- Anorexia nervosa
4. alcoholism (without hypogonadism)	2.malabsorption
	3.Cushing's syndrome
	4.Primary Hyperparathyroidism
	5.Idiopathic hypercalciuria
	6.Mastocytosis
	7.Thyrotoxicosis

ส่วนสาเหตุอื่นที่อาจจะทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนในผู้ชายได้อย่างเช่น ระดับ testosterone ที่ลดลงจากอายุที่มากขึ้นนั้น มีการศึกษาพบว่าจำนวนของ Leydig cell จะลดลงตามอายุที่มากขึ้น หรืออาจเกิดจากการทำงานของ Hypothalamic-pituitary function เปลี่ยนแปลงไปตามอายุที่เพิ่มขึ้น มีการศึกษาพบว่าในผู้ชายที่มีภาวะ Hypogonad อายุระหว่าง 40-60 ปีนั้นจะพบ fractional calcium absorption ต่ำกว่าผู้ชายปกติที่อายุเดียวกัน โดยพบมีความสัมพันธ์ระหว่างระดับ testosterone กับ intestinal calcium transport ⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับผลของ androgen กับกระดูก พบว่า androgen สามารถออกฤทธิ์ได้โดยตรงกับ osteoblast ซึ่งการศึกษาในมนุษย์นั้นพบว่า การให้ androgen สามารถเพิ่มจำนวนของ osteoblast-like cell และเพิ่ม skeleton alkaline phosphatase ได้ ⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้ภาวะกระดูกพรุนในผู้ชายอาจเกิดร่วมกับการมีภาวะการเจ็บป่วยอื่น หรือมีปัจจัยเสี่ยงที่พบได้อื่นๆ อีกเช่น การดื่มสุราในปริมาณที่มาก, การสูบบุหรี่, ไม่ออกกำลังกาย, รูปร่างที่ผอมเกินไป, การได้รับ calcium ในปริมาณที่น้อย รวมถึงการได้รับยาบางชนิด เช่น corticosteroids, anticonvulsants, heparin, thyroid hormone replacement ที่มากเกินไป ก็อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนได้เช่นกัน (ตามตารางที่ 2.1)

ความสัมพันธ์ระหว่างวิตามิน ดี รีเซปเตอร์ ยีน โพลีมอร์ฟิซึมและความหนาแน่นของมวลกระดูก

เป็นที่ทราบกันอยู่ดีแล้วว่าความหนาแน่นมวลกระดูกนั้น ได้รับอิทธิพลจากปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นส่วนหนึ่ง ตั้งแต่ปี 1994 Morrison et al. ได้แสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างความหนาแน่นของมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังและวิตามิน ดี รีเซปเตอร์ ยีน โพลีมอร์ฟิซึม ชนิดที่เป็น BsmI ซึ่งเป็นการทำการศึกษาในฝาแฝดชาว Australia จำนวน 125 คู่ ต่อมาก็มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นของมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังกับวิตามิน ดี รีเซปเตอร์ ยีน โพลีมอร์ฟิซึม ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนเช่นเดียวกัน เพราะฉะนั้นวิตามิน ดี รีเซปเตอร์ ยีน โพลีมอร์ฟิซึม อาจจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่เป็นตัวสำคัญในการกำหนดความหนาแน่นของมวลกระดูก แต่อย่างไรก็ตามก็ยังมีการศึกษาหลายการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว

รูปที่ 1

แสดงหลักในการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยภาวะกระดูกพรุน

HISTORY

Fractures

Risk factors of

- osteoporosis
- malignancy

traumatic

Medical assessment

- reduced libido
- reduced shaving
- development of gynecomastia
- headaches (pituitary tumour)
- galactorrhoea (& prolactinoma)
- flushing
- reduced physical endurance
- lethargy
- reduced muscle mass
- bruising
- proximal muscle weakness
- striae (Cushing's syndrome)
- polyuria
- nocturia, thirst (hypercalcaemia of any cause)
- weight loss (malignancy, malabsorption, thyrotoxicosis)

Risk factor assessment

- alcohol intake
- tobacco use
- family history of neoplasms
- history of anorexia nervosa
- hypogonadism
- family history of fractures
- drug therapy
 - corticosteroids
 - androgens
- endocrine/thyroid hormone replacement

EXAMINATION

Measure height

- usually for evidence of falling fracture height

Features of hypogonadism include

- no temporal hairiness
- smooth fine wrinkled skin
- high pitched speaking voice
- decreased axillary and body hair
- gynaecomastia
- reduced pubic hair
- female or no hair distribution
- small prostate
- reduced testicular size (Orchidometer provides measurements which correspond with ultrasonic measurements (testicular volume < 2.5 cm³, length < 5 mL, lack of scrotal pigmentation, small or reduced, 2.5 x 6 x 1.5 cm, in presubset hypogonadism)
- long legs with an increased leg/trunk ratio, arm span < 6 cm > height, crown to heel distance < 100 cm, normal or increased height hypogonadism

Normal skeletal proportions

prostate size, hypogonadism, bruising, striae, loss of proximal muscle mass, flushing & sweating, hypogonadism, a lack of axillary, striae, pigmentation of

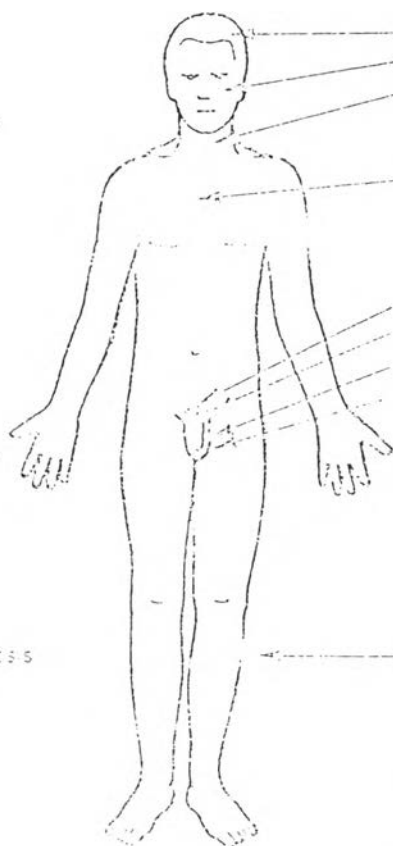


Figure 22.4. Medical history and clinical examination in the differential diagnosis of osteoporosis in men.

เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุน

จาก World Health Organization (WHO) ได้ให้ความเห็นว่า osteoporosis หมายถึง BMD ที่ต่ำกว่า 2.5 standard deviation เมื่อเทียบกับ young normal mean (T-score < -2.5) ซึ่งในคำจำกัดความนี้ใช้ใน postmenopause woman ซึ่งในผู้ชายยังไม่มี criteria ยังไม่มีแนวทางที่จะวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุนในผู้ชาย เนื่องจากว่ายังไม่มี evidence เพียงพอสำหรับความสัมพันธ์ของความหนาแน่นมวลกระดูกและภาวะการเกิดกระดูกหัก ที่จริงแล้วภาวะกระดูกหักนั้นสามารถเกิดขึ้นในชายและหญิง โดยพบว่า 1 ใน 12 คนของชายสามารถเกิด osteoporotic fracture ได้ มีบางคนบอกว่า diagnosis threshold ในการวินิจฉัยในชายนั้นน่าจะต่ำกว่าในหญิง เช่นต่ำกว่า 3-4 SD เนื่องจากการเกิดกระดูกหักในชายเมื่อเทียบกับ BMD ระดับเดียวกันนั้น มีอัตราเสี่ยงที่ต่ำกว่าผู้หญิง แต่ข้อความนี้ก็ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันเนื่องจาก มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่า อัตราเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นตามการเปลี่ยนแปลงของ BMD นั้นเท่าๆ กันทั้งชายและหญิง ทั้งในการศึกษาที่ Netherlands ก็พบว่า อัตราเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักในผู้หญิงและผู้ชายนั้นเกิดเท่าๆ กันในระดับที่มี BMD เท่าๆ กัน พบว่าทุกตำแหน่ง significant ทางสถิติ

ตารางที่ 2.2

แสดง The correlation coefficients ระหว่าง bone mass กับตำแหน่งกระดูก และ log odds of vertebral fracture

Sex	Spine BMD	Femur BMD	Spine T-score	Femur T-score
man	0.994*	0.995*	0.991*	0.995*
woman	0.967*	0.966*	0.968*	0.966*

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า มีหลักฐานน้อยมากที่สนับสนุนสมมติฐานที่ว่า BMD ที่เกิดกระดูกหักในผู้ชายนั้นจะต่ำกว่า BMD ที่เกิดกระดูกหักในผู้หญิง ถึงแม้จะมีหลักฐานบางอย่างที่บอกว่า bone loss ในชายและหญิงอาจจะต่างกันเนื่องจากความแตกต่างที่ macroarchitectural level แต่ก็ไม่มีเหตุผลอื่นที่เพียงพอจะมาสนับสนุนว่าผู้ชายและผู้หญิงมีความแตกต่างกันในเรื่องของกระดูก ถึงแม้ว่าผู้ชายจะตัวใหญ่กว่า แต่เมื่อนำมา normalized ต่อ peak bone mass โดยคำนวณจาก T-score พบว่าความแตกต่างนี้ไม่มี เพราะฉะนั้นอาจเป็นไปได้ว่าการที่พบความแตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากมีความแตกต่างกันที่ขนาดของกระดูก

สรุปว่า criteria ที่ใช้ใน postmenopause woman คือ T-score < 2.5 สามารถใช้ได้ทั้งในผู้ชายเช่นเดียวกัน