



ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะก่อนโรคเบาหวาน  
กับระดับความหนาแน่นมวลกระดูก  
กรณีศึกษาย้อนหลัง 1 ปี

กร โพรธีศรีสุข

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต  
ปีการศึกษา 2565

ASSOCIATION BETWEEN PREDIABETIC STATUS  
AND BONE MINERAL DENSITY: A 1-YEAR  
RETROSPECTIVE CASE STUDY

KORN PHOSRISOOK

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of The Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Department of Anti-Aging and Regenerative Medicine  
College of Integrative Medicine,  
Dhurakij Pundit University  
Academic Year 2022



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต  
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะก่อนโรคเบาหวานกับระดับความ  
หนาแน่นมวลกระดูก กรณีศึกษาย้อนหลัง 1 ปี  
เสนอ โดย กร โปธิ์ศรีสุข  
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ดร.นายแพทย์ธรรณัฐ วัฒนาศรัยฐ์  
ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว


  
..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร. เกษักรหญิงมยุรี คันทลิระ)

  
..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์  
(ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย)

  
..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ (ร่วม)  
(ดร.นายแพทย์ธรรณัฐ วัฒนาศรัยฐ์)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันศักดิ์ สุกระฤกษ์)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

  
..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 7 เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2566

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะก่อนโรคเบาหวานกับระดับความหนาแน่นมวลกระดูก กรณีศึกษาย้อนหลัง 1 ปี
ชื่อผู้เขียน	กร โปธิ์ศรีสุข
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร.นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ดร.นายแพทย์ธรรณวัฐ วัฒนาเศรษฐ์
หลักสูตร	วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
ปีการศึกษา	2565

### บทคัดย่อ

ปัจจุบันโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases, NCDs) ส่งผลกระทบต่ออย่างเป็นวงกว้างทั้งในระดับโลกและระดับประเทศ ภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) มีกลไกการดำเนินของโรคเหมือนกับโรคเบาหวาน (diabetes mellitus, DM) ชนิดที่ 2 แต่เมื่อได้รับการวินิจฉัยแล้ว มักไม่ได้รับการรักษา ส่งเสริม และป้องกันเพิ่มเติม โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) เป็นโรคที่พบบ่อยมากที่สุดเกี่ยวกับโรคทางกระดูกและมีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักมากขึ้น โดยเฉพาะกระดูกสะโพกซึ่งส่งผลเสียต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและภาระทางสาธารณสุขและเศรษฐกิจเป็นอย่างมาก โดยโรคกระดูกพรุนสัมพันธ์กับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (secondary osteoporosis) หากทุกภาคส่วนให้ความสำคัญกับภาวะก่อนโรคเบาหวาน อาจช่วยป้องกันและลดการเกิดโรคกระดูกพรุนได้

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ของภาวะก่อนโรคเบาหวานกับระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density, BMD) ซึ่งเป็นค่ามาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะกระดูกบางและโรคกระดูกพรุน ที่ตำแหน่งกระดูกปลายแขน (distal end radius) โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ที่ได้เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปีที่โรงพยาบาลเกษมราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล ประเทศไทย ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2564 จนถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2565

ได้ข้อมูลผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 398 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ 1. กลุ่มผู้มีภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) จำนวน 98 คน และ 2. กลุ่มปกติ (non-diabetes) จำนวน 300 คน ผลการศึกษาพบว่า เมื่อควบคุมทุกอย่างแล้ว วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Multivariate Logistic Regression ภาวะก่อนโรคเบาหวานมีความสัมพันธ์กับการลดลงของมวลกระดูก (Lower BMD) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( P-value = 0.015) มีค่า Odd ratio = 0.47, 95%CI = 0.26-0.87 และ อายุมีความสัมพันธ์กับการลดลงของมวลกระดูก (Lower BMD) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.001) มีค่า Odd ratio = 1.04, 95%CI = 1.01-1.06

สรุปผลการวิจัย ภาวะก่อนโรคเบาหวานเป็นปัจจัยป้องกัน (protective factor) และอายุที่เพิ่มมากขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factor) ต่อการลดลงของมวลกระดูก

**คำสำคัญ:** ภาวะก่อนโรคเบาหวาน , กระดูกบาง , กระดูกพรุน , มวลกระดูก



---

(ดร. นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย)

อาจารย์ที่ปรึกษา

Thesis Title	ASSOCIATION BETWEEN PREDIABETIC STATUS AND BONE MINERAL DENSITY: A 1-YEAR RETROSPECTIVE CASE STUDY
Author	Korn Phosrisook
Thesis Advisor	Phawit Norchai, MD., Ph.D.
Co-Thesis Advisor	Thunnawat Wattanaseth, MD., Ph.D.
Program	Anti-Aging and Regenerative Medicine
Academic Year	2022

### Abstract

Nowadays, non-communicable diseases (NCDs) have a wide-ranging impact globally and locally. Prediabetes has the same pathological mechanism as diabetes mellitus type 2 (T2DM), but when it is diagnosed, it is often neglected and not treated properly. Osteoporosis is the most common disease among systemic bone diseases, and there is a higher risk of causing fragility fractures, especially hip fractures. This results in significant impacts on patients' quality of life, as well as healthcare and economic burden. Osteoporosis is also related to T2DM. Therefore, if each individual and all sectors prioritize prediabetes, it may help prevent and reduce the occurrence of osteoporosis.

This study aimed to investigate the relationship between prediabetic status and bone mineral density (BMD), which is a standard measure for diagnosing osteopenia and osteoporosis at the distal end radius. Data were collected from the electronic database of patients who underwent a check-up at Kasemrad International Hospital in Bangkok, Thailand, from 1 September 2021 to 30 September 2022.

A total of 398 patients were included in this study, divided into two groups: 1) prediabetes group with 98 patients, and 2) non-diabetes group with 300 patients. After controlling for all factors, multivariate logistic regression analysis showed that prediabetes status was significantly associated with lower BMD (Odds Ratio (OR) = 0.47, 95%CI = 0.26-0.87, P-value = 0.015). Age was also significantly associated with lower BMD (Odd Ratio (OR) = 1.04, 95%CI = 1.01-1.06, P-value = 0.001)

In conclusion, prediabetic status is a protective factor and increasing age is a risk factor for lower BMD.

**Keywords:** Prediabetes, Osteopenia, Osteoporosis, Bone mineral density, Bone density, Bone mass



---

(Doctor Phawit Norchai)

Advisor

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จโดยได้รับความอนุเคราะห์จากหลายภาคส่วน โดยเฉพาะท่านอาจารย์ นายแพทย์ภาวิต หน้อยไชย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ซึ่งให้ความช่วยเหลือและให้คำแนะนำต่างๆ เป็นอย่างดีเสมอมา รวมทั้งท่านอาจารย์นายแพทย์ธรรณวัฐ วัฒนาเศรษฐ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมผู้ซึ่งให้ความกรุณา ในการอำนวยความสะดวกในการเก็บรวบรวมข้อมูล และให้คำชี้แนะต่างๆ เกี่ยวกับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ทางผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่านของวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ หลักสูตร วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต ที่อนุเคราะห์ความช่วยเหลือทั้งทางด้าน วิชาการและด้านอื่นๆ เป็นอย่างดีเสมอมา

กร โปธิ์ศรีสุข



## สารบัญ

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ณ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 ขอบเขตงานวิจัย.....	3
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
1.6 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	4
1.7 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	5
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (Non-Communicable Diseases, NCDs).....	6
2.2 กระดูก (Bone) สรีรวิทยา และ พยาธิวิทยาของกระดูก.....	9
2.3 ภาวะก่อนโรคเบาหวาน (Prediabetes) และ ระดับความหนาแน่นมวลกระดูก.....	16
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	22
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	25
3.1 รูปแบบงานวิจัย.....	25
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	25
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	27
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลและการวิเคราะห์ทางสถิติ.....	27

## สารบัญ (ต่อ)

4. ผลการวิจัย.....	29
4.1 ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	29
4.2 ระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ในกลุ่ม Prediabetes และ กลุ่มปกติ.....	34
4.3 วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Univariate and Multivariate Logistic regression.....	35
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	37
5.1 สรุปผลการวิจัยและการอภิปรายผลการวิจัย	37
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	43
บรรณานุกรม.....	44
ภาคผนวก.....	52
ก ตัวอย่างตารางบันทึกข้อมูล.....	53
ข ตัวอย่างภาพ DXA.....	55
ประวัติผู้เขียน.....	57

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1.1 ค่า T-score และการแปลผล.....	5
2.1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานโดยใช้ระดับพลาสมากลูโคสและ A1C.....	7
2.2 เกณฑ์การวินิจฉัยกระดูกบางและกระดูกพรุนตาม WHO.....	13
2.3 สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคกระดูกบางแบบทุติยภูมิ secondary osteoporosis .....	14
2.4 นิยามของ osteoporosis แบ่งตามระดับ BMD ตามเกณฑ์ WHO.....	15
2.5 การอักเสบฉับพลัน และ การอักเสบเรื้อรัง .....	17
3.2 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ตัวแปรและความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร.....	28
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	32
4.2 ข้อมูลช่วงอายุของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	33
4.3 ช่วงค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	33
4.4 จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยจำแนกตามระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) .....	34
ในกลุ่ม Prediabetes และ กลุ่มปกติ	
4.5 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด Lower BMD (BMD positive: Osteopenia or .....	39
Osteoporosis)	

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 กลไกการเกิดภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes).....	8
2.2 ส่วนประกอบต่างๆของกระดูก.....	10
2.3 โครงสร้างกระดูกในระดับต่างๆ.....	10
2.4 การทำงานระหว่างเซลล์ osteoblast osteocyte osteoclastและการควบคุมสมดุล.....	11
2.5 เครื่อง Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).....	15
2.6 การอักเสบ และ กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง.....	16
2.7 สาเหตุของการเกิดการอักเสบเรื้อรังและผลต่างๆที่ตามมาทางคลินิก.....	18
2.8 ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิด osteoporosis และ osteoporotic fractures.....	18
2.9 กลไกต่างที่นำไปสู่การเกิดโรคทางกระดูก สาเหตุมาจากภาวะเลือดเป็นกรด.....	20
3.1 แผนผังการดำเนินงานและการเก็บข้อมูล.....	26
4.1 กราฟแสดงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 2 กลุ่ม.....	30
4.2 กราฟแสดงจำนวนเพศของกลุ่มตัวอย่าง.....	30
4.3 แผนผังการดำเนินงานและการเก็บข้อมูล.....	31
4.4 กราฟแสดงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยเมื่อจำแนกตามความหนาแน่นมวลกระดูก.....	35

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases, NCDs) ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคถุงลมโป่งพอง โรคอ้วน และโรคมะเร็ง เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญที่มีผลกระทบอย่างกว้างขวาง ทั้งในระดับโลกและระดับประเทศ ปี 2559 มีผู้เสียชีวิต 41 ล้านคนจากโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง คิดเป็น 71% จากผู้เสียชีวิตทั่วโลก โดยเป็นโรคเบาหวาน 1.6 ล้านคน (4%) อีกทั้ง 77% จากการเสียชีวิตของโรคไม่ติดต่อเรื้อรังเกิดขึ้นในประเทศที่มีรายได้ปานกลางและต่ำ ซึ่งปัญหาดังกล่าวก่อให้เกิดความสูญเสียสุขภาพและส่งผลกระทบต่อการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมอย่างรุนแรง<sup>1-3</sup> สถานการณ์กลุ่มโรคไม่ติดต่อในประเทศไทยมีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกับสถานการณ์โลกและยังคงเป็นปัญหาสุขภาพอันดับหนึ่งของประเทศทั้งในแง่ของจำนวนผู้เสียชีวิตและภาระโรคโดยรวม จากรายงานสถานการณ์ปี 2564 พบว่า ความชุกของประชากรที่อายุ 15 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคเบาหวานมีการเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจาก 6.9% ในปีพ.ศ.2552 เพิ่มขึ้นเป็น 9.5% (เพิ่มขึ้นถึง 38%) ในปีพ.ศ.2563 คิดเป็นจำนวน 8.8 แสนคน (1ใน 9 ตัวชี้วัดตามเป้าหมายระดับโลก)<sup>4-5</sup> ซึ่งจะเห็นได้ว่าแนวโน้มประชากรที่เป็นกลุ่มเสี่ยงและป่วยด้วยโรคเบาหวาน ยังคงมีจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้เกิดความเสียหายต่อคุณภาพชีวิตและต้นทุนทางเศรษฐกิจอย่างรุนแรง

ภาวะโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) เป็นโรคที่พบบ่อยมากที่สุดเกี่ยวกับโรคทางระบบกระดูกในมนุษย์ และยังเป็นปัญหาหลักทางสาธารณสุขที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพประชากรทั่วโลกเนื่องจากกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง โรคกระดูกพรุนเกิดจากความไม่สมดุลในการสร้างมวลกระดูกและสลายกระดูกทำให้เกิดลักษณะของมวลกระดูก (Bone Mineral Density, BMD) น้อยลงและสูญเสียความแข็งแรงของกระดูก ที่สำคัญถือว่าเป็นโรคภัยเงียบ กล่าวคือ ไม่แสดงอาการจนกระทั่งเกิดภาวะกระดูกหักจากการหกล้มหรือการกระแทกเพียงเล็กน้อย ซึ่งมีความสำคัญต่อการเกิดปัญหาสุขภาพ ความเจ็บป่วย คุณภาพชีวิตตามมา หรือแม้กระทั่งการเสียชีวิต<sup>6</sup>

องค์การอนามัยโลกรายงานมีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน 200 ล้านคนทั่วโลก อีกทั้งยังพบว่า 1 ใน 10 ของผู้หญิงอายุ 60 ปีมีโรคกระดูกพรุน และเพิ่มขึ้นเป็น 1 ใน 3 ตามอายุที่เพิ่มขึ้นของผู้หญิงอายุ 90 ปีมีโรคกระดูกพรุน<sup>7,8</sup> การศึกษาในไทยพบว่าความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ร้อยละ 24.7 และ 4.6 (ที่กระดูกสันหลังส่วนเอว) และ ร้อยละ 19.3 และ 12.6 (ที่กระดูกคอสะโพก) เมื่อเปรียบเทียบกับปีพ.ศ. 2537 กับปีพ.ศ. 2544 พบว่าอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น คิดเป็น 7.45 ต่อประชากร 100,000 ราย และมีอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักในบุรุษและสตรีเท่ากับ 114 และ 289 ต่อประชากร 100,000 ราย ตามลำดับ ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างกว้างทุกระดับ<sup>9</sup>

ทั้งนี้ในหลายๆการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) และระดับ BMD ผลการศึกษาบางอย่างยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด มีทั้งการเพิ่มขึ้น ลดลง และไม่เปลี่ยนแปลงของระดับ BMD งานวิจัยของ Bo Liu et al ปี 2023 พบว่า BMD มีค่าเพิ่มขึ้นทั้งในกลุ่ม diabetes และกลุ่ม prediabetes<sup>10</sup> ซึ่งผลที่ได้ขัดแย้งกับข้อมูลเดิมที่ว่า โรคเบาหวานเป็นสาเหตุทุติยภูมิที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้ (prediabetes มีกลไกการเกิดโรคเหมือนกับโรคเบาหวาน)<sup>11</sup> งานวิจัยของ Chun-Ming Ma and Fu-Zai Yin ปี 2021 พบว่าภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) ที่มี impaired glucose tolerance (IGT) มี BMD ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่ของ areal BMD (aBMD) and bone mineral apparent density (BMAD)<sup>12</sup> และในปี 2010 ทำการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ ผู้ชายที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) โดยใช้วิธี oral glucose tolerance test (OGTT) พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับมวลกระดูก (BMD) โดยเปรียบเทียบค่า T-score กับผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่มีภาวะ glucose metabolism ปกติ<sup>13</sup>

อีกทั้งการศึกษาในไทยยังไม่มียานวิจัยใดที่แสดงให้เห็นถึงความรุนแรงในการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยเบาหวานและภาวะก่อนเบาหวาน มีเพียงหนึ่งงานวิจัยที่เป็นการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่2และกลุ่มปกติ โดยการใช้แบบประเมิน Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) เพื่อทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน แต่ไม่ได้เป็นการวัดระดับความหนาแน่นมวลกระดูกโดยตรงกับผู้ป่วย<sup>14</sup>

จากข้อจำกัดดังกล่าว จึงนำมาสู่การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในกลุ่มผู้รับบริการที่มาตรวจสุขภาพประจำปี และมีผลตรวจค่าระดับน้ำตาลสะสม (HemoglobinA1C:HbA1C) ร่วมกับการตรวจประเมินค่ามวลกระดูก (BMD) เพื่อศึกษาหาค่าความสัมพันธ์ของค่าดังกล่าว

## 1.2 คำถามการวิจัย

กลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) ที่วินิจฉัยโดยระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) มีความสัมพันธ์กับระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) ที่กระดูกปลายแขน (distal end radius) อย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 เพื่อศึกษาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของภาวะก่อนโรคเบาหวานกับระดับมวลกระดูกที่กระดูกปลายแขน (distal end radius) ในผู้ที่ได้รับการตรวจสุขภาพประจำปี ระหว่าง 1 กันยายน 2564 จนถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2565

1.3.2 เพื่อศึกษาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระดับของมวลกระดูกที่กระดูกปลายแขน (distal end radius) ทั้งในกลุ่มที่มีภาวะก่อนโรคเบาหวานและกลุ่มปกติ ที่ได้รับการตรวจสุขภาพประจำปี ระหว่าง 1 กันยายน 2564 จนถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2565

### 1.4 ขอบเขตของการวิจัย

1.4.1 ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ที่ได้เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปีที่แผนกตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลเกษมราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล ประเทศไทย

1.4.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ที่ได้เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปีและได้รับการตรวจวัดมวลกระดูกตำแหน่งกระดูกปลายแขน (distal end radius) ที่แผนกตรวจสุขภาพ ในกลุ่มที่มีอายุ 15 ปี ขึ้นไป ที่โรงพยาบาลเกษมราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล ประเทศไทย ระหว่าง 1 กันยายน 2564 จนถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2565

### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.5.1 ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของระดับมวลกระดูก ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะก่อนโรคเบาหวาน

1.5.2 ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของระดับความรุนแรงของภาวะกระดูกบางและพรุนกับระดับน้ำตาลสะสมในกลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน

1.5.3 ทำให้ทราบถึงปัจจัยสุขภาพพื้นฐานที่มีความสัมพันธ์ต่อระดับมวลกระดูกในกลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน

## 1.6 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.6.1 กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases, NCDs) หมายถึง กลุ่มโรคที่มีระยะเวลาการดำเนินโรคนานและเรื้อรัง ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อฉับพลัน ดังนั้นจึงไม่สามารถแพร่กระจายและติดต่อได้ ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงมาจากพฤติกรรม อาหาร และอื่นๆ โดยมีหลายประเภท ได้แก่ โรคหัวใจและเส้นเลือด โรคมะเร็ง โรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคความผิดปกติทางระบบประสาทเรื้อรัง โรคระบบข้อและกล้ามเนื้อ<sup>4,5</sup>

1.6.2 โรคเบาหวาน (diabetes mellitus, DM) คือ โรคที่มีความผิดปกติทางระบบเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคส (Glucose) ทำให้เกิดความผิดปกติในการควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือด โดยสามารถวินิจฉัยได้จากค่า HbA1C และ Fasting Plasma Glucose (FPG)<sup>15</sup> โดยแบ่งได้เป็น 3 ภาวะ

1.6.2.1. ปกติ (Normal) คือระดับ HbA1C น้อยกว่า 5.7% หรือ FPG น้อยกว่า 100 mg/dl

1.6.2.2. ภาวะก่อนเบาหวาน (Prediabetes) คือ ระดับ HbA1C 5.7-6.4% หรือ FPG 100-125 mg/dl

1.6.2.3 โรคเบาหวาน (Diabetes) คือ ระดับ HbA1C 6.5%ขึ้นไป หรือ FPG 126 mg/dl ขึ้นไปโดยในงานวิจัยนี้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากระดับ HbA1C เป็นหลัก

1.6.3 ความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density : BMD or Bone Density) เป็นการวัดปริมาณของแร่ธาตุ ซึ่งส่วนใหญ่คือ แคลเซียมและฟอสฟอรัส ที่สะสมอยู่ในกระดูก เพื่อดูคุณภาพและความแข็งแรงของกระดูก อีกทั้งยังใช้วินิจฉัยภาวะโรคกระดูกพรุน<sup>16</sup>

1.6.4 ภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน (Osteopenia and Osteoporosis) หมายถึง ภาวะที่ตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูก (Dual Energy X-ray Absorptiometry : DEXA Scan) เพื่อวัดความแข็งแรงของกระดูก โดยวัดได้จากบริเวณต่างๆของร่างกาย เช่น กระดูกปลายแขนเรเดียส กระดูกสันหลังระดับเอว กระดูกคอสะโพก และถูกคำนวณออกมาเป็นค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation : SD) ที่เรียกว่า T score (16) โดยค่า T score ที่อยู่ระหว่าง -1 และ -2.5 วินิจฉัย เป็นภาวะกระดูกบาง (Osteopenia) และ ค่า T score ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 วินิจฉัยเป็นโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) การแปลผลตามตาราง มีดังนี้<sup>8</sup>



ตารางที่ 1.1 ค่า T-score และการแปลผล<sup>8</sup>

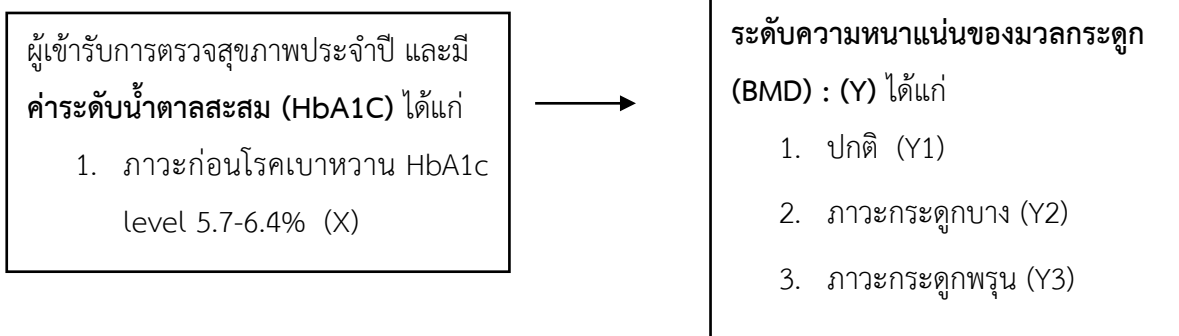
Classification	Bone Mineral Density	T Score
Normal	Within 1 SD of the mean level for a young adult reference population	T score at -1.0 and above
Low bone mass (Osteopenia)	Between 1 and 2.5 SD below that of the mean level for a young adult reference population	T score between -1.0 and -2.5
Osteoporosis	2.5 or more below that of the mean level for a young adult reference population	T score at or below -2.5
Severe or established osteoporosis	2.5 or more below that of the mean level for a young adult reference population with fractures	T score at or below -2.5 with one or more fractures

WHO: World Health Organization; BMD: bone mineral density; SD: standard deviation

1.7 กรอบแนวคิดการวิจัย

Occurrence relation

BMD =  $f$  (HbA1C level 5.7-6.4%)



## บทที่ 2

### แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาค้นคว้าและรวบรวมเอกสารต่างๆ รวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้มานำเสนอตามหัวข้อต่างๆ ดังนี้

- 2.1 กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (Non-Communicable Diseases, NCDs)
- 2.2 กระดูก สรีรวิทยา และ พยาธิวิทยาของกระดูก
- 2.3 ภาวะก่อนโรคเบาหวาน (Prediabetes) และ ความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD)
- 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะก่อนโรคเบาหวาน (Prediabetes) โรคเบาหวาน (DM) และความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD)

#### 2.1 กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases, NCDs)

กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases, NCDs) คือ ภาวะโรคเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นผลมาจากกระบวนการภาวะติดเชื้อ (ฉับพลัน) ดังนั้นจึงไม่สามารถติดต่อกัน โดยมักจะมีลักษณะต่างๆ ได้แก่ สาเหตุที่ซับซ้อนและหลากหลาย ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมามากมาย การดำเนินโรคนาน ทำให้ระบบต่างๆในร่างกายเสียสมดุลหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้ โดยมีปัจจัยเสี่ยงและพฤติกรรมต่างๆ ที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ทั้งปัจจัยเสี่ยงที่สามารถลด ละ และปรับปรุงแก้ไขได้ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา วิถีชีวิตการไม่มีกิจกรรมทางกาย รวมไปถึงอาหารที่ไม่ส่งผลดีต่อสุขภาพ ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถแก้ไขได้ ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ และ ประวัติครอบครัว ซึ่งปัญหาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังก่อให้เกิดความสูญเสียสุขภาพและส่งผลกระทบต่อการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมอย่างรุนแรงมากมายมหาศาล<sup>4-5</sup>

กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases, NCDs) แบ่งได้หลายประเภท ดังนี้

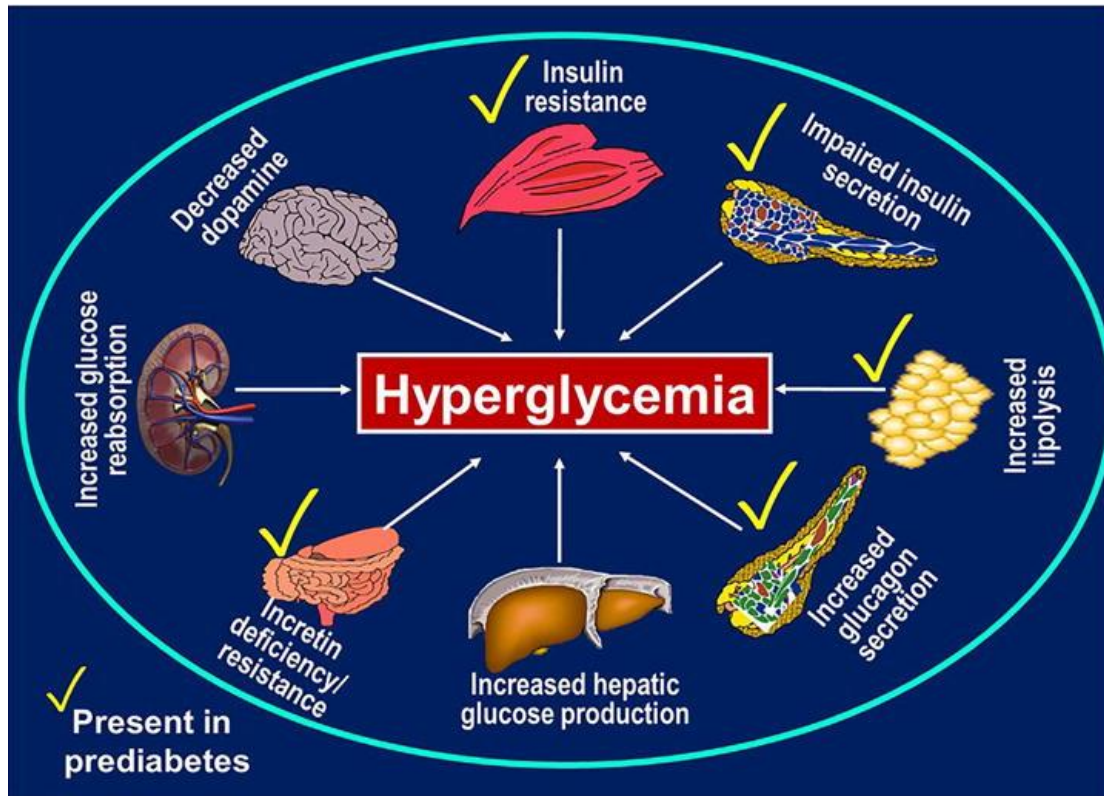
- (1) โรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ ได้แก่ โรคเส้นเลือดหัวใจ (Coronary heart disease) โรคเส้นเลือดสมอง (Stroke)
- (2) โรคมะเร็ง (Cancer)
- (3) โรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง (Chronic respiratory disease) ได้แก่ หอบหืด (Asthma) ภาวะลมโป่งพอง (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
- (4) โรคเบาหวาน (Diabetes)
- (5) โรคความผิดปกติทางสมองเรื้อรัง (Chronic neurologic disorders) ได้แก่ อัลไซเมอร์ (Alzheimer's) สมองเสื่อม (dementia)
- (6) โรคทางกระดูกและข้อ (Arthritis, Musculoskeletal diseases)
- (7) การบาดเจ็บโดยไม่พึงประสงค์ เช่น จากอุบัติเหตุทางรถยนต์

โดยในงานวิจัยนี้ จะกล่าวถึงเฉพาะโรคเบาหวาน (DM)

ตารางที่ 2.1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานโดยใช้ระดับพลาสมากลูโคสและ A1C15

<b>Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes</b>
FPG $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C $\geq$ 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; FPG, fasting plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; WHO, World Health Organization; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *In the absence of unequivocal hyperglycemia, diagnosis requires two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples.

2.1.2 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) กลไกการเกิดภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) มีพยาธิสรีรวิทยาเหมือนกับ T2DM โดยความผิดปกติของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด มีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงมาจากการเพิ่มขึ้นของภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และการสูญเสียการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน (loss of pancreatic  $\beta$ -cell function) ความผิดปกติของการทำงานและการหลั่ง insulin เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะ prediabetes ที่เรียกว่า impaired glucose tolerance (IGT) หลายๆการศึกษาและงานวิจัยทั้ง cross-sectional และ longitudinal มีหลักฐานยืนยันว่าปัจจัยหลายๆปัจจัยข้างต้นเป็นสาเหตุนำไปสู่ภาวะ prediabetes บางงานวิจัยพบว่า ในคนปกติที่พัฒนาไปสู่ภาวะ prediabetes และจากภาวะ prediabetes ไปสู่ T2DM ถูกกระตุ้นด้วยปัจจัยต่างๆและมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว การเพิ่มขึ้นของภาวะภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และการหลั่งอินซูลินลดลงจากเบต้าเซลล์ (beta-cell dysfunction) อีกทั้งการเปลี่ยนแปลงพัฒนา<sup>17</sup>



ภาพที่ 2.1 กลไกการเกิดภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes)<sup>17</sup>

ยิ่งไปกว่านั้นความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes) ยังมีปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของการสลายไขมัน (increased lipolysis) การลดระดับของฮอร์โมน glucagon-like peptide 1 (GLP-1) และความผิดปกติของการกีดการหลังกลูคากอน (glucagon) จากแอลฟาเซลล์ เพื่อลดระดับน้ำตาลหลังมื้ออาหารและจากรูปที่ 2.1 ความผิดปกติของการหลัง proinflammatory cytokines ทำให้เกิดการพัฒนาไปสู่ภาวะ prediabetes มาขึ้น เช่น การมี adiponectin ต่ำ มีโอกาสพัฒนาจากระดับน้ำตาลปกติไปสู่ prediabetes และในทำนองเดียวกัน จาก prediabetes ไปสู่ T2DM ได้มากขึ้น อีกทั้งการเพิ่มขึ้นของระดับ molecular markers เช่น intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) และ tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการพัฒนาไปสู่ภาวะ prediabetes และ T2DM เช่นกัน<sup>17</sup>

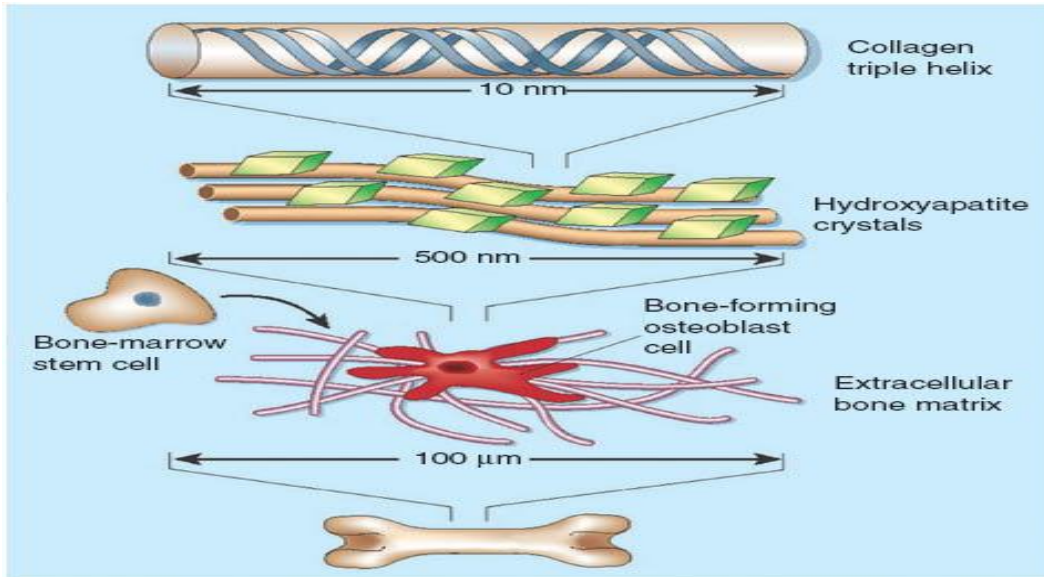
เมื่อไม่นานมานี้ หลายงานวิจัยเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiome) และความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางโรกระบบ cardiometabolic disorders เช่น โรคอ้วน (obesity) เบาหวาน (diabetes) ไขมันผิดปกติในเส้นเลือด (dyslipidemia) เป็นต้น ซึ่ง gut microbiome นั้นยังมีความสัมพันธ์กับภาวะ prediabetes เช่นกัน โดยพบว่าการรบกวนระบบสมดุลของ gut microbiome ทำให้เกิดภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้เกิดเป็นภาวะที่เรียกว่า gut dysbiosis ซึ่งภาวะนี้ยังมีส่วนสำคัญในการการพัฒนาของตัวโรคและภาวะแทรกซ้อนของ โรคอ้วน (obesity) เบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) โรกระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease: CVD) และ metabolic syndrome<sup>17</sup>

## 2.2 กระดูก (Bone) สรีรวิทยา และ พยาธิวิทยาของกระดูก

กระดูกคือ อวัยวะที่สำคัญของโครงร่างของร่างกาย เนื้อเยื่อกระดูกทำหน้าที่ในการพยุงและปกป้องระบบโครงร่างของร่างกาย อีกทั้งยังมีความสำคัญในแง่ของการควบคุมความสมดุลของเกลือแร่ในกระแสเลือด และเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบฮอร์โมนต่อมไร้ท่อของร่างกายอีกด้วย<sup>15</sup> เนื่องจากความสำคัญของงานวิจัยนี้มุ่งเน้นในการศึกษาระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) และความเป็นไปได้ในความสัมพันธ์และความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างภาวะกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (NCDs) และ ระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) ทางผู้วิจัยจึงมีการทบทวนเกี่ยวกับความรู้พื้นฐานทางสรีรวิทยาด้านกระดูกและพยาธิสรีรวิทยา ภาวะการเกิดโรคทางกระดูก

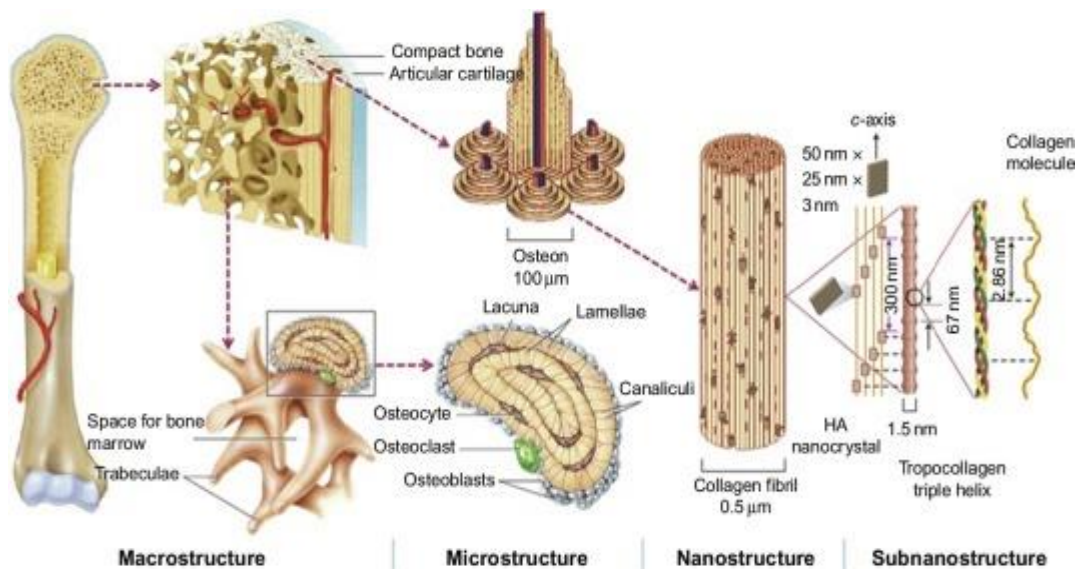
**2.2.1 สรีรวิทยาของกระดูก (Basic bone physiology)** เนื้อเยื่อกระดูกประกอบไปด้วยเซลล์พิเศษชนิดต่างๆที่อยู่ใน extracellular matrix 65% ประกอบไปด้วยสารอนินทรีย์แมทริกซ์ (inorganic matrix) ซึ่งทำให้กระดูกมีความแข็งแรง ในสารอนินทรีย์แมทริกซ์ (inorganic matrix) ส่วนใหญ่ประกอบไปด้วยแคลเซียมและฟอสเฟตที่เรียกว่า ไฮดรอกซีแอปพาไทต์ (hydroxyapatite)  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  ในขณะที่สารอินทรีย์แมทริกซ์ (organic matrix) ประกอบไปด้วย ร่างแหเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่1 (type 1 collagen fiber) ทำหน้าที่เป็นสาร ground substance<sup>18-20</sup> 80% ของเนื้อเยื่อกระดูกประกอบไปด้วยส่วนที่มีความแข็งแรงมีแคลเซียมมาเกาะ (calcified cortical) จึงเรียกส่วนนี้ว่า คอมแพ็คหรือเดนซ์ (compact/dense) โดยล้อมรอบช่องแมร์โรว์ (marrow space) ส่วนกระดูกคอมแพ็คนี้ให้โครงร่างและยังมีส่วนในการป้องกันของร่างกาย

นอกจากกลุ่มโรคไตแล้ว การกรองพลาสมายังมีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคอื่น ๆ อีกมากมาย โรคที่สำคัญ เช่น โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis) โรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) กลุ่มอาการกิลแลง-บาร์เร (Guillain-Barré syndrome) โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) เป็นต้น<sup>3</sup>



ภาพที่ 2.2 ส่วนประกอบต่างๆของกระดูก<sup>19</sup>

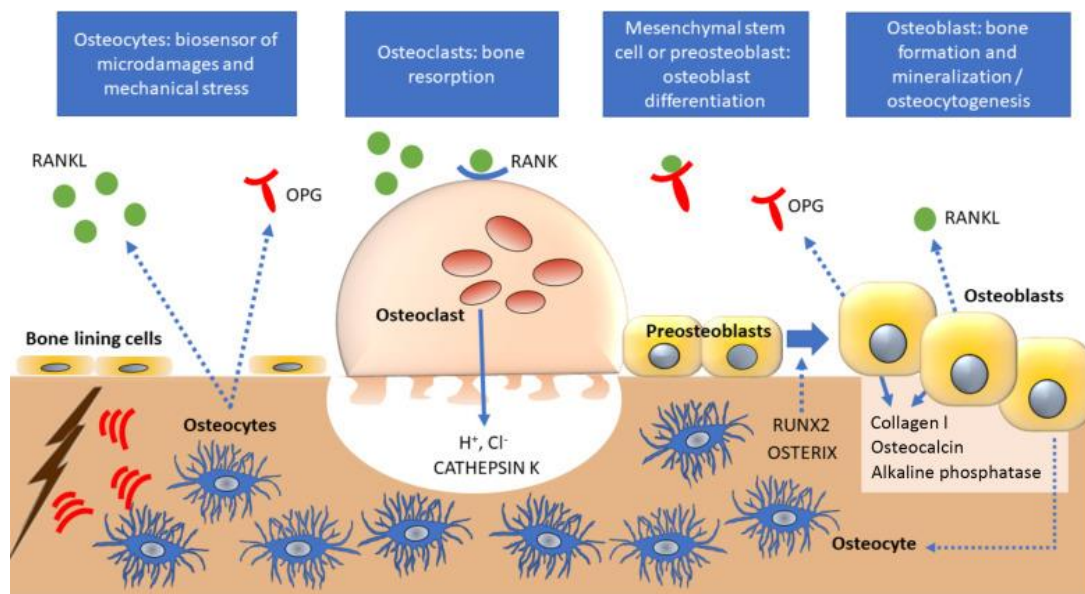
ส่วน 20% ที่เหลือคือส่วนที่ไม่มีแคลเซียมมาเกาะ มีลักษณะเป็นโครงสร้างร่างแหคล้ายรังผึ้ง เรียกว่า สฟองจี้ (spongy) กระดูกส่วนคอร์ติคอลยังมีชั้นเยื่อหุ้มกระดูก (periosteum) ด้านนอก และ (endosteum) ด้านใน



ภาพที่ 2.3 โครงสร้างกระดูกในระดับต่างๆ<sup>19</sup>

ชั้นเยื่อหุ้มกระดูก (periosteum) ประกอบไปด้วยแผ่นเนื้อเยื่อไฟบรัสคอนเนคทีฟ (fibrous connective tissue sheath) หุ้มอยู่ด้านนอกของชั้นคอร์ติคัล (cortical) ของกระดูก ยกเว้นแค่บริเวณที่มีข้อต่อ (joints) กระดูกส่วนปลายบริเวณข้อต่อยังถูกปกคลุมด้วยกระดูกอ่อน (cartilage) ซึ่งจะมีทั้งเครือข่ายเส้นเลือด เส้นประสาท เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และ เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ส่วนเอ็นโดออสเตียม(endosteum) เป็นโครงสร้างเยื่อที่คลุมผิวด้านในของชั้นคอร์ติคัล (cortical)

ในกระดูกที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้ว จะมีเซลล์อยู่ 3 ชนิด คือ ออสติโอ بلاสต์ (osteoblast) ออสติโคลาสต์ (osteoclast) และ ออสติโอไซต์ (osteocyte) ออสติโอ بلاสต์ (osteoblast) มีต้นกำเนิดมาจากมีเซนไคม์มอลสเต็มเซลล์ (mesenchymal stem cells) หรือ ออสติโอโปรเจนิเตอร์เซลล์ (osteoprogenitor cells) ของไขกระดูก (bone marrow) ออสติโอ بلاสต์ (osteoblast) เป็นเซลล์ที่มีหน้าที่สร้างกระดูก โดยทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์และออสติออยด์ (osteoid) คือ คอลลาเจนที่ผสมกับโปรตีนต่างๆ ซึ่งทำหน้าที่จับกับไฮดรอกซีแอปพาไทท์ (hydroxyapatite) และออสติโอ بلاสต์ (osteoblast)ยังทำหน้าที่สะสมแมทริกซ์ (bone matrix) และสร้างเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่1 (type 1 collagen fiber) อีกทั้งยังควบคุมการทำงานของออสติโคลาสต์ (osteoclast) โดยผ่านการควบคุมสมดุล (remodeling homeostasis)<sup>21-23</sup>



ภาพที่ 2.4 การทำงานระหว่างเซลล์ osteoblast osteocyte osteoclast และการควบคุมสมดุล<sup>23</sup>

ออสติโคลาสต์ (osteoclast) ทำหน้าที่สลายกระดูก โดยการหลั่งไฮโดรเจน (hydrogen ions) และ cathepsin K enzyme ซึ่งจะจับที่บริเวณโดยรอบของแมทริกซ์ (bone matrix) โดยการหลั่งกรดจะมีผลกับส่วนที่มีการสลายกระดูก โดยมีการละลายส่วนที่เป็นแร่ธาตุของแมทริกซ์ (bone matrix) และ cathepsin K enzyme จะย่อยสลายส่วนที่เป็นโปรตีนแมทริกซ์ (proteinaceous matrix) ออสติโอไซต์ (osteocyte) เป็นเซลล์ที่มีจำนวนมากที่สุด จะมีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงเมื่อเซลล์ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast) มีการเปลี่ยนแปลง โดยมีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast) เพื่อสร้างแมทริกซ์ (bone matrix) อีกทั้งยังมีการพัฒนาตัวเองเพื่อให้สร้างแมทริกซ์ (bone matrix) ด้วยตัวเองด้วย<sup>21-23</sup>

**2.2.2 ความหนาแน่นของกระดูก (Bone mineral density, BMD)** ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกบ่งบอกถึงสถานะสุขภาพของกระดูกในแต่ละบุคคลได้ มวลกระดูกเป็นการวัดความเข้มข้นปริมาตรจำเพาะของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในกระดูก เมื่อกล่าวถึงความแข็งแรง (Bone strength) ของกระดูกมักจะหมายถึง สองส่วนหลักใหญ่ๆ ได้แก่ 1.ความหนาแน่นของกระดูก (Bone density) 2. คุณภาพของกระดูก (Bone quality) ซึ่งคุณภาพของกระดูกมักจะหมายถึงในเชิงโครงสร้าง (architecture) การเปลี่ยนแปลงการสร้างและการสลาย การสะสมแร่ธาตุของกระดูก<sup>24</sup>

**2.2.3 พยาธิสรีรวิทยาของกระดูก (Bone pathophysiology)** หลักฐานทางวิทยาศาสตร์พบว่า มีความสัมพันธ์กันระหว่าง อายุที่เพิ่มมากขึ้น กับ ความชุกของการเกิดภาวะกระดูกบาง (Osteopenia) และภาวะกระดูกพรุน (Osteoporosis) ยิ่งไปกว่านั้นผู้หญิงที่มีภาวะหมดประจำเดือนยังมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นต่อการเกิดภาวะดังกล่าว และในการอธิบายความหนาแน่นของกระดูก ระบบ T and Z scoring จึงถูกนำมาใช้<sup>25</sup>

โดยที่ T-score บ่งบอกถึงระดับมวลกระดูกในแต่ละบุคคลเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่สุขภาพดีที่อายุ 30 ปี โดย T-score จะใช้ในเคสหญิงหมดประจำเดือนและชายอายุมากกว่า 50ปี T-score จะวัดออกมาเป็นส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ส่วน Z-score ใช้ในกรณีเปรียบเทียบกับอายุที่เท่ากัน (age-matched) ทั้งชายและหญิง โดยทั่วไป Z-score มักใช้กับ เด็ก วัยรุ่น ชายที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และหญิงก่อนหมดประจำเดือน (premenopausal women) โดย Z-score  $\leq -2SD$  คือภาวะที่ต่ำกว่าค่ามาตรฐานในช่วงอายุนั้นๆ ส่วน Z-score  $> -2SD$  คือ ภาวะที่เหมาะสมหรืออยู่ในช่วงที่มาตรฐานในช่วงอายุนั้น<sup>26-28</sup>

**2.2.3.1 ภาวะกระดูกบาง (Osteopenia)** กระดูกบางเป็นที่รู้จักกันดีว่าเป็นต้นเหตุของการเกิดภาวะกระดูกพรุน และมักจะถูกบรรยายเป็นรูปแบบไม่รุนแรงของภาวะกระดูกพรุน<sup>28</sup> วินิจฉัยโดยมีค่ามวลกระดูก BMD น้อยกว่าปกติ และมีค่า T-score อยู่ระหว่าง -1 และ -2.5<sup>8,29</sup> ถึงแม้ว่าจะมีปัจจัยหลายๆอย่างที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกบาง แต่ภาวะผู้สูงวัย การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนในวัยทองก็ยังคงเป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะกระดูกบางปฐมภูมิและกระดูกพรุน กิจกรรมประจำวันบางอย่างสามารถส่งผลต่อ



ระดับ BMD ได้ เช่น การใช้สารสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานาน ภาวะโรคเบาหวาน การรับประทานสารอาหารอย่างไม่เพียงพอ ได้แก่ รับประทานแคลเซียมต่ำและระดับวิตามินดีไม่เพียงพอ<sup>23</sup>

และยังรายงานว่าการออกแบบการออกกำลังกายเฉพาะบุคคลอาจช่วยชะลอหรือลดโอกาสการพัฒนาจากภาวะกระดูกบางไปเป็นภาวะกระดูกพรุนได้<sup>25,30-33</sup>

## ตารางที่ 2.2 เกณฑ์การวินิจฉัยกระดูกบางและกระดูกพรุนตาม WHO<sup>8</sup>

Diagnosis of osteoporosis based on the World Health Organization criteria.

Diagnosis	Findings
Normal	Bone density within normal limit, value more than or equal to $-1$ SD when compared to average bone mass of puberty woman ( $T\text{-score} \geq -1$ )
Osteopenia	Bone density within normal limit, value between $-1$ and $-2.5$ SD when compared to average bone mass of puberty woman ( $-2.5 < T\text{-score} < -1$ )
Osteoporosis	Bone density within normal limit, value equal to or less than $-2.5$ SD when compared to average bone mass of puberty woman ( $-2.5 < T\text{-score} < -1$ ) ( $T\text{-score} \leq -2.5$ )
Severe/established osteoporosis	Bone density within normal limit, value equal to or less than $-2.5$ SD when compared to average bone mass of puberty woman ( $T\text{-score} \leq -2.5$ ) and with fragility fracture

**2.2.3.2 โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis)** กระดูกพรุน เป็นโรคทางกระดูกที่สามารถเกิดขึ้นได้ทั่วร่างกาย โดยมีมวลกระดูกต่ำ (low bone mass) ร่วมกับความเสื่อมของกระดูกในระดับจุลภาค (microarchitecture deterioration)<sup>34</sup> ทำให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลงมีความเปราะบางและหักง่าย โดยวินิจฉัยได้จากระดับความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ลดลง และ BMD มีค่า T-score ต่ำกว่า  $-2.5$  เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของมวลกระดูกในวัยสาวที่มีมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass)

ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุนค่อยๆเพิ่มขึ้น จาก 1.4 เป็น 2.6 เท่า เมื่อค่า T-score ลดลงทีละ  $1SD$ <sup>8,28</sup> โดยโรคกระดูกพรุนมีความไม่สมดุลของการสร้างและการสลายของกระดูก ซึ่งส่งผลให้มวลกระดูกลดลงในที่สุดโรคกระดูกพรุนถูกจำแนกเป็นสองประเภท คือ ปฐมภูมิ (Primary) และทุติยภูมิ (secondary) โดยปฐมภูมิมักมีสาเหตุมาจากภาวะสูงอายุ (aging) และ วัยหมดประจำเดือน (menopause) ส่วนทุติยภูมิ มักมีสาเหตุมาจากอย่างอื่น เช่น ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ ฮอร์โมนไทรอยด์สูงผิดปกติ โรคเบาหวาน ระดับวิตามินดีต่ำ โรคเรื้อรังอื่น ตามตารางที่ 2.3<sup>11</sup>

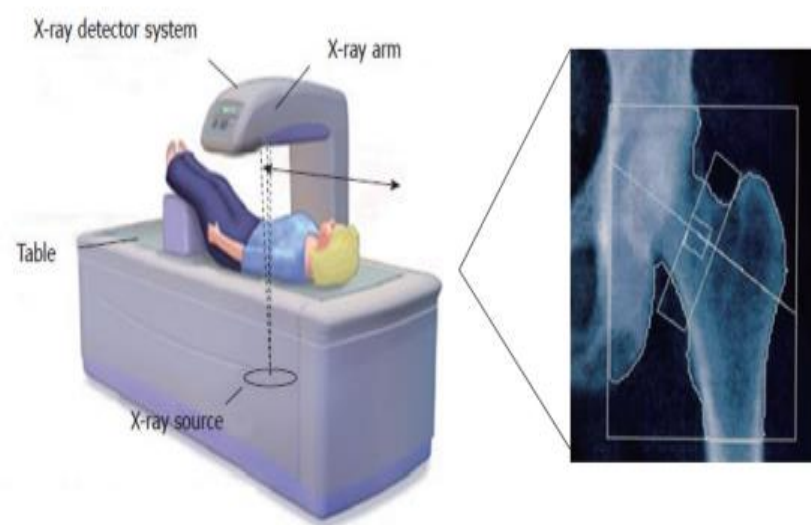
ตารางที่ 2.3 สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคกระดูกบางแบบทุติยภูมิ secondary osteoporosis<sup>11</sup>

Lifestyle changes	Genetic diseases	Endocrine disorders	Other
Vitamin D insufficiency	Cystic fibrosis	Central obesity	AIDS/HIV
High salt intake	Glycogen storage diseases	Cushing's syndrome	Amyloidosis
Smoking (active or passive)	Menkes steely hair syndrome	Diabetes mellitus (types 1 and 2)	Chronic obstructive lung disease
Alcohol abuse	Osteogenesis imperfecta	Hyperparathyroidism	Congestive heart failure
Immobilization	Riley-Day syndrome	Thyrotoxicosis	Chronic metabolic acidosis
Excessive thinness	Ehler Danlos	Hypogonadal states:	Depression
Frequent falling	Hemochromatosis	Androgen insensitivity	End-stage renal disease
Low calcium intake	Marfan syndrome	Athletic amenorrhea	Hypercalciuria
Inadequate physical activity	Parental history of hip fracture	Premature menopause (<40 years)	Post-transplant bone disease
Excess vitamin A	Gaucher's disease	Hyperprolactinemia	Idiopathic scoliosis
	Homocystinuria	Panhypopituitarism	Sarcoidosis
	Hypophosphatasia	Anorexia nervosa	Weight loss
	Porphyria	Turner's and Klinefelter's syndromes	
Gastrointestinal disorders	Hematological disorders	Neurological and musculoskeletal factors	Rheumatologic and autoimmune diseases
Celiac disease	Hemophilia	Epilepsy	Ankylosing spondylitis
Gastric bypass	Leukemia and lymphomas	Multiple sclerosis	Systemic lupus
Gastrointestinal surgery	Sickle cell disease	Muscular dystrophy	Rheumatoid arthritis
Malabsorption	Multiple myeloma	Parkinson's disease	Systemic lupus
Inflammatory bowel disease	Monoclonal gammopathies	Spinal cord injury	Other rheumatic and autoimmune diseases
Pancreatic disease	Systemic mastocytosis	Stroke	
Primary biliary cirrhosis	Thalassemia	Proximal myopathy	

Medications

Aluminum (in antacids), Anticoagulants (heparin), Anticonvulsants, Aromatase inhibitors, Barbiturates, Cancer chemotherapeutic drugs, Depo-medroxyprogesterone (premenopausal contraception), Glucocorticoids (≥5 mg/day prednisone or equivalent for ≥3 months), GnRH (gonadotropin-releasing hormone) agonists, Lithium Cyclosporine A, Tacrolimus, Methotrexate, Parental nutrition, Proton pump inhibitors Selective serotonin reuptake inhibitors, Tamoxifen® (premenopausal use) Thiazolidinediones, Thyroid hormones (in excess), warfarin  
AIDS/HIV: acquired immune deficiency syndrome/human immunodeficiency virus

**2.2.4 Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)** การตรวจประเมินระดับความหนาแน่นมวลกระดูก ตรวจโดยเครื่อง Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) มีข้อแนะนำให้ตรวจวัดที่บริเวณกระดูกสันหลังระดับเอว (lumbar spine) และข้อต่อสะโพก (hip) โดยเครื่อง axial dual energy X-ray absorptiometry (axial DXA) และการตรวจวัดบริเวณส่วนปลายของกระดูกปลายแขน (distal radius) (peripheral DXA) ในกรณีเคสที่มีภาวะอ้วนรุนแรง หรือ มีน้ำหนักมากกว่า 130 กิโลกรัม หรือ เคสไฮเปอร์พาราไทรอยด์ (hyperparathyroidism) เนื่องจากไม่สามารถตรวจและแปลผลได้จาก axial DXA เครื่อง DXA ใช้ระบบการอ่านผลเป็น ระบบ T and Z scoring<sup>11,28-29</sup>



ภาพที่ 2.5 เครื่อง Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)<sup>35</sup>

ตารางที่ 2.4 นิยามของ osteoporosis แบ่งตามระดับ BMD ตามเกณฑ์ WHO<sup>8,28</sup>

Classification	Bone Mineral Density	T Score
Normal	Within 1 SD of the mean level for a young adult reference population	T score at -1.0 and above
Low bone mass (Osteopenia)	Between 1 and 2.5 SD below that of the mean level for a young adult reference population	T score between -1.0 and -2.5
Osteoporosis	2.5 or more below that of the mean level for a young adult reference population	T score at or below -2.5
Severe or established osteoporosis	2.5 or more below that of the mean level for a young adult reference population with fractures	T score at or below -2.5 with one or more fractures

WHO: World Health Organization; BMD: bone mineral density; SD: standard deviation

2.2.5 ปัจจัยเสี่ยง (risk factors) ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุน<sup>36</sup>

2.2.5.1 ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (Major non-modifiable risk factors)

- (1) ผู้สูงอายุ (older age) อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป
- (2) เพศหญิง
- (3) เชื้อชาติ ผิวขาว และชาวเอเชีย
- (4) มีประวัติครอบครัว บิดา มารดา พี่สาว น้องสาว เป็นโรคกระดูกพรุน
- (5) มีภาวะประจำเดือนหมดก่อนอายุ 45 ปี (early menopause) รวมทั้งการผ่าตัด

รังไข่ทั้ง 2 ข้าง

- (6) มีประวัติหกล้มบ่อยๆ
- (7) มีประวัติกระดูกหักมาก่อน

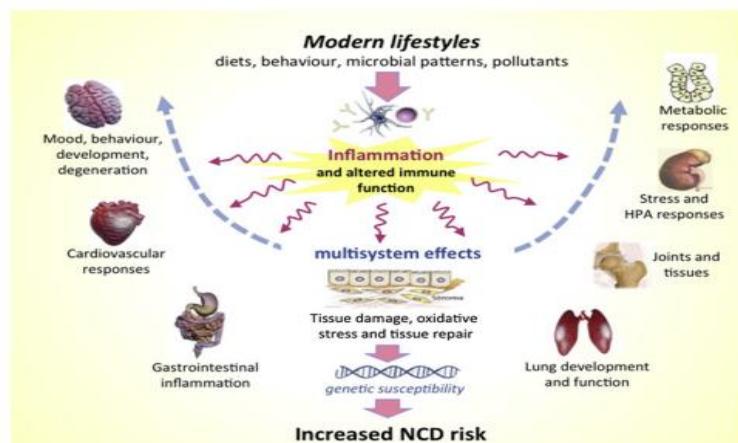
2.2.5.2 ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (Major modifiable risk factors)

- (1) ภาวะการได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ ได้แก่ แคลเซียม วิตามินดี
- (2) ภาวะที่ไม่ค่อยได้ใช้ร่างกาย (physical inactivity)
- (3) สูบบุหรี่
- (4) ดื่มสุรา
- (5) ดัชนีมวลกาย (BMI) < 19
- (6) มลภาวะทางอากาศ

2.3 ภาวะก่อนโรคเบาหวาน (Prediabetes) และ ระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD)

2.3.1 การอักเสบ (inflammation) และ กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (NCDs) การอักเสบ

(inflammation) คือ สาเหตุของโรคความเสื่อม (degenerative diseases) หลากๆโรค<sup>37</sup> รวมทั้งกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (NCDs) โดยเฉพาะการอักเสบแบบเป็นซ้ำและเรื้อรัง (chronic inflammation) จากการศึกษาวิจัยในช่วง 20ปี ที่ผ่านมา การค้นพบทางการแพทย์ที่สำคัญพบว่า ระบบภูมิคุ้มกัน (immune system)



ภาพที่ 2.6 การอักเสบ และ กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง<sup>40</sup>

การอักเสบ (inflammation) เป็นกระบวนการที่วิวัฒนาการมาโดยมีลักษณะการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และตอบสนองออกมาทางชีวภาพ ที่จะปกป้องระบบต่างๆของร่างกายจากแบคทีเรีย ไวรัส สารพิษ แลการติดเชื้อต่างๆ โดยการกำจัดสารและเชื้อก่อโรค และกระตุ้นให้เซลล์ต่างๆเกิดการซ่อมแซมและเข้าสู่ระยะหายากการอักเสบ ภาวะหนึ่งที่ร่างกายตอบสนองต่อการอักเสบ เพื่อลดการใช้พลังงาน รวมเรียกว่า “sickness behaviors” เช่น เหนื่อย เพลีย นอนไม่หลับ รับประทานอาหารได้ลดลง ความต้องการทางเพศลดลง เป็นต้น

ยังรวมไปถึงปฏิริยาการตอบสนองทางระบบเมตาบอลิซึม ได้แก่ ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น (increased blood pressure) การดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) และ ไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia)<sup>41-42</sup>

การอักเสบมี 2 ระยะ คือ

### 2.3.1.1. ระยะฉับพลัน (acute inflammation)

มักจะเกิดในช่วงระยะเวลสั้นๆ มักจะเกิดจาก PAMP (pathogen-associated molecular pattern) คือการติดเชื้อมากกว่า DAMP (damage-associated molecular pattern) คือ จาก การที่เซลล์มีความเครียด หรือ มีการบาดเจ็บ ผลกระทบเป็นรุนแรง (high grade) ไม่เกี่ยวข้องกับอายุ สามารถตรวจวัดตัวชี้วัดได้ เช่น IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP เป็นต้น

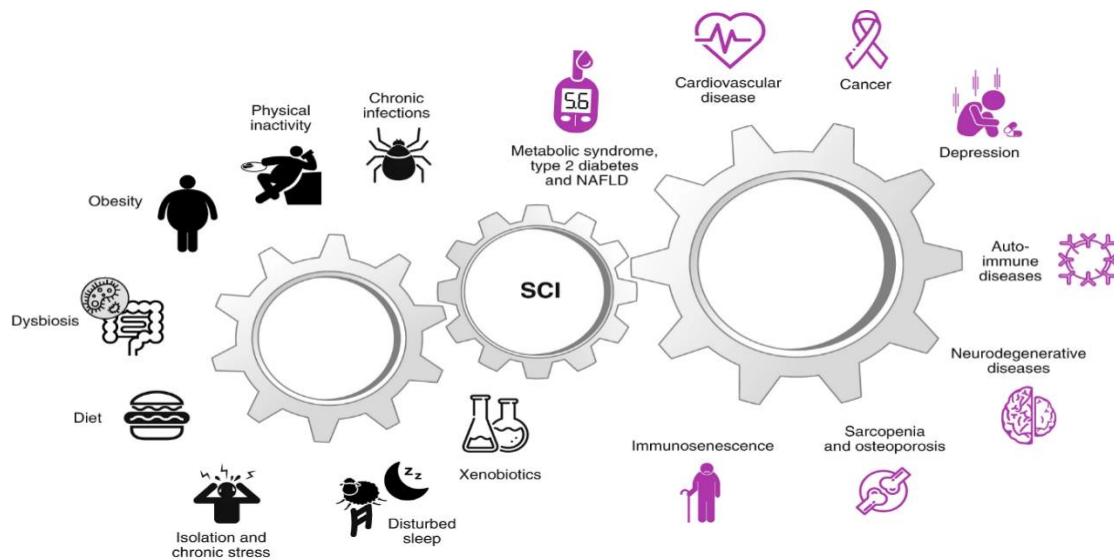
### 2.3.1.2 ระยะเรื้อรัง (Systemic chronic inflammation, SCI)

มักจะเกิดเป็นเวลานาน มักจะเกิดจาก DAMP (damage-associated molecular pattern) คือจาก ระบบเมตาบอลิซึมผิดปกติ เซลล์ได้รับความเสียหาย ส่งผลให้ไม่หายจากการอักเสบ แต่มีผลกระทบค่อนข้างต่ำ (low grade) เลยทำให้บางครั้งไม่ได้เน้นการแก้ไข โดยมักจะมีผลเสียหายต่อเซลล์และอวัยวะตามมา โดยมักจะเกี่ยวข้องกับอายุที่มากขึ้น ตามหลายๆงานวิจัย ที่ค้นพบว่า อายุที่มากขึ้นมักพบ cytokine chemokines acute phase protein ที่เกี่ยวข้องกับอาการอักเสบมีมากขึ้นในกระแสเลือด การเกิด oxidative stress พบได้บ่อยในภาวะที่มีการอักเสบเรื้อรัง<sup>43</sup>

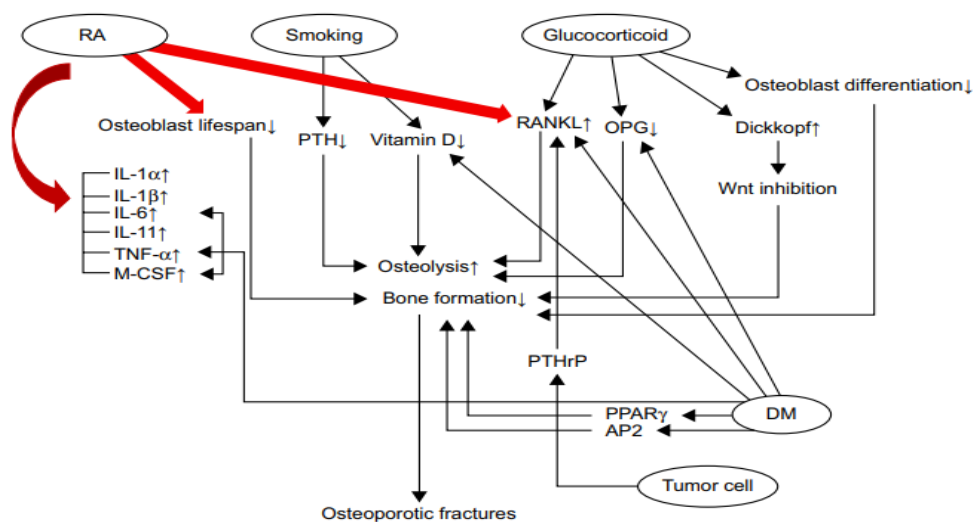
## ตารางที่ 2.5 การอักเสบฉับพลัน และ การอักเสบเรื้อรัง<sup>43</sup>

	Acute inflammation	Systemic chronic inflammation
Trigger	PAMPs (infection), DAMPs (cellular stress, trauma)	DAMPs ('exosome', metabolic dysfunction, tissue damage)
Duration	Short-term	Persistent, non-resolving
Magnitude	High-grade	Low-grade
Outcome(s)	Healing, trigger removal, tissue repair	Collateral damage
Age-related	No	Yes
Biomarkers	IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CRP	Silent—no canonical standard biomarkers

การอักเสบเรื้อรัง (SCI) จึงส่งผลเสียและเกิดความเสียหายต่อเซลล์ อวัยวะ และระบบต่างๆในร่างกายตามมาอย่างมากมาย ทำให้เกิดโรคเรื้อรัง โรคภูมิแพ้ตนเอง ตามมา อันได้แก่ เมตาบอลิกซินโดรม ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดผิดปกติ โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไตเรื้อรัง โรคซึมเศร้า มะเร็งชนิดต่าง โรคความเสื่อมทางสมอง และโรคกระดูกพรุน<sup>41-43</sup>



ภาพที่ 2.7 สาเหตุของการเกิดการอักเสบเรื้อรังและผลต่างๆที่ตามมาทางคลินิก<sup>44</sup>



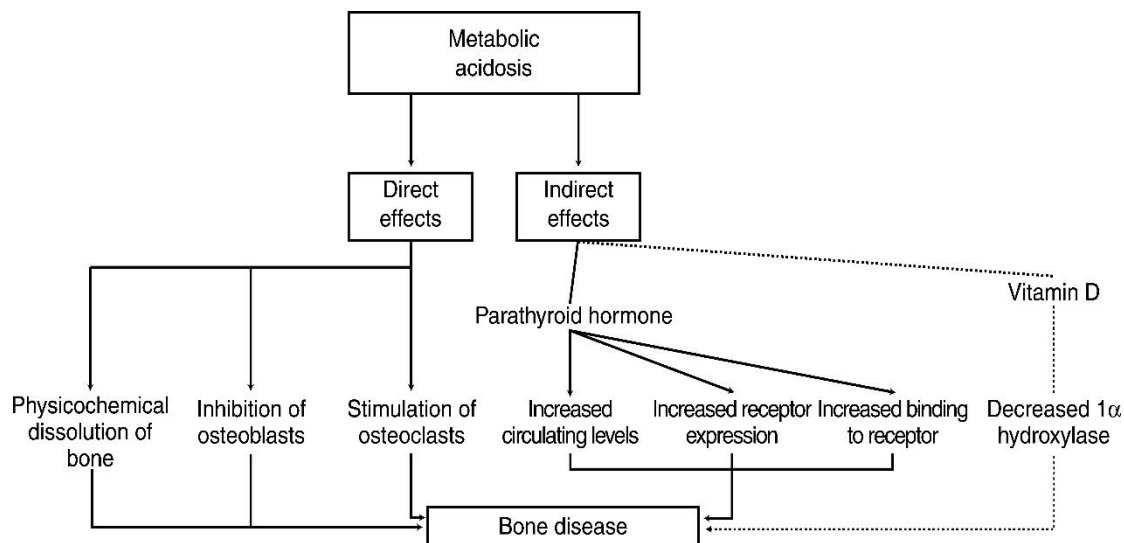
ภาพที่ 2.8 ปัจจัยเสี่ยงที่พบได้บ่อยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด osteoporosis และ osteoporotic fractures<sup>36</sup>

### 2.3.2 ภาวะก่อนโรคเบาหวาน (Prediabetes) โรคเบาหวาน (DM) และ ระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD)

ภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) คือ ภาวะที่มีการเกิดการไม่ทนต่อน้ำตาล (glucose intolerance) โดยสามารถพัฒนาจากคนที่ระดับน้ำตาลปกติ จนเกิดภาวะ prediabetes ในที่สุด โดยมีการค้นพบภาวะนี้ครั้งแรกในปี 1924 มีสาเหตุมาจากภาวะเลือดเป็นกรดจากแอมโมเนียมคลอไรด์ (ammonium chloride-induced metabolic acidosis) 50ปีถัดมา มีการค้นพบว่า แม้เพียงแค่ภาวะเลือดเป็นกรดเพียงเล็กน้อย (mild degree of metabolic acidosis) เป็นสาเหตุของการเกิดการลดลงของความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) และเกิดความบกพร่องของการทนต่อน้ำตาล (defect of glucose tolerance) ได้ในคนสุขภาพปกติ สาเหตุอื่นๆที่อาจนำไปสู่ภาวะเลือดเป็นกรดได้ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตท (lactate) ในคนปกติ การเพิ่มขึ้นของสารคีโตนบอดี (ketone bodies) ในผู้ป่วยเบาหวาน และโรคไตเสื่อมเรื้อรัง (chronic kidney disease-related metabolic acidosis) เหตุต่างๆข้างต้นล้วนสามารถพัฒนาไปสู่การเกิดภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ในที่สุด<sup>45</sup>

การศึกษาแบบ observational studies เมื่อไม่นานมานี้ ได้มีการยืนยันในแง่ของความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าข้อมูลทางคลินิกและห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกถึงอาหารแสดงของภาวะ metabolic acidosis ได้แก่ ระดับไบคาร์บอเนตในเลือด (serum bicarbonate) ต่ำ ค่าแอนไอออนแกป กว้าง (high serum anion gap) ระดับซิเตรทในปัสสาวะต่ำ (hypocitraturia) ค่าพีเอชในปัสสาวะต่ำ (low urine pH) มีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) อีกทั้งในการสำรวจวิเคราะห์ข้อมูลจาก National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) แบบ cross-sectional ของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 1999–2000 และ 2001–2002 ยังพบว่า Lower bicarbonate และ higher anion gaps มีความสัมพันธ์กันอย่างเป็นอิสระกับภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance)

ในการศึกษา cross-sectional วิเคราะห์ในคนปกติ ประเมินภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) โดยใช้คะแนน homeostasis model assessment (HOMA-IR) พบว่า มีความสัมพันธ์กันแบบเชิงลบ (negatively correlated) กับระดับซิเตรทในปัสสาวะ (urine citrate) โดยในคนที่มีความ HOMA-IR สูงๆ จะมีค่า urine citrate ต่ำกว่าคนที่มีความ HOMA-IR ต่ำๆ อีกทั้งยังพบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผัน (inverse relationship) ระหว่างค่า pH ของการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และระดับความรุนแรงของ insulin resistance ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี และยังพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวาน (diabetes) และ การไม่ทนต่อน้ำตาล (glucose intolerance) สูงขึ้นในกลุ่มอาสาสมัครที่มีความ pH ของปัสสาวะต่ำ<sup>46</sup>



ภาพที่ 2.9 กลไกต่างที่นำไปสู่การเกิดโรคทางกระดูก (bone disease) สาเหตุมาจากภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)<sup>46</sup>

การศึกษาทางระบาดวิทยายังพบว่า มีความสัมพันธ์กันระหว่างภาวะ metabolic acidosis กับ ความดันโลหิตสูง (systemic hypertension) ซึ่งความดันโลหิตสูงนี้เป็นส่วนหนึ่งของภาวะเมแทบอลิกซินโดรม (metabolic syndrome) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) การเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจาก NHANES ในปี 1999–2000 และ 2001–2002 พบว่า ผู้เข้าร่วมที่มี highest anion gap จะมีความดัน systolic blood pressure (SBP) มากกว่าคนที่มีความ lowest anion gap ทั้งนี้ยังพบว่า ระดับ Plasma bicarbonate มีความสัมพันธ์แบบผกผัน (inversely related) กับระดับความดันโลหิต โดยที่ผู้เข้าร่วมที่มีระดับ bicarbonate สูงๆ จะมียกระดับ SBP ที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่มีระดับ bicarbonate ต่ำๆ<sup>46</sup>

หลายๆการศึกษายังค้นพบอีกว่าภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ยังเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation)<sup>3</sup> ซึ่งการอักเสบเรื้อรังนี้มีการผลิตสารอักเสบ (inflammatory cytokine) ต่างๆมากมาย ได้แก่ tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ผลิตโดย peritoneal macrophages และมีการเพาะเชื้อในสภาวะแวดล้อมที่เป็นกรด ซึ่งเป็นการชี้แจงถึงความสัมพันธ์ของกระบวนการอักเสบและภาวะ metabolic acidosis และมีการศึกษาวิเคราะห์เพิ่มเติมในแง่ของความสัมพันธ์นี้พบว่า ค่าบ่งชี้การอักเสบ ได้แก่ serum C-reactive protein (CRP) และ interleukin-6 (IL-6) มีค่าสูงมากขึ้นในคนที่ภาวะ metabolic acidosis และอีกหลายๆการศึกษายังพบว่าการเพิ่มขึ้นของค่า pH ในตัวกลางเพาะเลี้ยงเชื้อ (cell culture medium) จาก 7.23 เป็น 7.7 ผลที่ได้คือ มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการสร้างโปรตีน (protein synthesis) เป็นที่น่าสนใจว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ pH (pH >7.4) เป็นการกระตุ้นการสร้างโปรตีนโดยกล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle) จึงเป็นไปได้ที่ว่า การทำให้ร่างกายมีค่า pH ที่เพิ่มขึ้นเพื่อให้เกิดกระบวนการเผาผลาญแบบสร้าง (anabolism) อย่างสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น<sup>46</sup>



ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ส่งผลเสียหลายอย่างต่อกระดูก โดยเกิดการ physicochemical dissolution และกระบวนการทางเซลล์ (cell-mediated bone resorption) ของกระดูก ผ่านกลไกการทำงานของเซลล์ต่างๆ ดังนี้ การยับยั้งการทำงานของเซลล์ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast) และกระตุ้นการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) กลไกต่างๆเหล่านี้ยังส่งผลให้เกิดการสูญเสีย แคลเซียม (calcium) และ ฟอสฟอรัส (phosphorus) ออกจากกระดูก โดยที่ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) กระตุ้นเซลล์ osteoblasts ให้มีการหลั่งสารพอสตาแกลนดิน (prostaglandins) (ในภาวะปกติของสมดุลการหมุนเวียนและผลัดเปลี่ยนกระดูก (bone turnover) มีการเกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลาในอัตราที่เหมาะสมและสมดุลระหว่างเซลล์ osteoblast และ osteoclast ดังนั้น เซลล์ osteoblasts จึงมีการสร้างสารกลุ่มกลูโคติคอยด์ (glucocorticoids) เพื่อออกมายับยั้งการทำงานของ prostaglandins)

ยิ่งไปกว่านั้นภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ยังมีความเกี่ยวข้องกับการลดลงของปริมาณสาร bicarbonate ในกระดูกอีกด้วย ในการศึกษาพบว่า การให้ bicarbonate เสริมมีประโยชน์ในเคสหญิงวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal women) ช่วยลดระดับการสูญเสีย calcium และ phosphorus ไปในปัสสาวะได้ และยังเพิ่มระดับออสติโอแคลซิน (osteocalcin) และยังได้มีการแนะนำว่าภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ที่ไม่ได้รับการรักษาและแก้ไขอาจส่งผลเสียต่อกระดูกทั้งในแง่ของโครงสร้างและสรีรวิทยาของกระดูก<sup>46</sup>

ความหนาแน่นมวลกระดูก (Bone Mineral Density : BMD) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (T1DM) มีการรายงานในหลายๆงานวิจัย พบว่า BMD ใน T1DM ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม(ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน) ในทุกๆช่วงอายุ โดยที่การลดลงของ BMD ยิ่งแย่งลงมากขึ้นหากผู้ป่วยมีระยะเวลาของการเป็นโรค (duration) ที่ยาวนาน, การควบคุมระดับน้ำตาลไม่ดี, เป็นโรคเบาหวานตั้งแต่อายุน้อยๆ (early onset) และมีการใช้อินซูลิน (insulin) ในขนาดสูง ยิ่งไปกว่านั้นผู้ป่วย T1DM ที่มีภาวะแทรกซ้อนทางเส้นเลือดขนาดเล็ก (microvascular complications) ยังมี BMD ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางเส้นเลือดขนาดเล็ก จึงควรมีการแนะนำให้มีการทำ (bone vascularization) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการเกิดโรคทางกระดูกจากกลไกข้างต้น ในเด็กและวัยรุ่นที่เป็น T1DM จะมีบริเวณภาพตัดขวางของกระดูกที่น้อยกว่าและความเปราะบางที่มากกว่าของกระดูก ถึงแม้ว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้การสร้างกระดูก (bone formation markers) นั่นอาจเป็นเพราะว่ามีความบกพร่องหรือผิดปกติของเซลล์ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast activity) ในช่วงระหว่างของการเจริญเติบโต และคล้ายกับว่า peak bone mass ที่ไม่เพียงพอสำหรับการเจริญเติบโตของกระดูกโครงร่าง อันเนื่องมาจากการมี IGF-1 ในระดับต่ำและ catabolic effects จากการที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ในช่วง critical growth period

ดังนั้นผู้ป่วยที่มี onset ของโรคเบาหวานก่อนอายุ 10 ปี จะมีค่าเฉลี่ยของส่วนสูงที่น้อยกว่าค่าเฉลี่ยของ onset ในผู้ใหญ่ และส่วนสูงในผู้ใหญ่จะมีความสัมพันธ์แบบผกผัน (inversely correlated) กับการควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือด นอกจากนี้กระบวนการเปลี่ยนแปลงของวิตามินดี (vitamin D) และแคลเซียม เมตาบอลิซึมยังส่งผลต่อการลดลงของ BMD ในผู้ป่วย T1DM อีกด้วย อย่างไรก็ตามการลดลงของ

BMD อาจจะไม่ใช่งปัจจัยหลักเพียงอย่างเดียวที่ส่งผลต่อการเพิ่มโอกาสการเกิดกระดูกหัก เพราะงานวิจัยเมื่อนานมานี้ให้ข้อแนะนำว่า BMD ไม่ได้ลดลงไปตามกาลเวลาเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม(ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน)<sup>47</sup>

## 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะก่อนโรคเบาหวาน (Prediabetes) โรคเบาหวาน (DM) และมวลกระดูก (BMD)

2.4.1 The association of diabetes status and bone mineral density among US adults: evidence from NHANES 2005–2018 <sup>10</sup> งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่าง diabetes status และ BMD โดยรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูล National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ทั้งหมด 5 รอบ 2005-2006, 2007-2008, 2009-2010, 2013-2014 และ 2017-2018 โดยใช้สถิติ linear regression model เพื่อหาความสัมพันธ์ และทำการวิเคราะห์ subgroup โดย อายุ เพศ และเชื้อชาติ มีผู้เข้าร่วมการวิจัย 9661 ราย อายุ 40 ปีขึ้นไปที่มีข้อมูลครบถ้วน 944 รายได้รับการวินิจฉัย prediabetes และ 2043 รายเป็น diabetes ผลการศึกษาพบว่าค่า BMD at hip, femoral neck and lumbar spine มีแนวโน้มสูงขึ้นทั้งในกลุ่ม prediabetes และ diabetes เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ และเมื่อทำการวิเคราะห์ subgroup พบว่ากลุ่ม white race, age over 50 and women เหล่านี้มีแนวโน้มเช่นเดียวกันกับผลข้างต้น

2.4.2 The Relationship Between Prediabetes and Bone Mass in Adolescents: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey From 2005 to 2010<sup>12</sup> งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระหว่าง impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), และ bone mineral density (BMD) โดยรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูล National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ในวัยรุ่นอายุ 12-19 ปี ที่มีภาวะ IFG และ IGT เก็บรวบรวมทั้งหมด 3 รอบ 2005-2006, 2007-2008 และ 2009-2010 หลังจากควบคุมปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ และดัชนีมวลกาย พบว่า มีเพียงแค่ IGT ที่มีผลในการลดลงของ BMD อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) ที่ตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ femoral neck, total femur and spine ทั้งในแง่ของ arealBMD and bone mineral apparent density (BMAD) แต่ไม่มีนัยสำคัญกับ IFP ( $P > 0.05$ )

2.4.3 Bone mineral density in prediabetic men<sup>13</sup> การศึกษานี้เป็นการวัด BMD จากการตรวจ quantitative ultrasound (QUS) ในผู้ชายอายุ 40-70 ปี จำนวน 802 คน Korea Rural Genomic Cohort Study (in Geumsan County) แบ่งเป็นกลุ่ม prediabetes (ใช้วิธี oral glucose tolerance test; OGTT) เปรียบเทียบกับกลุ่มปกติ 124 คนเป็นเบาหวานถูกคัดออก ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ย BMD ระหว่าง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่า BMD มีความสัมพันธ์แบบผกผัน (inverse association) กับอายุ และมีความสัมพันธ์กันในเชิงบวก (positive correlation) กับ BMI, Total Cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, and HbA1c

2.4.4 Prediabetes and insulin resistance are associated with lower trabecular bone score (TBS): cross-sectional results from the Study of Women's Health Across the Nation TBS Study<sup>48</sup> งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในกลุ่ม prediabetes เปรียบเทียบกับกลุ่มปกติ (ข้อมูลเดิมที่ว่า diabetes มีความสัมพันธ์กับ trabecular bone score (TBS) ต่ำ และการเกิดกระดูกหัก) จึงทำการศึกษาเพื่อเทียบเคียงในผู้หญิงอายุ 42-52 ปี โดยการเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลแบบ cross-sectional จากการศึกษา Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) TBS Study ผลการศึกษาพบว่า ผู้หญิงที่มีภาวะ high diabetes (FPG 110-125 mg/dL) มีค่า TBS ต่ำกว่า 0.21SD เมื่อเทียบกับกลุ่ม normoglycemia (FPG < 100 mg/dL) ( $p < 0.00001$ ) และ low diabetes (FPG 100-109 mg/dL) ไม่มีความสัมพันธ์กับ low TBS และในกลุ่มที่มีภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) สูงจะมีค่า TBS ต่ำ (HOMA-IR  $\geq 1.62$ , HOMA-IR ที่เพิ่มขึ้น 2 เท่าจะสัมพันธ์กับการลดลงของ TBS 0.11 SD) ( $p = 0.0001$ )

2.4.5 Is diabetes mellitus a risk factor for low bone density: a systematic review and meta-analysis, 2021<sup>49</sup> งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis โดยรวบรวมงานที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 14 งานวิจัยที่เข้าได้กับเกณฑ์ มีรูปแบบงานวิจัยที่เป็นทั้ง cohort, case control และ cross sectional study โดยมีการเก็บรวบรวมงานวิจัยจนถึงเดือนมกราคม ปี 2563 โดยแต่ละงานวิจัยจะได้รับการประเมินคุณภาพของรูปแบบงานวิจัยโดย Newcastle-Ottawa Scale (NOS) จากงานวิจัยทั้งหมด 14 งาน มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 24,340 คน 4,599 เป็นเบาหวาน และ 19,741 คนไม่เป็นเบาหวาน คะแนนโดยรวม NOS มีค่ามากกว่า 6 มีผลโดยรวม ดังนี้

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ low bone density ในผู้ป่วยกลุ่มโรคเบาหวาน มีเป็น 1.2 เท่า (overall odds ratio (OR) = 1.2, [95% confidence interval (CI) 0.80–1.79,  $P = 0.30$ ]) ซึ่งไม่มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ และ ในกลุ่มเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) ก็ไม่พบความสัมพันธ์กับ ภาวะ low bone density (OR = 0.69 [0.11, 4.55],  $P = 0.70$ ) (ไม่มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ) และเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ subgroup analysis พบว่า ไม่ว่าจะเพศชายหรือเพศหญิง ทั้งประเทศที่พัฒนาแล้วหรือด้อยพัฒนาก็ตาม ในช่วงหลังปี พศ.2558 (NOS >7) การศึกษาในกลุ่ม T2DM ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับภาวะ low bone density เลย (all  $P$  values > 0.05) ยกเว้นในกลุ่ม T1DM ซึ่งพบว่ามี ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ low bone density (OR = 3.83 [1.64, 8.96],  $P = 0.002$ ) และในการศึกษา ก่อนปี 2558 T1DM (OR = 1.76 [1.06, 2.92],  $P = 0.03$ ) และในงานวิจัยที่คะแนน (NOS <7) พบว่า (OR = 2.27 [1.50, 3.43],  $P = 0.0001$ ) ( $I^2 = 93\%$ ,  $P < 0.00001$ ) จากค่า I-square 93% ถือว่าเป็น high heterogeneity มีความหลากหลายของงานวิจัยสูง และจาก Funnel plot พบว่า มี publication bias ต่ำ และ no significant asymmetry

2.4.6 Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies, 2012<sup>50</sup> งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis โดยรวบรวมงานที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 15 งานวิจัยที่เข้าได้กับเกณฑ์ โดยเลือกเฉพาะงานที่ศึกษาเบาหวานชนิดที่ 2 มีรูปแบบงานวิจัยที่เป็นทั้ง case control และ cross sectional study โดยมีการเก็บรวบรวมงานวิจัยจนถึงเดือนพฤษภาคม ปี 2553 โดยแต่ละงานวิจัยจะได้รับการประเมินคุณภาพของรูปแบบงานวิจัยโดย MOOSE group guideline จากงานวิจัยทั้งหมด 15 งาน มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 22,576 คน 3,437 เป็นเบาหวาน และ 19,139 คนไม่เป็นเบาหวาน ผลการศึกษาพบว่า ระดับ BMD ในกลุ่มเบาหวานมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า pooled mean differences เท่ากับ 0.04 (95% CI: 0.02, 0.05) ที่ตำแหน่ง femoral neck, 0.06 (95% CI: 0.04, 0.08) ที่ตำแหน่ง hip และ 0.06 (95% CI: 0.04, 0.07) ที่ตำแหน่ง spine

แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มเบาหวานและกลุ่มควบคุมที่ตำแหน่ง forearm -0.003 (95% CI: -0.02, 0.02) และจะเห็นว่าไม่ว่าที่ตำแหน่งใด จากค่า I-square จะมีค่าเกิน 50% ซึ่งถือว่าเป็น high heterogeneity มีความหลากหลายของงานวิจัยสูง โดยน่าจะมาจากความแตกต่างใน study design และ คำนิยาม diabetes และเมื่อทำการ subgroup analysis โดยเพศ พบว่าไม่แตกต่างทั้งในเพศหญิงและเพศชายในทุกๆตำแหน่ง ผลจากการทำ meta-regression on BMD โดยพิจารณาจาก เพศ, อายุ, BMI และระดับ HbA1C ในกลุ่ม diabetes พบว่า เพศหญิงสัมพันธ์กับ lower BMD อย่างมีนัยสำคัญ, อายุมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับระดับ BMD, ระดับ higher BMI สัมพันธ์กับ higher BMD, ระดับ higher HbA1c สัมพันธ์กับ higher BMD

## บทที่ 3

### ระเบียบวิธีวิจัย

#### 3.1 รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ Etiognostic research ประเภท Exploratory model เชิงวิเคราะห์ (Analytic Study) แบบย้อนหลัง 1 ปี (Retrospective case control study)

#### 3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### 3.2.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการวิจัย (Population)

ผู้ที่ได้เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปีที่แผนกตรวจสุขภาพ ที่โรงพยาบาลเกษมราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล ประเทศไทย

##### 3.2.1 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย (Sample)

ผู้ที่ได้เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปี และได้รับการตรวจวัดระดับความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่งกระดูกปลายแขน (distal end radius) ที่แผนกตรวจสุขภาพโรงพยาบาลเกษมราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล ประเทศไทย ระหว่าง 1 กันยายน 2564 จนถึง 31 สิงหาคม 2565 โดยทบทวนข้อมูลจากระบบของโรงพยาบาล โดยใช้ระบบ PACS (Picture Archive Communication System) และ HIS (Hospital Information System)

##### 3.2.2 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

โดยคัดเลือกตามหลักเกณฑ์ ดังนี้

##### 3.2.3 เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion Criteria)

###### 3.2.3.1 อายุ 15 ขึ้นไป

##### 3.2.4 เกณฑ์การคัดออก (Exclusion Criteria)

3.2.4.1 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดผิดปกติ โรคไตเรื้อรัง โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อนแล้ว

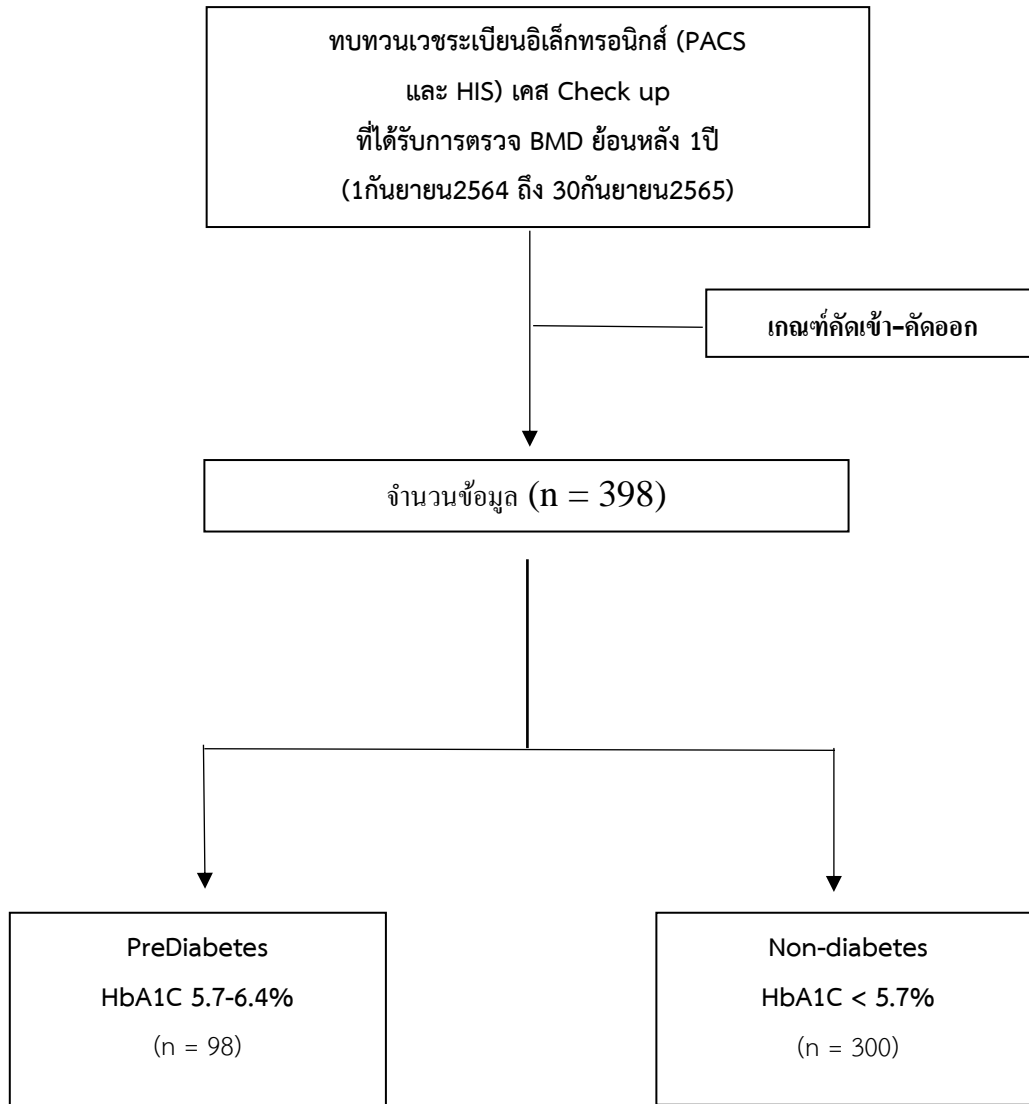
###### 3.2.4.2 โรคประจำตัวทางกระดูก

3.2.4.2 มีประวัติการใช้ยาสเตียรอยด์ต่อเนื่อง อย่างน้อย 6 เดือน

3.2.4.2 มีประวัติการผ่าตัดหรือมีภาวะผิดปกติ บริเวณที่มีการตรวจมวลกระดูกข้อมือ

3.2.4.3 เคสที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งหรือสงสัยภาวะมะเร็ง

3.2.4.4 เคสที่มีประวัติการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงรักษา



ภาพที่ 3.1 แผนผังการดำเนินงานและการเก็บข้อมูล

ดำเนินการยื่นเรื่องและได้รับการอนุมัติและผ่านการพิจารณาจาก Institutional Review Board (IRB) แบบ exemption ก่อนการเก็บและบันทึกข้อมูล จากคณะกรรมการด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

### 3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

งานวิจัยทบทวนข้อมูลจากระบบของโรงพยาบาล ที่โรงพยาบาลเกษมราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล ประเทศไทย ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2564 จนถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2565 ประกอบด้วย

3.3.1 ระบบ PACS (Picture Archive Communication System) เพื่อสืบค้นการตรวจประเมินระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ตรวจโดยเครื่อง Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ที่ตำแหน่งกระดูกปลายแขน (distal end radius) เนื่องจากเป็น health checkup setting จึงง่ายต่อการตรวจและการเตรียมตัวของผู้ป่วย

3.3.2 ระบบ HIS (Hospital Information System) เพื่อสืบค้นข้อมูลและประวัติโรคประจำตัวที่ได้รับ การวินิจฉัยโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (NCDs) ตาม ICD-10 criteria

3.3.3 ข้อมูลส่วนบุคคล ได้แก่ อายุ เพศ

3.3.4 ข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

3.3.4.1 น้ำหนัก

3.3.4.2 ส่วนสูง

3.3.4.3 ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)

3.3.4.4 ค่าระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) โดยที่ภาวะก่อนโรคเบาหวาน (Prediabetes) คือ ระดับ HbA1C 5.7-6.4% และ ปกติคือ ระดับ HbA1C น้อยกว่า 5.7%<sup>15</sup>

3.3.4.5 ค่าระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) ที่ตำแหน่งกระดูกปลายแขน (distal end radius)

3.3.5 แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย (ภาคผนวก ก)

3.3.6 โปรแกรมสำเร็จรูปการวิเคราะห์ทางสถิติ

### 3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยลงบันทึกข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 และวิเคราะห์ข้อมูลตามหลักสถิติ ดังนี้

3.4.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย (Mean) และ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation : SD) ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรที่มีการกระจายแบบปกติ เช่น อายุ เพศ

3.4.2 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ค่ามัธยฐาน (Median) และ ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ ( Interquartile Range : IQR) ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรที่มีการกระจายแบบไม่ปกติ เช่น ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)

3.4.3 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) ใช้เพื่อการทดสอบสมมติฐาน

3.4.3.1 การทดสอบการกระจายของข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous data) โดยใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov test เพื่อทดสอบว่าทั้งสองกลุ่มที่มีการแจกแจงแบบปกติ (Normal distribution) หรือไม่

3.4.3.2 สถิติเชิงอ้างอิงความสัมพันธ์ ได้แก่ Pearson Chi-square test และ Independent T Test ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปร เช่น อายุ เพศ ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ระหว่างกลุ่มปกติ และ กลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน

3.4.3.3 สถิติเชิงอ้างอิงความสัมพันธ์ ได้แก่ Pearson Chi-square test เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัย ที่ส่งผลต่อระดับมวลกระดูก ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)

3.4.3.4 สถิติเชิงอ้างอิงความสัมพันธ์ ได้แก่ Pearson Chi-square test เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของ เกล็ดที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes) กับ ระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD)

3.4.3.5 การวิเคราะห์สมการถดถอยโลจิสติก (Logistic regression analysis) เพื่อหาค่าแอดัมต่อ (Odd Ratio : OR) และค่าความเชื่อมั่น 95% (95% Confidence Interval) ในความสัมพันธ์ระหว่าง เกล็ดที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะก่อนเบาหวาน (prediabetes) กับ ระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD)

**ตาราง 3.2** สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ตัวแปรและความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร

ตัวแปรและความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร	สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์
อายุ	Mean and Standard deviation (SD)
เพศ	Ratio
ดัชนีมวลกาย (BMI)	Median and interquartile range (IQR)
ความแตกต่างระหว่างช่วงค่า BMD กับ prediabetes	Pearson Chi-square test
OR และ 95%CI ของความสัมพันธ์ระหว่างช่วงค่า BMD กับ Prediabetes	Logistic Regression model



## บทที่ 4 ผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบแบบย้อนหลัง (Retrospective case control study) เป็นระยะเวลา 1 ปี มีข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด 517 คน ที่ได้เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปี ที่แผนกตรวจสุขภาพโรงพยาบาลเกษมราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล ประเทศไทย และทำการตรวจวินิจฉัยวัดความหนาแน่นของมวลกระดูกที่กระดูกปลายแขนตรงข้อมือ ด้วยเครื่อง Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) โดยผู้วิจัยทำการทบทวนข้อมูลจากระบบของโรงพยาบาลโดยใช้ระบบ PACS (Picture Archive Communication System) และ HIS (Hospital Information System) ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2564 จนถึง 31 สิงหาคม 2565 119 รายถูกคัดออกจากการวิจัยตามเกณฑ์ ได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวาน 42 คน โรคความดันโลหิตสูง 21 คน โรคไขมันในเลือดผิดปกติ 16 คนโรคเบาหวานร่วมกับความดันโลหิตสูง 22 คน โรคเบาหวานร่วมกับความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดผิดปกติ 11 คน โรคทางระบบกระดูก 2 คน มีประวัติการผ่าตัดกระดูก 5 คน ได้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก จำนวน 398 คน โดยแบ่งข้อมูลเป็น 2 กลุ่ม คือ 1. กลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) จำนวน 98 คน และ 2. กลุ่มปกติ (non-diabetes) จำนวน 300 คน ตามผังการดำเนินงานภาพที่ 4.1

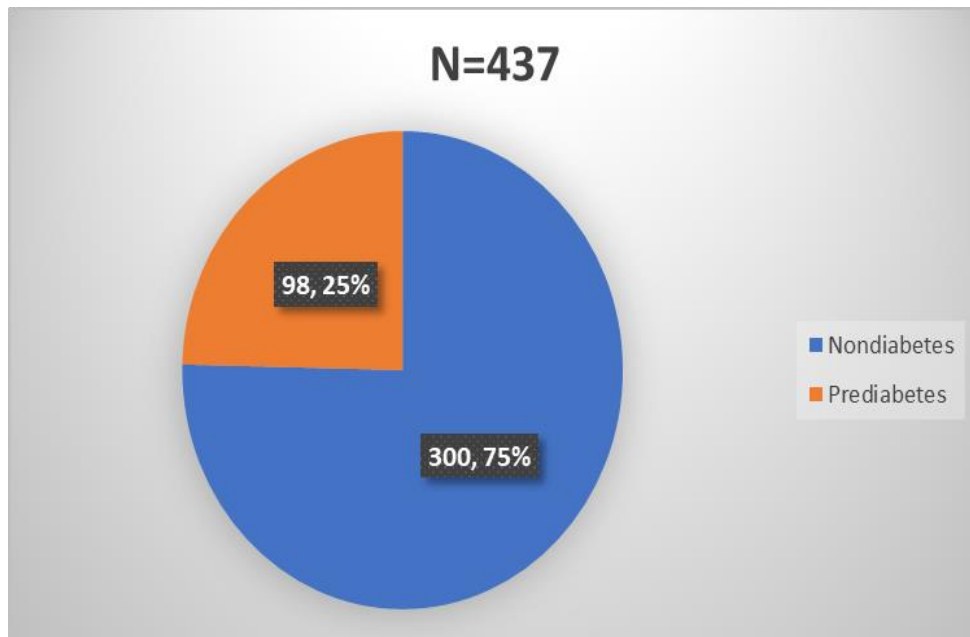
ซึ่งผู้วิจัยได้ดำเนินการเก็บข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล และนำเสนอข้อมูลผลการวิจัย ดังนี้

### 4.1 ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

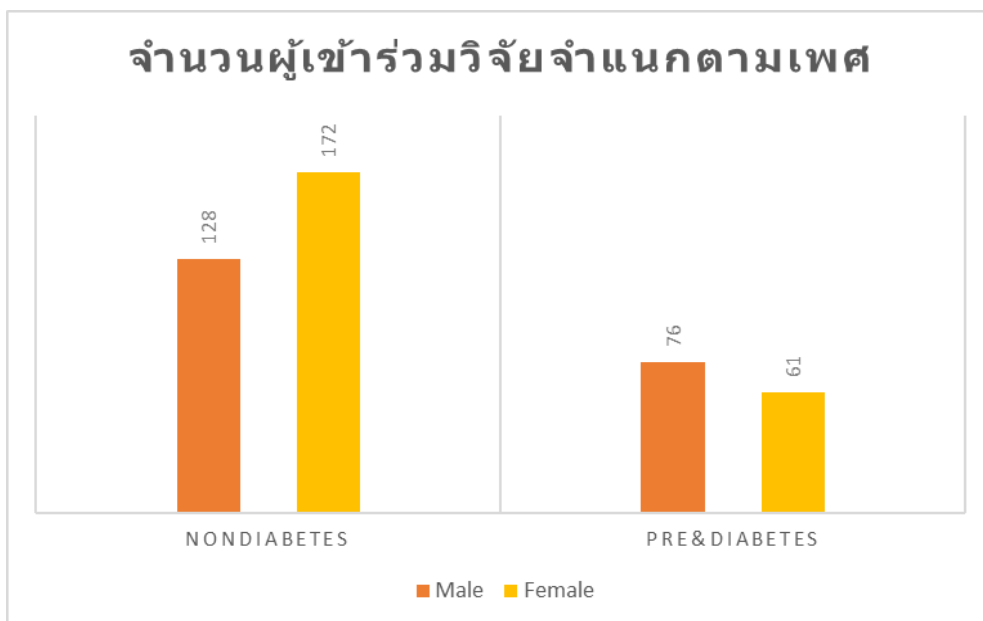
จากกลุ่มตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์และมีข้อมูลครบถ้วนจำนวน 398 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ 1. กลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) จำนวน 98 คน และ 2. กลุ่มปกติ (non-diabetes) จำนวน 300 คน ดังแสดงในภาพที่ 4.1 มีเพศชาย 183 คน (46%) และเพศหญิง 215 คน (54%) โดยเมื่อแจกแจงตามกลุ่มพบว่า กลุ่ม prediabetes มีเพศหญิง 43 คน (43.9%) และเพศชาย 55 คน (56.1%) ส่วนในกลุ่มปกติ มีเพศหญิง 172 คน (57.3%) และเพศชาย 128 คน (42.7%) ดังแสดงในตารางที่ 4.1 และภาพที่ 4.2

อายุเฉลี่ยรวม 47.43 ปี อายุเฉลี่ยในกลุ่ม prediabetes (57.8 ปี) มากกว่ากลุ่มปกติ (44.04 ปี) โดยเมื่อแบ่งอายุเป็นช่วงๆ พบว่าช่วงอายุในกลุ่ม prediabetes ที่มีจำนวนเคสมากที่สุดคือช่วงอายุ 61-70 ปี (48%) และตามมาด้วยช่วงอายุ <50 ปี (32.7%) ในขณะที่ในกลุ่มปกติ ที่มีจำนวนเคสมากที่สุดคือช่วงอายุ <50 ปี (67.3) และ ช่วงอายุ 51-60 ปี (32.3%)

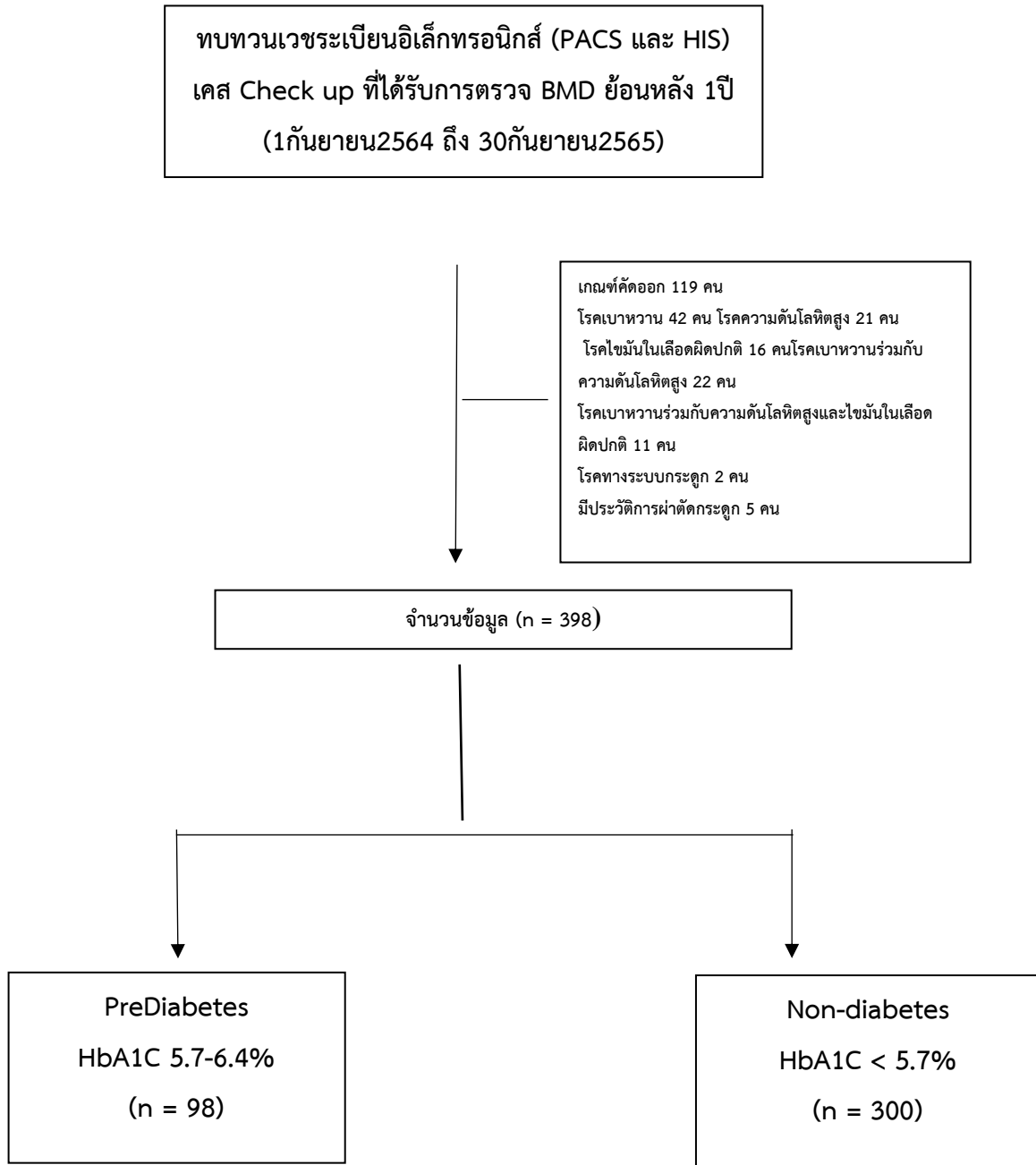
ดัชนีมวลกายในกลุ่ม prediabetes มีค่าเฉลี่ย 26.1 kg/m<sup>2</sup> (S.D. = 4.12) และจำนวนตัวอย่างมากที่สุดมีดัชนีมวลกาย 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> จำนวน 38 คน (40%) และในกลุ่มปกติมีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.54 kg/m<sup>2</sup> (S.D. = 4.93) โดยจำนวนตัวอย่างมากที่สุดมีดัชนีมวลกาย 18.5-22.9 kg/m<sup>2</sup> จำนวน 117 คน (42.2%)



ภาพที่ 4.1 กราฟแสดงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 2 กลุ่ม



ภาพที่ 4.2 กราฟแสดงจำนวนเพศของกลุ่มตัวอย่าง



ภาพที่ 4.3 แผนผังการดำเนินงานและการเก็บข้อมูล

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c), Total Cholesterol (TC), Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), Triglyceride (TG) และ High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) พบว่าระดับ HbA1c เฉลี่ย ในกลุ่ม prediabetes (5.93%) มีค่าสูงกว่ากลุ่มปกติ (5.16%) และในกลุ่ม prediabetes มีระดับค่าไขมัน TC, LDL-C, TG (218.08, 141.08, 175.66 mg/dL) สูงกว่าในกลุ่มปกติ (207.8, 128.9, 111.55 mg/dL) ตามลำดับ แต่ค่าระดับไขมัน HDL-C ในกลุ่ม prediabetes มีค่าเฉลี่ย (57.97 mg/dL) ต่ำกว่ากลุ่มปกติ (64.59 mg/dL)

**ตารางที่ 4.1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

	Total (n=398)	Prediabetes (n=98)	Normal (n=300)	p-value
อายุ (ปี), mean ± SD.	47.43 ± 12.14	57.8 ± 12.8	44.04 ± 9.78	<0.001*
เพศ, n (%)				
ชาย	183 (46%)	55 (56.1%)	128 (42.7%)	0.020*
หญิง	215 (54%)	43 (43.9%)	172 (57.3%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD.	24.93 ± 4.78	26.1 ± 4.12	24.54 ± 4.93	0.006*
HbA1c, mean ± SD.	5.35 ± 0.44	5.93 ± 0.21	5.16 ± 0.31	<0.001*
TC (mg/dl), mean ± SD.	210.33 ± 46.22	218.08 ± 55.57	207.8 ± 42.53	0.096
LDL-C (mg/dl), mean ± SD.	131.91 ± 36.16	141.08 ± 43.32	128.9 ± 33.01	0.012*
TG (mg/dl), mean ± SD.	127.34 ± 105.3	175.66 ± 174.55	111.55 ± 61.83	0.001*
HDL-C (mg/dl), mean ± SD.	62.96 ± 12.87	57.97 ± 10.76	64.59 ± 13.1	<0.001*

ตารางที่ 4.2 ช่วงอายุของผู้เข้าร่วมวิจัย

อายุ (ปี), mean $\pm$ SD.	Total (n=398)	Prediabetes (n=98)	Normal (n=300)	p-value
<50 ปี	234 (58.8%)	32 (32.7%)	202 (67.3%)	<0.001*
51-60 ปี	108 (27.1%)	11 (11.3%)	97 (32.3%)	
61-70 ปี	48 (12.1%)	47 (48%)	1 (0.4%)	
$\geq$ 71 ปี	8 (2%)	8 (8.2%)	0 (0%)	

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลช่วงค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ของผู้เข้าร่วมวิจัย

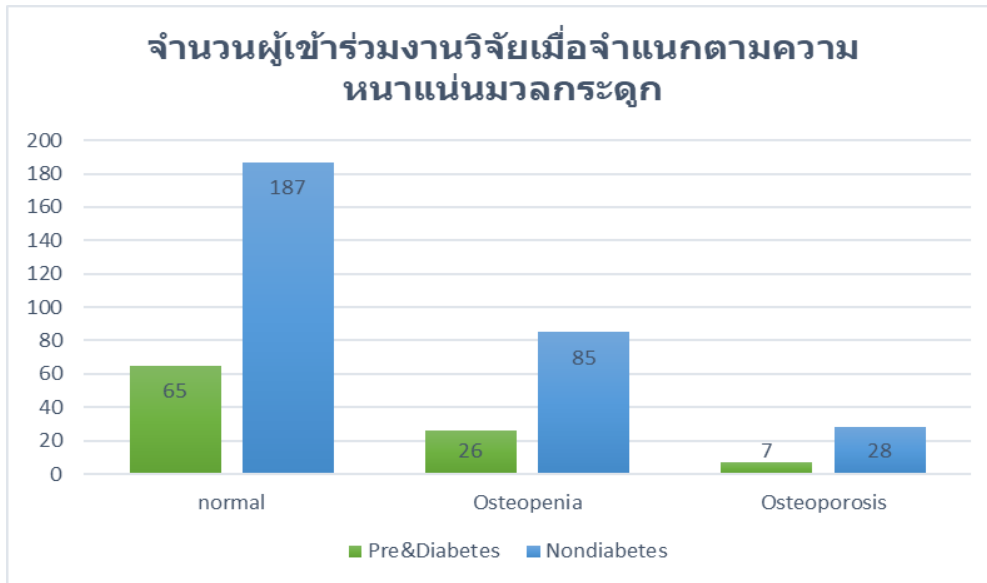
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD.	Total (n=398)	Pre-DM (n =98)	Normal (n = 300)	p-value
<18.5	8 (2.2%)	1 (1.1%)	7 (2.5%)	0.003*
18.5-22.9	139 (37.4%)	22 (23.2%)	117 (42.2%)	
23-24.9	68 (18.3%)	16 (16.8%)	52 (18.8%)	
25-29.9	106 (28.5%)	38 (40%)	68 (24.5%)	
>30	51 (13.7%)	18 (18.9%)	33 (11.9%)	

#### 4.2 ระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ในกลุ่ม Prediabetes และ กลุ่มปกติ

เมื่อจำแนกผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่มคือ prediabetes และ ปกติแล้ว ได้มีการแจกแจงผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 3 กลุ่มตามระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ได้แก่ กลุ่มปกติ มีค่า T score  $\geq -1$  โดยค่า T score ที่อยู่ระหว่าง -1 ถึง -2.5 วินิจฉัย เป็นภาวะกระดูกบาง (Osteopenia) และ ค่า T score ที่  $\leq -2.5$  วินิจฉัย เป็น โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) พบว่า 252 คน (63.3%) มีค่า BMD ปกติ และ อีก 146 คน (36.7%) มีค่า BMD ต่ำกว่าปกติ มี osteopenia 111 คน (27.9%) และ osteoporosis 35 คน (8.8%) โดยที่ในกลุ่ม prediabetes มีผู้เข้าร่วมที่ BMD ปกติ 65 คน (66.3%) มีภาวะ osteopenia 26 คน (26.5%) และ ภาวะ osteoporosis 7 คน (7.1%) ในขณะที่กลุ่มปกติมีจำนวนคนที่มี BMD ผิดปกติ 113 คน (37.6%) มากกว่า กลุ่ม prediabetes 33 คน (33.6) ตามตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยจำแนกตามระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ในกลุ่ม Prediabetes และ กลุ่มปกติ

Bone Mineral Density (BMD)	Total (n=398)	Prediabetes (n =98)	Normal (n = 300)	p-value
Normal	252 (63.3%)	65 (66.3%)	187 (62.3%)	0.713
Osteopenia	111 (27.9%)	26 (26.5%)	85 (28.3%)	
Osteoporosis	35 (8.8%)	7 (7.1%)	28 (9.3%)	



ภาพที่ 4.4 กราฟแสดงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยเมื่อจำแนกตามความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD)

#### 4.3 ความสัมพันธ์ของปัจจัย ได้แก่ อายุ เพศ ค่า BMI ค่าไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด ที่ส่งผลต่อระดับ BMD วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Univariate and Multivariate Logistic regression

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการมีภาวะ Lower BMD (osteopenia and osteoporosis) พบว่า

##### 4.3.1 การวิเคราะห์โดยใช้ Univariate Logistic Regression

หากวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ อายุ เพศ ค่า BMI ค่าไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด ที่ละตัวแปรพบว่า มีเพียงแค่อายุ ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด lower BMD อย่างมีนัยสำคัญ มีความสัมพันธ์เป็นปัจจัยเสี่ยง ( risk factor) มี Odd ratio = 1.02, 95%CI = 1-1.04 ( P-value = 0.019) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี มีความเสี่ยง 1.02 เท่าต่อการเกิด lower BMD และ เมื่อพิจารณาที่ปัจจัยของการมี prediabetes status พบว่า การมี prediabetes status มีความสัมพันธ์เป็นปัจจัยป้องกัน (protective factor) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า Odd ratio = 0.84, 95%CI = 0.52-1.36 ( P-value = 0.477) ดังแสดงในตารางที่ 4.5

#### 4.3.1 การวิเคราะห์โดยใช้ Multivariate Logistic Regression

เมื่อควบคุมปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ ค่า BMI ค่าไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด แล้วพิจารณาแค่ปัจจัย prediabetes status พบว่า prediabetes status มีความสัมพันธ์กับการเกิด lower BMD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( P-value = 0.015) โดยเป็นปัจจัยป้องกัน (protective factor) มีค่า Odd ratio = 0.47, 95%CI = 0.26-0.87 (การมี prediabetes status ช่วยป้องกันการเกิด lower BMD 0.47 เท่า) ในทำนองเดียวกันเมื่อควบคุมทุกๆปัจจัยแล้ว พบว่า อายุ มีความสัมพันธ์กับการเกิด lower BMD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.001) โดยเป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factor) มีค่า Odd ratio = 1.04, 95%CI = 1.01-1.06 ดังแสดงในตารางที่ 4.5

**ตารางที่ 4.5** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด Lower BMD (BMD positive: Osteopenia or Osteoporosis)

	Univariate		Multivariate	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
อายุ (ปี)	1.02 (1, 1.04)	0.019*	1.04 (1.01, 1.058)	0.001*
เพศ, ชาย	1.35 (0.9, 2.03)	0.152	1.47 (0.92, 2.357)	0.112
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD.	1 (0.96, 1.05)	0.918	0.99 (0.95, 1.047)	0.856
TC (mg/dl), mean ± SD.	1 (0.99, 1.01)	0.549	0.99 (0.988, 1.01)	0.789
LDL-C (mg/dl), mean ± SD.	1 (0.99, 1.01)	0.689	0.99 (0.99, 1.012)	0.876
TG (mg/dl), mean ± SD.	1 (1, 1.01)	0.723	1 (0.99, 1.003)	0.75
HDL-C (mg/dl), mean ± SD.	1 (0.98, 1.01)	0.673	1.01 (0.98, 1.028)	0.715
Prediabetes status	0.84 (0.52, 1.36)	0.477	0.47 (0.26, 0.867)	0.015*



## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัยการวิจัย

##### 5.1.1 ข้อมูลและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบแบบย้อนหลัง (Retrospective case control study) เป็นระยะเวลา 1 ปี มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 517 ราย ที่ได้เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปี ที่แผนกตรวจสุขภาพโรงพยาบาลเกษมราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล ประเทศไทย และทำการตรวจวินิจฉัยวัดความหนาแน่นของมวลกระดูกด้วยเครื่อง Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) โดยผู้วิจัยทำการทบทวนข้อมูลจากระบบของโรงพยาบาลโดยใช้ระบบ PACS (Picture Archive Communication System) และ HIS (Hospital Information System) ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2564 จนถึง 31 สิงหาคม 2565 ได้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก จำนวน 398 ราย

โดยแบ่งข้อมูลเป็น 2 กลุ่ม คือ 1. กลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) จำนวน 98 คน และ 2. กลุ่มปกติ (non-diabetes) จำนวน 300 คน พบว่าในกลุ่มภาวะก่อนเบาหวานมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่ากลุ่มปกติที่  $57.8 \pm 12.8$  ปี และ  $46.14 \pm 12.85$  ปี ตามลำดับ ( $P\text{-value} < 0.001$ ) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Khaled K. Aldossari และคณะ (51) ซึ่งได้ทำการศึกษาหาความชุกของภาวะ prediabetes และ diabetes และ ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องพบว่า สูงอายุ (older age) เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด prediabetes และ diabetes

และเมื่อจำแนกข้อมูลตามเพศเป็น 2 กลุ่ม พบว่าเพศชาย (56.1%) มีจำนวนมากกว่าเพศหญิง (43.9%) ในกลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) ตรงกันข้ามกับในกลุ่มปกติที่เพศหญิง (57.3%) มีจำนวนมากกว่าเพศชาย (42.7%) ( $P\text{-value} = 0.02$ ) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Alexandra Kautzky-Willer และคณะ (52) พบว่าเพศชายและเพศหญิงมีผลต่อการวินิจฉัยและการแสดงออกทางคลินิกของโรคเบาหวาน และการศึกษาความชุกของภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes)

ใน The LEAD Study พบว่าความชุกของภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) ในเพศชาย (23.6% ) มากกว่าเพศหญิง (17.1%) (53) ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ค่าเฉลี่ยของกลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) ( $26.1 \text{ kg/m}^2$ ) มีค่ามากกว่ากลุ่มปกติ ( $23.44 \text{ kg/m}^2$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P\text{-value} = 0.006$ ) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Khaled K. Aldossari และคณะ (51) ที่พบว่าน้ำหนักเกิน (overweight:  $25 < \text{BMI} < 30$ )

และโรคอ้วน obese (BMI > 30) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด prediabetes และ diabetes ส่วนค่าระดับไขมันในเส้นเลือดพบว่า ระดับ low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), ระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride, TG) ในกลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) และ ระดับ high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.012, 0.001, <0.001 ตามลำดับ) ส่วนระดับโคเลสเตอรอลรวม (total cholesterol, TC) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.096)

### 5.1.2 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะก่อนเบาหวาน (Prediabetes) กับ ระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD)

โดยในงานวิจัยนี้ผลการวิเคราะห์พบว่า ความสัมพันธ์ของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density, BMD) ที่บริเวณกระดูกปลายแขน (distal radius) และ กลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) มีความสัมพันธ์กันแบบปัจจัยป้องกัน (Protective Factor) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ OR = 0.47 (0.26-0.87) P-value = 0.015 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Bo Liu et al ปี 2023 เป็นการเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจาก National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ของประชากรสหรัฐอเมริกาที่อายุมากกว่า 40 ปี ตั้งแต่ปี 2005-2018 จำนวน 9661 คน พบว่าค่า BMD มีค่าเพิ่มขึ้นทั้งในกลุ่ม diabetes (2043 คน) และ กลุ่ม pre-diabetes (994 คน) ทั้งในบริเวณ hip; OR = 0.023 (0.011,0.034) P-value 0.001, femoral neck; OR = 0.018 (0.008,0.029) P-value 0.001, และ lumbar spine OR; = 0.018 (0.004,0.032) P-value 0.010 (10)

นอกจากนี้หลายๆการศึกษาพบว่า BMD ของผู้ป่วยภาวะก่อนเบาหวาน (pre-diabetes) ยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด มีทั้งเพิ่มขึ้น ลดลง และไม่เปลี่ยนแปลง โดยงานวิจัยของ Chun-Ming Ma and Fu-Zai Yin ปี 2021 พบว่าภาวะก่อนโรคเบาหวาน (pre-diabetes) ที่มี impaired glucose tolerance (IGT) มี BMD ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่ของ areal BMD (aBMD) and bone mineral apparent density (BMAD) (IGT main effect:  $\beta = -0.015$ , 95% CI: -0.021~ -0.009, P < 0.001, R<sup>2</sup> = 0.018); P < 0.05) (12) และในปี 2010 มีการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ ผู้ชายที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะก่อนโรคเบาหวาน (pre-diabetes) โดยใช้วิธี oral glucose tolerance test (OGTT) พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับมวลกระดูก (BMD) โดยที่เปรียบเทียบค่า T-score กับผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่มีภาวะ glucose metabolism ปกติ (ค่าเฉลี่ย BMD; T scores ของกลุ่ม prediabetes และ กลุ่มปกติ เท่ากับ  $-1.33 \pm 1.30$  และ  $-1.34 \pm 1.42$ , ตามลำดับ) (13)

แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นในแง่ของความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกหักนั้นยังคงเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยในปี 2022 Albert Shieh et al ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ของ trabecular microarchitecture ของกระดูก เนื่องจากข้อสรุปในหลายๆงานวิจัยยังไม่เป็นที่แน่ชัดเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของผู้ป่วย diabetes และ BMD (บางงานวิจัยพบว่า Diabetes โดยเฉพาะเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) มีระดับ BMD ที่สูงขึ้น) โดยการประเมินคุณภาพของกระดูกในระดับ trabecular microarchitecture สามารถวัดได้โดยใช้ trabecular bone score (TBS) ในงานวิจัยนี้พบว่า ภาวะก่อนโรคเบาหวาน (pre-diabetes) มี TBS ต่ำ คล้ายคลึงในทิศทางเดียวกันกับในเคสของผู้ป่วยเบาหวาน (diabetes) (SD -0.21 (-0.38,-0.06) P-value 0.007) (48)

ปัจจุบันการศึกษาและการวิจัยหลายๆงาน ได้มีการยืนยันในแง่ของทั้งผู้ป่วยภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) และผู้ป่วยเบาหวาน (diabetes) มีความเสี่ยงสูงที่จะพัฒนาไปเป็นโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) และ เกิดกระดูกสะโพกหัก ในขณะที่ BMD มีการเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและการเกิดกระดูกหักควรจะลดลง แต่ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในปัจจุบันมีแนวโน้มสวนทางกับทฤษฎี ทางผู้วิจัยหวังว่าในอนาคตงานวิจัยหลายๆงานวิจัยและการศึกษาอาจจะสามารถอธิบายปัญหานี้ได้

ทางผู้วิจัยได้พิจารณาว่า สาเหตุที่เป็นเช่นนี้อาจมาจากลักษณะเฉพาะบางอย่างของผู้ป่วย prediabetes and diabetes ที่อาจมีผลสำคัญกับการพัฒนาไปสู่การเป็นโรคเบาหวาน ได้แก่ ความผิดปกติของระบบ glucose metabolism และ ภาวะพร่องวิตามินดี (vitamin D deficiency) ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของกระดูกในระดับ microstructure และ matrix โดยเมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวาน กระดูกถูกทำลายในระดับ microstructure โดยกระบวนการกระตุ้นการทำงานแบบผิดปกติของเซลล์ osteocyte ทั้งในแง่ของการทำงานและจำนวน มีความผิดปกติของ matrix structure เพิ่มการเกิด osteoblast apoptosis ลดการทำงานของ osteoblast differentiation และ เพิ่มการทำงานของเซลล์และกระบวนการ osteoclast-mediated bone resorption จึงนำมาสู่การลดลงของมวลกระดูก (BMD) โดยผู้ป่วยภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆตามมาได้ ได้แก่ โรคแทรกซ้อนทางไต ความเสื่อมและการสูญเสียการมองเห็น อวัยวะส่วนปลายขาดเลือดและเน่า และการบาดเจ็บของเส้นประสาท

แต่ในปัจจุบันผู้ป่วยเบาหวานและหมอที่ทำการรักษา ยังไม่ได้ตระหนักถึงปัญหาที่อาจตามมาได้ในภาวะก่อนโรคเบาหวาน (prediabetes) โดยการเกิดภาวะแทรกซ้อนกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูกสะโพกหัก (Hip fractures) อาจส่งผลกระทบต่อทั้งตัวผู้ป่วย คนรอบข้าง และภาครัฐที่ต้องแบกรับภาระค่าใช้จ่ายจากการดูแลรักษาผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุเพศหญิง อันเนื่องมาจากหากเกิดกระดูกสะโพกหักในหญิงสูงอายุนำมาซึ่งอัตราการพิการสูงมากขึ้น 20% ของผู้ป่วยที่มีกระดูกสะโพกหัก (hip fracture) อาจเสียชีวิตได้ภายใน 1 ปี

ทั่วโลกมีประชากรจำนวน 422 ล้านคนที่ประสบปัญหาจากความผิดปกติของระบบเผาผลาญกลูโคส (glucose metabolism) และยังคงมีการใช้อินซูลินเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดตลอดชีวิต ผู้ป่วยเบาหวานจะมีการขับเกลือแร่ แร่ธาตุ และของเสียทางปัสสาวะเป็นจำนวนมากเนื่องจากสรีระวิทยาของตัวโรค โดยแคลเซียม ฟอสฟอรัส และเกลือแร่ตัวอื่นๆ ซึ่งมีความสำคัญกับความแข็งแรงของกระดูก แร่ธาตุเหล่านี้จึงมีการสูญเสียเป็นปริมาณมากออกจากร่างกายทางปัสสาวะ

ดังนั้นหากผู้ป่วยเบาหวานไม่ได้มีการรับประทานแคลเซียมเสริม อาจนำไปสู่ภาวะขาดแคลเซียม (calcium deficiency) ได้ โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) คือ โรคทางระบบกระดูกที่ส่งผลไปยังความแข็งแรงของกระดูก ทำให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง และเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักตามบริเวณต่างๆ โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis) คือโรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุมาจากโรคเบาหวาน โดยในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีภาวะโรคเบาหวานร่วมด้วย มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะกระดูกหักมากกว่าคนที่สุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจส่งผลในลักษณะเดียวกันกับใน กลุ่มภาวะก่อนโรคเบาหวาน (pre-diabetes)<sup>47</sup>

ความหนาแน่นมวลกระดูก (Bone Mineral Density : BMD) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) และ ภาวะก่อนการเกิดโรคเบาหวาน (Prediabetes) มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันเนื่องจากกลไกการเกิดโรคเหมือนกัน จากการศึกษาของ Ma L และคณะพบว่า ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็น T2DM มักจะมี BMD ที่มากกว่ากลุ่มควบคุมที่สุขภาพดี ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Mean Difference : MD เท่ากับ 0.04 (95%CI: 0.02, 0.05) ที่ตำแหน่ง femoral neck และ 0.06 (95%CI: 0.04, 0.08) ที่ตำแหน่ง hip และ 0.06 (95%CI: 0.04, 0.07) ที่ตำแหน่ง spine<sup>50</sup> อาจเป็นไปได้เนื่องจากว่าฮอโมนอินซูลิน (insulin) เป็น anabolic hormone จึงทำให้มีผล anabolic effects ต่อกระดูก

ดังนั้นการที่มีระดับฮอโมนอินซูลินสูงในกระแสเลือด (circulating insulin levels) จึงอาจเป็นสาเหตุของการอธิบายว่าทำไมในผู้ป่วย T2DM จึงมีการเพิ่มขึ้นของ BMD (54) และจาก Jakob Starup-Linde และคณะพบว่า T2DM มี BMD เพิ่มขึ้น แต่ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมากขึ้นด้วย ทางคณะผู้วิจัยได้เสนอทฤษฎีที่ว่า osteocyte dysfunction และ hypermineralization โดยภาวะระดับน้ำตาลสูง (hyperglycemia) และ การสะสมของ Advance Glycation End (AGE) products ทำให้ลด bone formation โดยทางตรงผ่านการยับยั้ง osteoblast function ทางอ้อมโดยเพิ่มการสร้าง sclerostin จากเซลล์ osteocyte และ ลด bone resorption โดยการยับยั้งการทำงานของเซลล์ osteoclast ทำให้โดยรวม bone turnover rate ลดลง ส่งผลให้เกิด microcracks and bone fractures ยิ่งไปกว่านั้นการที่ bone turnover rate ลดลง ยังกระตุ้นให้เกิดการ hypermineralization จึงมีการเพิ่มขึ้นของ BMD<sup>55</sup>

### 5.1.3 ความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, BMI) และ ระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD)

ความสัมพันธ์ของระดับดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, BMI) และ ระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ P-value = 0.918 ใน univariate, P-value = 0.856 ใน multivariate logistic regression) ซึ่งไม่สอดคล้องกับทั้ง 2 งานวิจัย ในปี 2017 งานวิจัยทำในประเทศปากีสถานพบว่า ทั้งเพศชายและเพศหญิงที่มี lower BMI (underweight) มีแนวโน้มที่จะมี lower BMD (Osteopenia and osteoporosis) อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) (56) และในปี 2021 ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าความสัมพันธ์ของระดับ BMI และ ระดับ BMD มีความสัมพันธ์ในเชิงบวก(positive association) กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจำเพาะกับบางช่วงอายุและแตกต่างกันตามเพศ โดยที่ obese population ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ในกลุ่มผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปีในเพศชาย และ มากกว่า 55 ปีในเพศหญิง) มีแนวโน้มที่ค่า BMD จะสูงกว่ากลุ่ม normal ( $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ) และ overweight ( $BMI > 25-30 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p < 0.05$ )<sup>57</sup>

ในบางงานวิจัยระบุว่า มีความสัมพันธ์กันในทางบวก (positive association) ระหว่างระดับอินซูลินในกระแสเลือด (circulating insulin levels) กับ BMD<sup>54</sup> โดยไม่ได้พิจารณาที่ปัจจัยดัชนีมวลกาย (BMI) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาและปรับปัจจัย BMI แล้ว พบว่าในหลายๆงานวิจัย ไม่พบความสัมพันธ์กันในทางบวก (positive association) ระหว่างระดับอินซูลินในกระแสเลือด (circulating insulin levels) กับ BMD ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ BMD ในภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistant) นั้น อาจมีตัวแปรอื่นหรือปัจจัยอื่นที่ส่งผลกับระดับ BMD ซึ่งในที่นี้คือมวลกาย (body mass)

โดยข้อเท็จจริงที่ว่า ภาวะอ้วน (obesity) ถูกพิจารณาว่าเป็นปัจจัยที่ช่วยป้องกันภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) และ ภาวะกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน (osteoporotic fractures) ซึ่งเกี่ยวข้องกับหลายๆกระบวนการ ไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มขึ้นของ (mechanical load) ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างกระดูก (bone formation)<sup>58</sup> ระดับฮอร์โมนการเปลี่ยนแอนโดรเจนไปเป็นเอสโตรเจน (androgens-to-estrogens conversion) ในเซลล์ไขมัน, ระดับ sex hormone binding globulin (SHBG) ที่ต่ำลง การเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมนเลปติน (leptin) insulin growth factor (IGF), และระดับฮอร์โมนอินซูลินสูงในกระแสเลือด (hyperinsulinemia)

โดยการค้นพบของงานวิจัยล่าสุดทำให้เกิดข้อถกเถียงถึงแนวความคิดนี้และยังมีข้อเสนอแนะว่าถึงแม้ว่าร่างกายจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ BMD จากน้ำหนักร่างกาย (body weight) แต่นี้ก็ไม่สามารถชดเชยความเสียหายที่ส่งผลกระทบต่อเป็นอย่างมากจากภาวะหกล้มที่เกิดแรงกระแทกอย่างมากกับกระดูกอันเนื่องมาจากโรคอ้วน (obesity-associated forces) ข้อมูลจากงานวิจัยเป็น cohort ที่ได้รวบรวมผู้หญิงเกือบ 2000 รายทั้ง premenopausal และ perimenopausal หลากหลายเชื้อชาติพบว่า การที่มีดัชนีมวลกายสูง (higher BMI) มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับความหนาแน่นมวลกระดูกมาก (higher BMD) แต่ดัชนีค่าบ่งชี้ความแข็งแรงของกระดูกต่ำ

จากความไม่สอดคล้องกันของข้อมูลในหลายๆงานวิจัยที่บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ของภาวะโรคอ้วน (obesity) และ ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ที่งานวิจัยก่อนหน้านี้ชี้ว่าถึงความเป็นปัจจัยป้องกัน (protective effect) แต่หลายๆงานวิจัยเมื่อไม่นานมานี้ระบุว่าเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก นั้นอาจเป็นเพราะว่า ดัชนีมวลกาย (BMI) อาจจะไม่ใช่อุปกรณ์ป้องกันปัจจัยเดียวที่มีผลเกี่ยวข้องกับสภาวะการณนี้ โดยอาจมีส่วนประกอบอื่นๆของร่างกายและการกระจายตัวของไขมันที่อาจเป็นผลร่วมด้วย (body composition and fat distribution)

อีกทั้งการเพิ่มขึ้นของเส้นรอบเอว และ อัตราส่วนของเอวกับสะโพก (waist-to-hip ratio) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักในการศึกษาขนาดใหญ่แบบ prospective cohort study ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกอันเนื่องมาจากภาวะโรคอ้วน (obesity) จึงไม่ได้มีส่วนสำคัญในการป้องกันกระดูกหัก ทั้งๆที่มีการเพิ่มขึ้นของ BMD ทั้งนี้หลายๆการศึกษาพบว่าภาวะโรคอ้วนแบบรุนแรง (morbid obesity) ยังมีแนวโน้มทำให้เกิดกระดูกหักในบางบริเวณที่จำเพาะของร่างกายได้อีกต่างหาก<sup>47,59</sup>

#### 5.1.4 ความสัมพันธ์ระหว่างกระบวนการความเสื่อมชรา (Aging process) และ ระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD)

กระบวนการความเสื่อมชรา (Aging process) เป็นอีก 1 สาเหตุของการลดลงของระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) แต่ยังมีอีกหลายๆปัจจัยที่ช่วยเร่งและส่งเสริมการลดลงของ BMD ซึ่งนำไปสู่การเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยกระดูกพรุน ปัจจัยภายใน ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์ สมดุลระบบฮอร์โมน ระบบสมดุลชีวเคมี ระบบเส้นเลือดและการขนส่ง และลักษณะทางพันธุกรรม ปัจจัยภายนอกได้แก่ สารอาหารต่าง การชกขยับร่างกาย (physical activity) และโรคประจำตัวและยาต่างๆที่ใช้รักษาโรค<sup>59-60</sup>

ผลการศึกษาพบว่า อายุมีความสัมพันธ์กับการเกิด lower BMD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.001) โดยเป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factor) มีค่า Odd ratio = 1.04, 95%CI = 1.01-1.06 เมื่อวิเคราะห์ด้วย Multivariate Logistic Regression ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Jung Chul Lee และคณะ<sup>61</sup> พบว่าการลดลงของ BMD เป็นช่วงอายุที่จำเพาะ (age-specific) โดยจะยิ่งลดลงมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น (อายุ 60-70 BMD ลดลงมากกว่า อายุ 40-59) ตามลำดับทั้งเพศชายและเพศหญิง<sup>61</sup>

กระบวนการความเสื่อมชรา (Aging process) ฮอริโมนเพศ (gonadal sex steroid hormone) มีบทบาทหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับสุขภาพโครงสร้าง (skeletal health) โดยเฉพาะอย่างยิ่งฮอริโมนเพศหญิงเป็นข้อบ่งชี้อย่างหนึ่งของการเปลี่ยนแปลงจากวัยเจริญพันธุ์เข้าสู่วัยชรา โดยเฉพาะในผู้หญิงหมดประจำเดือน ซึ่งเกี่ยวข้องและสัมพันธ์กันโดยตรงกับการเปลี่ยนแปลงของระบบต่างๆในร่างกายและระบบฮอริโมน ความเสี่ยงต่างๆที่ตามมาจกภาวะหมดประจำเดือนอันเป็นผลสืบเนื่องมาจากการลดลงอย่างฉับพลันของระดับฮอริโมนเอสโตรเจน (estrogen) ในเพศหญิง ซึ่ง estrogen มีผลโดยตรงกับการกระตุ้นการทำงานของกระบวนการสังตายนของเซลล์ออสติโอคลาสต์ (apoptosis of osteoclast) และยังคงจำนวน osteoclast precursor differentiation โดยการยับยั้ง RANKL/macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)-induced

activator protein-1-dependent transcription by reducing c-jun activity ทั้งในเพศชายและเพศหญิง<sup>62-63</sup> และฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ยังมีผลในการป้องกันทั้งในแง่ของ การลดระดับไขมัน และระบบเผาผลาญการควบคุมระดับน้ำตาลและความแข็งแรงของหลอดเลือดและหัวใจ

วัยหมดประจำเดือนและภาวะระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ต่ำลง ทำให้มีผลกระทบต่อระบบต่างๆตามมาได้แก่ การมีดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin-resistance) ภาวะโซเดียมเกิน และการเพิ่มจำนวนมากขึ้นของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดจึงทำให้เกิดแรงต้านทานเพิ่มมากขึ้นในหลอดเลือด และนำไปสู่ภาวะต่างๆตามมา ความดันโลหิตสูง (hypertension) เส้นเลือดอุดตัน (atherosclerosis) การสะสมแคลเซียมที่เส้นเลือดหัวใจ (coronary calcification) ภาวะก่อนโรคเบาหวานและโรคเบาหวาน (prediabetes and diabetes) และโรคอ้วน (obesity)<sup>64</sup>

## 5.2 ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตควรมีขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากในการศึกษานี้เป็นเก็บข้อมูลพื้นฐานทางสุขภาพจากแผนกตรวจสุขภาพ จึงทำให้ขนาดกลุ่มตัวอย่างเหลือน้อย
2. ขาดข้อมูลที่จำเป็นในแง่ของปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ การรับประทานวิตามินดี การสูบบุหรี่ การดื่มเหล้า พฤติกรรมการชั้ร่างกายและการออกกำลังกาย
3. การทราบปัจจัยหรือสาเหตุของการลดลงของมวลกระดูก อาจเป็นประเด็นที่สามารถนำมาเป็นแนวทางเพื่อให้คำแนะนำการดูแลหรือหลีกเลี่ยงพฤติกรรมเสี่ยง ซึ่งน่าจะทำให้เกิดการลดลงของอุบัติการณ์และความชุกของภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดโรคแต่เนิ่น ๆ
4. เพื่อให้ตระหนักและรับรู้ต่อภาวะก่อนโรคเบาหวานมากขึ้น ทั้งทางภาคประชาชน ภาครัฐบาล และผู้ให้บริการทางสาธารณสุข
5. อาจมีการทำการศึกษาในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น หรือ รูปแบบการศึกษาแบบ meta-analysis ในแง่ของการศึกษาภาวะก่อนโรคเบาหวานและ BMD

## บรรณานุกรม



### บรรณานุกรม

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. [Internet] World Health Organization, Geneva. 2018. Available from <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
2. World Health Organization. Noncommunicable diseases 2021. [Internet]. [updated 2022 Sep 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. [Internet]. (2018). Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>
4. กระทรวงสาธารณสุข. กองโรคไม่ติดต่อ. กรมควบคุมโรค. สถานการณ์การดำเนินงานด้านการป้องกันควบคุมโรคไม่ติดต่อ (NCDs) Situation on NCDs Prevention and Control in Thailand. [Internet]. [updated 2018 Sep 10]. Available from: <http://www.thaincd.com/2016/media-detail.php?id=13232&tid=&gid=1-015-005>
5. กระทรวงสาธารณสุข. กองโรคไม่ติดต่อ. กรมควบคุมโรค. รายงานประจำปี 2564 กองโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค. [Internet]. [updated 2022 Mar 18]. Available from: <http://www.thaincd.com/2016/media-detail.php?id=14287&tid=&gid=1-015-005>
6. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30.
7. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785-795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
8. Kanis, J.A. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. 2008. [Internet]. Available from: [https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_echnical\\_Report.pdf](https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_echnical_Report.pdf)
9. Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, Taechakraichana N. Burden of osteoporosis in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(2):261-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1756-185X.2008.00393.x>
10. Liu B, Liu J, Pan J, Zhao C, Wang Z, Zhang Q. The association of diabetes status and bone mineral density among US adults: evidence from NHANES 2005-2018. *BMC Endocr Disord*. 2023 Feb 1;23(1):27. doi: 10.1186/s12902-023-01266-w.

บรรณานุกรม (ต่อ)

11. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Oct;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. Epub 2014 Aug 15. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2015 Jul;26(7):2045-7.
12. Ma CM, Yin FZ. The Relationship Between Prediabetes and Bone Mass in Adolescents: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey From 2005 to 2010. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 25;12:749998. doi: 10.3389/fendo.2021.749998.
13. Kim CH. Bone mineral density in prediabetic men (korean diabetes j 2010;34:294-302). *Korean Diabetes J*. 2010 Dec;34(6):384-5. doi: 10.4093/kdj.2010.34.6.384. Epub 2010 Dec 31.
14. พรฤทัย รัตนเมธานนท์, และประสิทธิ์ ลีวัฒนภัทร. การเปรียบเทียบ FRAX score เพื่อประเมินโอกาสเกิดกระดูกหักเนื่องจากกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สอง เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานที่เคยมีกระดูกสะโพกหักจากกระดูกพรุนมาก่อน. *วชิรเวชสารและวารสารเวชศาสตร์เขตเมือง*, (2564).65(3), 221–234. doi: 10.14456/vmj.2021.21
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32 Suppl 1(Suppl 1):S13-61. doi: 10.2337/dc09-S013.
16. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*. 2001 Jun;94(6):569-73.
17. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):33-50. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.001.
18. Burr DB, Allen MR. *Basic and Applied Bone Biology*. 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press; 2019.
19. Taton TA. Boning up on biology. *Nature*. 2001;412(6846):491-2.
20. Ghosh S, Sanghavi S, Sancheti P. 6 - Metallic biomaterial for bone support and replacement. *Fundamental biomaterials: metals*: Elsevier; 2018. Available from: <https://rku.ac.in/naac2020/DVV/3/3.4.6/3.4.6-68.pdf>
21. Ghosh S, Sanghavi S, Sancheti P. *Fundamental biomaterials: metals*. 2018.
22. Kini, U., Nandeesh, B.N. hysiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. In: Fogelman, I., Gnanasegaran, G., van der Wall, H. (eds) *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2012. doi.org/10.1007/978-3-642-02400-9\_2

**บรรณานุกรม (ต่อ)**

23. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. Arch Biochem Biophys. 2008 May 15;473(2):201-9. doi: 10.1016/j.abb.2008.03.027. Epub 2008 Mar 29.
24. Ardura JA, Álvarez-Carrión L, Gortázar AR, Alonso V. Linking bone cells, aging, and oxidative stress: Osteoblasts, osteoclasts, osteocytes, and bone marrow cells. Aging: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants; 2020. p. 61-71.
25. Veiga Silva AC, da Rosa MI, Fernandes B, Lumertz S, Diniz RM, dos Reis Damiani ME. Fatores associados à osteopenia e osteoporose em mulheres submetidas à densitometria óssea [Factors associated with osteopenia and osteoporosis in women undergoing bone mineral density test]. Rev Bras Reumatol. 2015 May-Jun;55(3):223-8. Portuguese. doi: 10.1016/j.rbr.2014.08.012. Epub 2014 Oct 24.
26. Wasan A. M. Al Taie, Abdulameer M. Rasheed, The Correlation of Body Mass Index, Age, Gender with Bone Mineral Density in Osteopenia and Osteoporosis: A Study in the United Arab Emirates, Clinical Medicine and Diagnostics, 2014;4;3,42-54. doi: 10.5923/j.cmd.20140403.02.
27. Xu L, Sun X, Huang S, Zhu Z, Qiao J, Zhu F, Mao S, Ding Y, Qiu Y. Degenerative lumbar scoliosis in Chinese Han population: prevalence and relationship to age, gender, bone mineral density, and body mass index. Eur Spine J. 2013 Jun;22(6):1326-31. doi: 10.1007/s00586-013-2678-8. Epub 2013 Jan 30.
28. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Executive summary. Osteoporos Int. 1998;8 Suppl 4:S3-6.
29. Bennett HS, Dienstfrey A, Hudson LT, Oreskovic T, Fuerst T, Shepherd J. Standards and measurements for assessing bone health-workshop report co-sponsored by the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) and the National Institute of Standards and Technology (NIST). J Clin Densitom. 2006 Oct-Dec;9(4):399-405. doi: 10.1016/j.jocd.2006.06.003. Epub 2006 Aug 17.
30. Khan AA, Hodsman AB, Papaioannou A, Kendler D, Brown JP, Olszynski WP. Management of osteoporosis in men: an update and case example. CMAJ. 2007 Jan 30;176(3):345-8. doi: 10.1503/cmaj.050816.
31. Loue, S., and Sajatovic, M. (Eds.). Encyclopedia of women's health. Springer Science & Business Media. 2004.

**บรรณานุกรม (ต่อ)**

32. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Nov;23(11):576-81. doi: 10.1016/j.tem.2012.03.008. Epub 2012 May 16.
33. Bolton KL, Egerton T, Wark J, Wee E, Matthews B, Kelly A, Craven R, Kantor S, Bennell KL. Effects of exercise on bone density and falls risk factors in post-menopausal women with osteopenia: a randomised controlled trial. *J Sci Med Sport.* 2012 Mar;15(2):102-9. doi: 10.1016/j.jsams.2011.08.007. Epub 2011 Oct 12.
34. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):368-81. doi: 10.1007/BF01622200.
35. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Muratore M, Quarta E, Paola MD, Casciaro S. Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. *World J Radiol.* 2013 Nov 28;5(11):398-410. doi: 10.4329/wjr.v5.i11.398.
36. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Nov 6;14:2029-2049. doi: 10.2147/TCRM.S138000.
37. Cirino G, Racagni G, Visioli F. Inflammation is at the root of all non-communicable diseases. [Internet]. 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>  
<http://www.pharmadvances.com/inflammation-is-at-the-root-of-all-non-communicable-diseases/>
38. Slavich GM. Understanding inflammation, its regulation, and relevance for health: a top scientific and public priority. *Brain Behav Immun.* 2015 Mar;45:13-4. doi: 10.1016/j.bbi.2014.10.012. Epub 2014 Oct 29.
39. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmburg JP. Inflammation-Nature's Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing "the Epidemic" of Chronic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2018 Nov 27;5:316. doi: 10.3389/fmed.2018.00316.
40. Geddes DT, Prescott SL. Developmental origins of health and disease: The role of human milk in preventing disease in the 21st century. *Journal of Human Lactation.* 2013;29(2):123-7. doi:10.1177/0890334412474371

### บรรณานุกรม (ต่อ)

41. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med.* 2010 Jun;267(6):543-60. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x. Epub 2010 Jan 28.
42. Straub RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Dec;13(12):743-751. doi: 10.1038/nrrheum.2017.172. Epub 2017 Oct 12.
43. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health.* 2016 Jan 27;2016(1):37-51. doi: 10.1093/emph/eow001.
44. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019 Dec;25(12):1822-1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0. Epub 2019 Dec 5.
45. Souto G, Donapetry C, Calviño J, Adeva MM. Metabolic acidosis-induced insulin resistance and cardiovascular risk. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011 Aug;9(4):247-53. doi: 10.1089/met.2010.0108. Epub 2011 Feb 25.
46. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005 Jun;(95):S21-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09503.x.
47. Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes.* 2019 Aug 15;10(8):421-445. doi: 10.4239/wjd.v10.i8.421.
48. Shieh A, Greendale GA, Cauley JA, Karvonen-Gutierrez C, Harlow SD, Finkelstein JS, Liao D, Huang MH, Karlamangla AS. Prediabetes and insulin resistance are associated with lower trabecular bone score (TBS): cross-sectional results from the Study of Women's Health Across the Nation TBS Study. *Osteoporos Int.* 2022 Jun;33(6):1365-1372. doi: 10.1007/s00198-022-06325-x. Epub 2022 Feb 17.
49. Qiu J, Li C, Dong Z, Wang J. Is diabetes mellitus a risk factor for low bone density: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 13;21(1):65. doi: 10.1186/s12902-021-00728-3.

**บรรณานุกรม (ต่อ)**

50. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, Yu Q, Zillikens MC, Gao X, Rivadeneira F. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2012 May;27(5):319-32. doi: 10.1007/s10654-012-9674-x. Epub 2012 Mar 27.
51. Aldossari KK, Aldiab A, Al-Zahrani JM, Al-Ghamdi SH, Abdelrazik M, Batais MA, Javad S, Nooruddin S, Razzak HA, El-Metwally A. Prevalence of Prediabetes, Diabetes, and Its Associated Risk Factors among Males in Saudi Arabia: A Population-Based Survey. *J Diabetes Res.* 2018 Apr 24;2018:2194604. doi: 10.1155/2018/2194604.
52. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016 Jun;37(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137. Epub 2016 May 9.
53. Breyer MK, Ofenheimer A, Altziebler J, Hartl S, Burghuber OC, Studnicka M, Purin D, Heinzle C, Drexel H, Franssen FME, Wouters EFM, Harreiter J, Kautzky-Willer A, Breyer-Kohansal R. Marked differences in prediabetes- and diabetes-associated comorbidities between men and women-Epidemiological results from a general population-based cohort aged 6-80 years-The LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) study. *Eur J Clin Invest.* 2020 Mar;50(3):e13207. doi: 10.1111/eci.13207. Epub 2020 Feb 12.
54. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol.* 2018 Apr;55(4):305-314. doi: 10.1007/s00592-018-1101-7. Epub 2018 Jan 15.
55. Starup-Linde J, Hygum K, Langdahl BL. Skeletal Fragility in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018 Sep;33(3):339-351. doi: 10.3803/EnM.2018.33.3.339.
56. Akhlaque, U., Ayaz, S.B., Akhtar, N., & Ahmad, N. Association of bone mineral density and body mass index in a cohort of Pakistanis: Relation to gender, menopause and ethnicity. *The Egyptian Rheumatologist*, 2017;39, 39-43. doi: 10.1016/j.ejr.2016.05.006
57. Cherukuri L, Kinninger A, Birudaraju D, Lakshmanan S, Li D, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Effect of body mass index on bone mineral density is age-specific. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Jun 7;31(6):1767-1773. doi: 10.1016/j.numecd.2021.02.027. Epub 2021 Mar
58. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Weight-bearing exercise, overexercise, and lumbar bone density over age 50 years. *Arch Intern Med.* 1989 Oct;149(10):2325-9.

**บรรณานุกรม (ต่อ)**

59. Ali D, Tencerova M, Figeac F, Kassem M and Jafari A (2022) The pathophysiology of osteoporosis in obesity and type 2 diabetes in aging women and men: The mechanisms and roles of increased bone marrow adiposity. *Front. Endocrinol.* 13:981487. doi: 10.3389/fendo.2022.981487
60. Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 Apr;4(2):61-76. doi: 10.1177/1759720X11430858.
61. Lee JC, Lee CH, Chung DW, Lee HJ, Park JY. Analysis of Age-Based Bone Mineral Density in the Korean Adult Population Using Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *Applied Sciences* [Internet]. 2020 Nov 27;10(23):8469. doi:10.3390/app10238469
62. Lundberg P, Lundgren I, Mukohyama H, Lehenkari PP, Horton MA, Lerner UH. Vasoactive intestinal peptide (VIP)/pituitary adenylate cyclase-activating peptide receptor subtypes in mouse calvarial osteoblasts: presence of VIP-2 receptors and differentiation-induced expression of VIP-1 receptors. *Endocrinology.* 2001 Jan;142(1):339-47. doi: 10.1210/endo.142.1.7912.
63. Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Bartkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, Xu L, Horowitz MC, Insogna K. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Mar;280(3):E405-12. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E405.
64. Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Coppi F, Modena MG. Menopause and cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002 Sep-Dec;32(5-6):325-8. doi: 10.1159/000073591.

ภาคผนวก

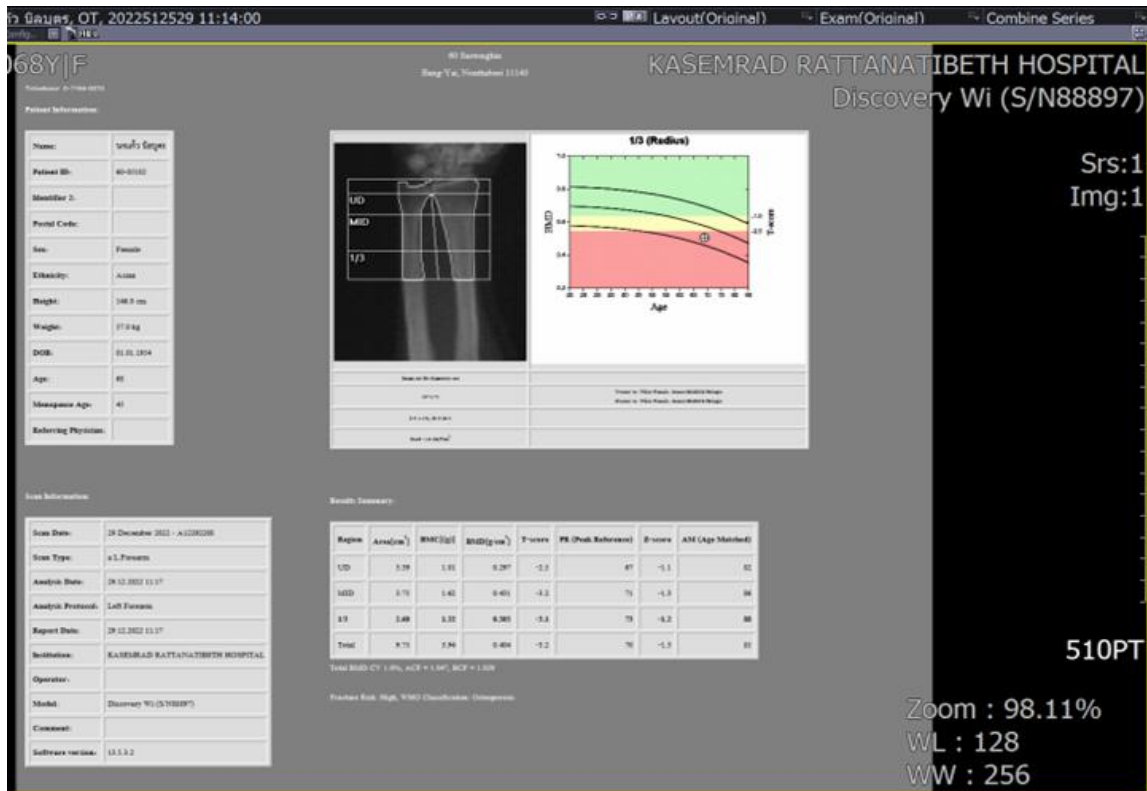


ภาคผนวก ก  
แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย



ภาคผนวก ข  
ตัวอย่างภาพ DXA

ตัวอย่างภาพ DXA



### ประวัติผู้เขียน

ชื่อ – นามสกุล

กร โปธิ์ศรีสุข

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2551-2557

- ปริญญาตรี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ประสบการณ์ทำงาน

พ.ศ. 2560-2565

- แพทย์ Aesthetic skin doctor ประจำคลินิกในกรุงเทพมหานคร

พ.ศ. 2557-2560

- แพทย์ปฏิบัติการ ชำร่าชการ กระทรวงสาธารณสุข