



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ชื่อโครงการ พยาธิสภาพของกระดูกและความไม่สมดุลของเมตาบอลิซึมของ
วิตามินดีและวิตามินเคในประชากรที่มีการสัมผัสแคดเมียม

ชื่อโครงการ Bone Pathology and Metabolism Imbalance of vitamin D and
Vitamin K in Cadmium-Exposed Inhabitants

ปีที่ 1

โดย

อาจารย์ ดร.โกวิทย์ นามบุญมี
อาจารย์ ดร.จตุพงศ์ สิงหราไชย
รองศาสตราจารย์ ดร.วีระวรรณ เรืองยุทธิการณ์
รองศาสตราจารย์ ดร.สำลี มั่นเขตกรณ์
อาจารย์ นพ.วิทยา สวัสดิ์วุฒิพงศ์

งานวิจัยนี้ได้รับเงินอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณแผ่นดิน

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2557

กิตติกรรมประกาศ

ปัญหาการปนเปื้อนของแคดเมียมในพื้นที่ อำเภอ แม่สอด จังหวัดตาก ส่งผลกระทบต่อ การเป็นอยู่ของประชากรในพื้นที่ปนเปื้อน ซึ่งต้องมีการวางแผนดูแลสุขภาพอย่างต่อเนื่อง การ ศึกษาวิจัยในครั้งนี้เป็นหนึ่งในโครงการที่จะค้นหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค อันจะนำไปสู่การ วางแผนดูแลสุขภาพในอนาคต ซึ่งได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดี จากหน่วยงานหลายหน่วยงาน ในการออกพื้นที่สำรวจและเก็บตัวอย่างทางชีวภาพตามแผนงานในปีที่ 1 นี้ ต้องขอกราบ ขอบพระคุณในความเสียสละของสมาชิก จากโรงพยาบาลแม่สอด จ.ตาก โดยคุณปราณี มหาศักดิ์พันธ์ และความอนุเคราะห์ในการวางแผนการศึกษา การคัดเลือกตัวอย่าง ของ อาจารย์ นพ.วิทยา สวัสดิ์วุฒิมพงษ์

แนวคิดในการออกแบบโครงการวิจัยจนสำเร็จลุล่วง ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.วีระวรรณ เรืองยุทธิการณ์ ผู้สนับสนุนและเป็นพี่ปรึกษาตั้งแต่ การสำรวจใน ปี พ.ศ. 2550 และขอกราบขอบพระคุณ Associate Professor Muneko Nishijo ในการ สนับสนุนการร่วมศึกษาความเป็นพิษของแคดเมียมในประชากรชาวไทยและประชากรชาวญี่ปุ่น

ขอขอบคุณความร่วมมือเป็นอย่างดีของชาว อ.แม่สอด จ.ตาก ที่สละเวลาเข้าร่วม การศึกษาครั้งนี้ด้วยความเต็มใจ โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนงบประมาณการวิจัย จาก งบประมาณแผ่นดิน ผ่านการพิจารณาของสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ผู้วิจัยกราบ ขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ผู้วิจัย

บทสรุปผู้บริหาร

โรคกระดูกอันเกิดจากแคดเมียม เป็นพยาธิสภาพร้ายแรงที่พบในประชากรที่มีแคดเมียมสะสมในร่างกายมากกว่าค่าความปลอดภัยที่กำหนดไว้โดยองค์การอนามัยโลก ประเทศไทยพบการปนเปื้อนของ แคดเมียมเข้าสู่สิ่งแวดล้อมใน อ.แม่สอด จ.ตาก ซึ่งประชากรได้รับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกายจากการบริโภคข้าวและอาหารที่มีการปนเปื้อน มีประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ปนเปื้อนจำนวน 16,561 คน จาก 13 หมู่บ้าน 3 ตำบล และร้อยละ 25 ของประชากรเหล่านี้มีแคดเมียมสะสมในร่างกายเกินกว่าค่าความปลอดภัย ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกหักขาดการเผ่าระวังและศึกษาเพื่อค้นหาแนวทางในการป้องกันอุบัติการณ์ของโรคกระดูกจากแคดเมียม จะทำให้เกิดโรคกระดูก อาทิ เช่น โรคกระดูกพรุน โรคกระดูกน่วม ซึ่งจะเป็นภาระทั้งต่อผู้ป่วย ครอบครัว และสังคม

ในการศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกในประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียม และวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพของกระดูกอันเนื่องมาจากแคดเมียม โดยการเปรียบเทียบพยาธิสภาพของกระดูกในประชากรที่มีแคดเมียมสะสมในร่างกายเกินกว่าระดับความปลอดภัยที่กำหนดไว้หรือ “กลุ่มเสี่ยง” เปรียบเทียบกับประชากรที่อยู่นอกพื้นที่ปนเปื้อนแคดเมียมหรือ “กลุ่มควบคุม” และศึกษาปัจจัยหลักที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกจากแคดเมียม โดยได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณแผ่นดินเป็นระยะเวลา 2 ปี (2557-2558) ในปีที่ 1 ทำการสำรวจในพื้นที่ศึกษา ประเมินระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียม พยาธิสภาพของท่อไต พยาธิสภาพของกระดูก เก็บตัวอย่างชีวภาพเพื่อใช้ในการวิเคราะห์หาระดับตัวชี้วัดทางชีวภาพในปีที่ 2 และเก็บข้อมูลเชิงประชากรเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสัมผัสแคดเมียม

ประชากรที่ศึกษาคัดเลือกจากผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2550 แยกเป็นกลุ่มเสี่ยงที่อาศัยในพื้นที่ปนเปื้อนแคดเมียม เป็นเพศชาย 74 คน และเพศหญิง 142 คน และกลุ่มควบคุมซึ่งอาศัยอยู่ห่างจากพื้นที่ปนเปื้อน >15 กิโลเมตรและไม่มีรายงานแคดเมียมปนเปื้อนในพื้นที่ดังกล่าว เป็นเพศชาย 100 คน และเพศหญิง 160 คน ประชากรกลุ่มเสี่ยงมีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ >5 $\mu\text{g/g Cr}$ (ค่าเฉลี่ยเพศชาย 8.33 และเพศหญิง 9.90 $\mu\text{g/g Cr}$) ซึ่งเป็นระดับที่เกิน

กว่าค่ามาตรฐาน และสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัย (ค่าเฉลี่ยเพศชาย 0.80 และเพศหญิง 1.27 $\mu\text{g/g Cr}$)

ประชากรกลุ่มเสี่ยงความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร (Urinary β_2 Microglobulin (β_2 MG) $>1,000 \mu\text{g/g Cr}$) ร้อยละ 43.66 ในเพศชาย และ 35.46 ในเพศหญิง แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตดังกล่าวจะเพิ่มขึ้นเมื่อระดับแคดเมียมในปัสสาวะ (U-Cd) เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในประชากรที่มี U-Cd $>10 \mu\text{g/g Cr}$ จะมีโอกาสพบพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรเพิ่มขึ้น 25.729 เท่า ในเพศชาย และ 5.412 เท่า ในเพศหญิง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี U-Cd $<5 \mu\text{g/g Cr}$ และพยาธิสภาพของท่อไตที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงการเกิดโรคระดุกพรุน

พยาธิสภาพของกระดุกในประชากรกลุ่มเสี่ยง เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ค่า T-score ของมวลกระดุกเพื่อระบุความเสี่ยงการเกิดโรคระดุกพรุนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยคำนวณ Odds ratio พบว่ากลุ่มเสี่ยงมีโอกาสพบความเสี่ยงการเกิดโรคระดุกพรุนคิดเป็น 1.589 เท่าในเพศชาย และ 1.207 เท่าในเพศหญิงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม เมื่อจำแนกประชากรตามระดับ U-Cd พบว่าประชากรที่มีระดับ U-Cd $>10 \mu\text{g/g Cr}$ จะพบความเสี่ยงการเกิดโรคระดุกพรุนคิดเป็น 3.050 เท่า ในเพศชาย และ 2.144 เท่าในเพศหญิง เมื่อเทียบกับกลุ่ม U-Cd $<5 \mu\text{g/g Cr}$ ประชากรกลุ่มเสี่ยงมีโอกาสพบความเสี่ยงต่อโรคระดุกพรุนสูงกว่ากลุ่มควบคุม และแคดเมียมเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงดังกล่าว

ปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อพยาธิสภาพของกระดุกที่พบอีกปัจจัยหนึ่งคือ การมีพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร พบว่าประชากรที่มีพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรเกิดขึ้นจะพบความเสี่ยงการเกิดโรคระดุกคิดเป็น 3.080 เท่าในเพศชาย และ 2.862 เท่าในเพศหญิง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีพยาธิสภาพของท่อไตเกิดขึ้น แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพของท่อไตกับความเสี่ยงการเกิดโรคระดุก ประชากรที่มีพยาธิสภาพของท่อไตก็จะมีความเสี่ยงต่อโรคระดุกเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีพยาธิสภาพของท่อไต

ประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมและมีแคดเมียมสะสมในร่างกายในปริมาณสูง มีความเสี่ยงต่อการเกิดพยาธิสภาพของท่อไต และโรคระดุก และพยาธิสภาพของท่อไตเป็นปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคระดุกทั้งในเพศชายและเพศหญิง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่ระบุว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระดุกอันเนื่องจากแคดเมียมมากกว่าเพศ

ชาย แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของความเป็นพิษของแคดเมียมระหว่างกลุ่มประชากร ซึ่งจะต้องวิเคราะห์หาปัจจัยที่อธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวในประเทศไทย โดยการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีความไวต่อการเกิดโรคระดูก วิเคราะห์กระบวนการสร้างและละลายของกระดูก ระดับของวิตามินที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของกระดูก เพื่อหาปัจจัยที่จะช่วยในการวางแผนดูแลรักษาประชากรกลุ่มเสี่ยงจากโรคระดูก

นอกจากพยาธิสภาพของท่อไตและกระดูก ยังพบว่าแคดเมียมมีความสัมพันธ์กับโรคความดันโลหิตสูง และพยาธิสภาพกับเม็ดเลือด ดังนั้นการเฝ้าระวังโรคที่เกี่ยวข้องกับแคดเมียมจะต้องมีการดำเนินการเพื่อติดตามการความรุนแรงของโรคในประชากรกลุ่มนี้ ตลอดจนคัดเลือกตัวแปรที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นเพื่อป้องกันการเกิดพยาธิสภาพแบบถาวรช่วยคงคุณภาพชีวิตที่ดีในประชากรกลุ่มนี้ต่อไป



บทคัดย่อ

การปนเปื้อนของแคดเมียมในอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก อยู่ในระดับที่เกินกว่าค่ามาตรฐาน ทำให้ประชากรที่มีแคดเมียมสะสมในระดับที่เกินค่าอ้างอิงในพื้นที่ดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระดูก ในการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์หาความเสี่ยงและปัจจัยที่อธิบายความเสี่ยงของโรคระดูกในประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียม เป็นการวิจัยเชิงประจักษ์ ในประชากรที่มีอายุมากกว่า 50 ปี บริบูรณ์ จำแนกเป็น กลุ่มเสี่ยงและกลุ่มควบคุม กลุ่มเสี่ยงคัดเลือกประชากรที่มีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ $>5 \mu\text{g/g Cr}$ ในพื้นที่ที่มีการปนเปื้อนแคดเมียม กลุ่มควบคุมคัดเลือกประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ห่างจากการปนเปื้อน >15 กิโลเมตร ในพื้นที่อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ตรวจวัดระดับแคดเมียมในปัสสาวะโดยใช้เครื่อง Atomic Absorption Spectrophotometer ตรวจวัดระดับแคดเมียมในปัสสาวะโดยใช้เทคนิค Quantitative Ultrasound และ Urinary β_2 Microglobulin ตรวจวัดโดยใช้เทคนิค Enzyme immunoassay

ผลการศึกษาพบว่าประชากรกลุ่มเสี่ยงมีความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร (Urinary β_2 Microglobulin (β_2 MG) $>1,000 \mu\text{g/g Cr}$) ร้อยละ 43.66 ในเพศชาย และ 35.46 ในเพศหญิง แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัย ความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตดังกล่าวจะเพิ่มขึ้นเมื่อระดับแคดเมียมในปัสสาวะ (U-Cd) เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในประชากรที่มี U-Cd $>10 \mu\text{g/g Cr}$ จะมีโอกาสพบพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรเพิ่มขึ้น 25.729 เท่า ในเพศชาย และ 5.412 เท่า ในเพศหญิง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี U-Cd $<5 \mu\text{g/g Cr}$ และพยาธิสภาพของท่อไตที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงการเกิดโรคระดูกพรุน

พยาธิสภาพของกระดูกในประชากรกลุ่มเสี่ยง เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ค่า T-score ของมวลกระดูกเพื่อระบุความเสี่ยงการเกิดโรคระดูกพรุนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยคำนวณ Odds ratio พบว่ากลุ่มเสี่ยงมีโอกาสพบความเสี่ยงการเกิดโรคระดูกพรุนคิดเป็น 1.589 เท่าในเพศชาย และ 1.207 เท่าในเพศหญิงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม เมื่อจำแนกประชากรตามระดับ U-Cd พบว่าประชากรที่มีระดับ U-Cd $>10 \mu\text{g/g Cr}$ จะพบความเสี่ยงการเกิดโรคระดูกพรุนคิดเป็น 3.050 เท่า ในเพศชาย และ 2.144 เท่าในเพศหญิง เมื่อเทียบกับกลุ่ม U-Cd $<5 \mu\text{g/g Cr}$ ประชากรกลุ่มเสี่ยงมีโอกาสพบความเสี่ยงต่อโรคระดูกพรุนสูงกว่ากลุ่มควบคุม และแคดเมียมเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงดังกล่าว

ปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อพยาธิสภาพของกระดูกที่พบอีกปัจจัยหนึ่งคือ การมีพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร พบว่าประชากรที่มีพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรเกิดขึ้นจะพบความเสี่ยงการเกิดโรคกระดูกคิดเป็น 3.080 เท่าในเพศชาย และ 2.862 เท่าในเพศหญิง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีพยาธิสภาพของท่อไตเกิดขึ้น แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพของท่อไตกับความเสี่ยงการเกิดโรคกระดูก ประชากรที่มีพยาธิสภาพของท่อไตก็จะมีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีพยาธิสภาพของท่อไต

ประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมและมีแคดเมียมสะสมในร่างกายในปริมาณสูง มีความเสี่ยงต่อการเกิดพยาธิสภาพของท่อไต และโรคกระดูก และพยาธิสภาพของท่อไตเป็นปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกทั้งในเพศชายและเพศหญิง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่ระบุว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกอันเนื่องจากแคดเมียมมากกว่าเพศชาย แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของความเป็นพิษของแคดเมียมระหว่างกลุ่มประชากร ซึ่งจะต้องวิเคราะห์หาปัจจัยที่อธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวในประเทศไทย โดยการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีความไวต่อการเกิดโรคกระดูก วิเคราะห์กระบวนการสร้างและละลายของกระดูก ระดับของวิตามินที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของกระดูก เพื่อหาปัจจัยที่จะช่วยในการวางแผนดูแลรักษาประชากรกลุ่มเสี่ยงจากโรคกระดูก

Abstract

Cadmium contamination in Mae Sot, Tak province had been discovered at higher level than a safe guideline. This contamination increases a risk of Cd related disease, especially, bone pathology. This study is applied research to determine bone disease risk and to find out bone disease risk factors among Cd exposed inhabitants. Subjects whose age >50 years old were selected. An exposed group was selected from inhabitants from Cd polluted area with urinary Cd >5 $\mu\text{g/g Cr}$ whereas a control group was selected from the area >15 km far from polluted area with no report of Cd contamination. Urinary Cd was quantified by Atomic Absorption Spectrophotometer, bone mass was determined using Quantitative Ultrasound and Urinary β_2 Microglobulin was quantified by Enzyme immunoassay.

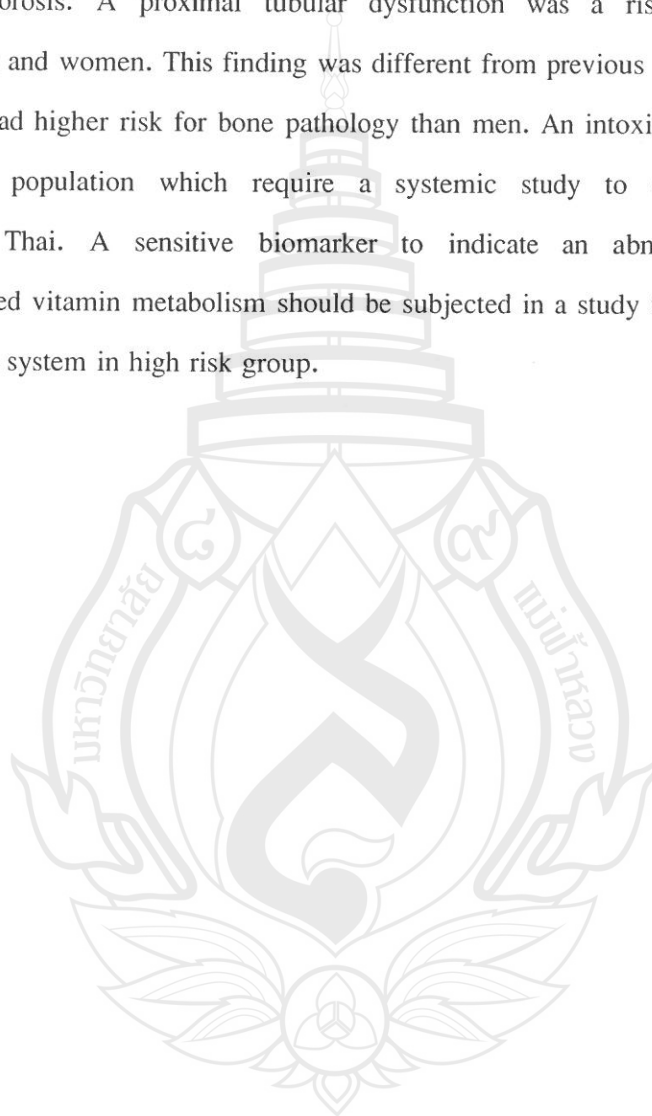
A prevalence of permanent proximal tubular dysfunction (Urinary β_2 Microglobulin (β_2 MG) >1,000 $\mu\text{g/g Cr}$) was 43.66% in exposed men and 35.46% in exposed women which were significantly higher than control group. This permanent proximal tubular dysfunction was increased as U-Cd increased. An odds ratios of permanent proximal tubular dysfunction in subject with U-Cd >10 $\mu\text{g/g Cr}$ was 25.729 in men and 5.412 in women compare to subject with U-Cd < 5 $\mu\text{g/g Cr}$.

A bone T-score was used to indicate osteoporosis risk in exposed group comparing to control group. The result showed that exposed group has a probability of increase osteoporosis risk 1.589 times in men and 1.207 times in women compare to control group. When classify subject according to U-Cd level, a subject with U-Cd >10 $\mu\text{g/g Cr}$ had an increase osteoporosis risk 3.050 times in men and 2.144 times in women comparing to subject with U=Cd < 5 $\mu\text{g/g Cr}$. An exposed group had a risk of osteoporosis more than control group and cadmium is a risk factor.

Permanent proximal tubular dysfunction was a risk factor for bone pathology. The subject with permanent proximal tubular dysfunction had increase osteoporosis risk 3.080 times in men and 2.862 times in women compare to subject without proximal tubular

dysfunction. This evidence indicate a relation between permanent proximal tubular dysfunction and increase bone disease risk a proximal tubular dysfunction should be followed up in order to control an incidence of osteoporosis.

A population with high exposure of Cd had a high risk for proximal tubular dysfunction and osteoporosis. A proximal tubular dysfunction was a risk factor of osteoporosis in both men and women. This finding was different from previous report which mentioned that women had higher risk for bone pathology than men. An intoxication of Cd was different between population which require a systemic study to explain this phenomenon including Thai. A sensitive biomarker to indicate an abnormal bone metabolism, a bone related vitamin metabolism should be subjected in a study to find out a key factor for health care system in high risk group.



สารบัญ

หน้า

กิตติกรรมประกาศ	ก
บทสรุปผู้บริหาร.....	ข
บทคัดย่อ	จ
Abstract	ช
สารบัญ.....	ณ
สารบัญตาราง	ฐ
สารบัญภาพ	ฒ
อักษรย่อและสัญลักษณ์	ณ
บทที่ 1 บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญ	1
วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	3
บทที่ 2 แนวคิดทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
ความเป็นพิษของแคดเมียม	4
การสัมผัสแคดเมียมจากสิ่งแวดล้อมและความเป็นพิษ	5
โรคกระดูกที่เกิดจากแคดเมียม.....	7
การวินิจฉัยโรคกระดูก.....	8
ความสำคัญของวิตามินดีและวิตามินเคต่อกระบวนการสร้างเนื้อกระดูก	9
สถานการณ์ปัญหาการปนเปื้อนแคดเมียมในประเทศไทย	11
ความสูญเสียในเชิงเศรษฐศาสตร์จากโรคกระดูก	12

สารบัญ

หน้า

บทที่ 3 วิธีการศึกษา

เครื่องมือ	13
Chemicals	13
ขั้นตอนการดำเนินการ	14
ประชากรการศึกษา.....	15
การเก็บตัวอย่าง	15
การตรวจตัวชี้วัดทางชีวภาพ	16
การตรวจแคดเมียมในปัสสาวะ.....	16
การตรวจวัด Urinary β_2 Macroglobulin	17
การตรวจ Creatinine	18
การตรวจ Inorganic Phosphorus.....	19
การตรวจปริมาณ Calcium	20
การตรวจ Alkaline Phosphatase	21
การวิเคราะห์ทางสถิติ.....	22

บทที่ 4 ผลการศึกษา

อาชีพ	23
การสูบบุหรี่และดื่มสุรา.....	23
ประวัติโรคประจำตัว	27
ค่าเฉลี่ยตัวแปรระหว่างกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุม	30
ค่าเฉลี่ยมวลกระดูก	33

สารบัญ

หน้า

บทที่ 4 ผลการศึกษา (ต่อ)

ระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียมกับพยาธิสภาพของไตและกระดูก	35
พยาธิสภาพของท่อไตและเมตาบอลิซึมของกระดูก	37
การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง U-Cd และ β 2MG และ U-Cd กับ RfTSc ด้วยกราฟ	39
ความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตและกระดูกระหว่างกลุ่มเสี่ยงกับกลุ่มควบคุม	42
ความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตและกระดูกจำแนกตามกลุ่มแคดเมียม	44
พยาธิสภาพของกระดูกและพยาธิสภาพของท่อไต	47

บทที่ 5 อภิปรายผล

โรคประจำตัว.....	50
พยาธิสภาพของท่อไต	51
พยาธิสภาพของกระดูก.....	52
ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพท่อไตกับพยาธิสภาพกระดูก	53
ความเป็นพิษของแคดเมียมในเพศชาย	55
บทสรุป.....	56
ผลการดำเนินการตามวัตถุประสงค์	56
แผนดำเนินการต่อเนื่องในปีที่ 2	57
ผลสัมฤทธิ์จากปีที่ 1	57
บรรณานุกรม.....	58
ภาคผนวก 1 แบบสอบถาม	65
ภาคผนวก 2 การวิเคราะห์ตัวแปรเม็ดเลือด และความสัมพันธ์เชิงเส้น	70

สารบัญ

หน้า

ภาคผนวก 3 แผนการดำเนินงานต่อเนื่องในปีที่ 2 74

ประวัตินักวิจัย 76



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. Distribution of subject number according to occupation in exposed and non-exposed men	24
2. Distribution of subject number according to occupation in exposed and non-exposed women	25
3. Subject number distribution according to smoking status in men and women	26
4. Subject number distribution according to drinking status in men and women	26
5. Comparison of disease prevalence between exposed and non-exposed men	27
6. Comparison of disease prevalence between exposed and non-exposed women	28
7. The comparison of bone fracture and bone pain percentages between exposed and non-exposed population	29
8. Mean comparison of age, BMI, blood pressure parameters, urinary cadmium, β_2 -microglobulin, serum alkaline phosphatase, serum calcium, low density lipoprotein in men	31
9. Mean comparison of age, BMI, blood pressure parameters, urinary cadmium, β_2 -microglobulin, serum alkaline phosphatase, serum calcium, low density lipoprotein in women	32

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
10. Mean comparison of bone stiffness index and bone T-score between Non-exposed and exposed population	34
11. Mean distribution of alkaline phosphatase, serum calcium, right bone T-score, and β_2 MG according to urinary cadmium level in total population	36
12. Mean distribution of alkaline phosphatase, serum calcium, and right bone T-score according to urinary β_2 MG level in total population	38
13. Distribution of subject number according to cadmium exposed group and β_2 MG and RtTSc groups	43
14. Distribution of subject number according to U-Cd group and β_2 MG and RtTSc groups	45
15. Odds ratio of increase β_2 MG and increase osteoporosis risk according to urinary cadmium level	46
16. Distribution of subject number according to β_2 MG and RtTSc groups	48
17. Odds ratio of increase osteoporosis risk according to β_2 MG level	48

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. The reaction of β_2 -MG in the enzyme immunoassay	17
2. A relation between increase urinary Cd and urinary β_2 MG	40
3. A relation between increase urinary Cd and right heel bone T-score	41



อักษรย่อและสัญลักษณ์

Retired = เกษียณ	RBC: Red blood cell
Sewing = ตัดเย็บเสื้อผ้า	Hct: Hematocrit
Cultivation = เพาะปลูก	MCH: Mean Cell Hemoglobin
Merchant/labor = ค้าขายหรือรับจ้าง	PLT: Platelets
Government staff = ข้าราชการ	WBC: White Blood Cells
Rice farmer = ชาวนา	LY: Lymphocyte
Non-smoker = ไม่สูบบุหรี่	EO: Eosinophil
Ex-smoker = เคยสูบบุหรี่	NE: Neutrophils
Smoker = สูบบุหรี่	MO: Monocyte
Yes = มีประวัติการเป็นโรค	BA: Basophil
Hypertension = ความดันโลหิตสูง	RtSI = Right Stiffness Index = ค่ามวลกระดูกสันหลังขวา
Rhumatoid = รูมาตอย	RtTSc = Right T-score = T-score กระดูกสันหลังขวา
Hypercholesterolemia = ไขมันในเลือดสูง	LtSI = Left Stiffness Index = ค่ามวลกระดูกสันหลังซ้าย
Hyperthyroidism = โรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ	LtTSc = Left T-score = T-score กระดูกสันหลังซ้าย
Renal dysfunction = โรคไต	
Stone in urinary tract = โรคนิ่วในทางเดินปัสสาวะ	
N.S. = Not significant	
Bone fracture history = ประวัติกระดูกหัก	
Bone pain history = ประวัติการเจ็บกระดูก	
BMI = Body Mass Index	
Sbp = Systolic blood pressure	
Diabp = Diastolic blood pressure	
U-Cd = Urinary Cadmium	
β_2 MG = Urinary β_2 -macroglobulin	
ALP = serum alkaline phosphatase	
S-Ca = Serum Calcium	
LDL = Low density lipoprotein	
S.D. = Standard deviation	

บทที่ 1

บทนำ

การสัมผัสแคดเมียมเข้าไปสะสมในร่างกายในปริมาณสูง ก่อให้เกิดพยาธิสภาพหลายประการ ได้แก่ โรคไต โรคความดันโลหิตสูง และโรคกระดูก พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับไตมีลักษณะจำเพาะ ที่เรียกว่า proximal tubular dysfunction เป็นพยาธิสภาพอันดับแรกที่จะปรากฏในประชากรที่มีแคดเมียมสะสมอยู่ในร่างกายในปริมาณสูง เมื่อแคดเมียมที่สะสมอยู่ไม่ลดระดับลง จะก่อให้เกิดพยาธิสภาพกับเนื้อกระดูก พัฒนาต่อเนื่องจากเกิดโรคกระดูกบาง (osteopenia) โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) และ โรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia) (Anke et al., 1998; Horiguchi et al., 2010)

ประเทศไทยมีพื้นที่ปนเปื้อนแคดเมียมในปริมาณสูง ที่อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ซึ่งมีประชากรที่ได้รับผลกระทบ 3 ตำบล 13 หมู่บ้าน มีประชากรอาศัยอยู่ 16,561 คน ประชากรเหล่านี้บริโภคข้าวและอาหารที่มีแคดเมียมปนเปื้อน ยังผลให้มีการสะสมของโลหะแคดเมียมในร่างกายสูงกว่าระดับความปลอดภัยที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (Simmons et al., 2005) ในการศึกษาเบื้องต้นพบว่าประชากรกลุ่มนี้เกิดพยาธิสภาพกับไตมีทั้ง proximal tubular dysfunction และ glomerular dysfunction ประชากรเพศหญิงบางส่วนมีค่ามวลกระดูก (Bone mineral density) ต่ำกว่าประชากรปกติ หรือมีอาการโรคกระดูกพรุน ประชากรอีกเป็นจำนวนมากมีความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน โรคดังกล่าวเป็นโรคเรื้อรังที่มีค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาสูงถึงปีละ 83,100 บาท ต่อคน (Desai et al., 2003) หากประมาณการเป็นค่าใช้จ่ายโดยรวมของประชากรกลุ่มนี้อาจจะนับได้เป็นจำนวนเงินหลายร้อยล้านบาท โรคกระดูกนี้จะมีอุบัติการณ์รุนแรงในอนาคตหากการสัมผัส แคดเมียมยังไม่สิ้นสุด หรือมีปัจจัยเสี่ยงเร่งการเกิดโรคกระดูกพรุน การค้นหาปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิดโรคดังกล่าวจึงเป็นเรื่องเร่งด่วน ที่จะช่วยลดอัตราการเกิดโรคกระดูกและลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญ (Dusso et al., 2005; Lips, 2006)

โรคกระดูกในประชากรที่สัมผัสแคดเมียมที่สำคัญพบที่มีความสัมพันธ์กับ vitamin D และ vitamin K metabolism โดยพบว่าประชากรที่มีแคดเมียมสะสมในร่างกายในระดับสูง ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี มีพยาธิสภาพที่เกี่ยวกับความผิดปกติของ vitamin K metabolism enzyme ที่เกี่ยวข้องกับ Vitamin K ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ก่อให้เกิดการสร้างเนื้อกระดูกที่ขาดตำแหน่งจับกับแคลเซียม ไม่แข็งแรง ซึ่งอาจจะเป็นหนึ่งในคำอธิบายการสร้างเนื้อกระดูกที่ไม่มีแคลเซียม ในผู้ป่วยโรคไตอัติโตที่สัมผัสแคดเมียมในปริมาณสูงมาก เกิดพยาธิสภาพกับกระดูก จนไม่สามารถดำรงชีวิตได้อย่างปกติ และแนวโน้มของกลไกดังกล่าว อาจเกิดขึ้นได้เช่นเดียวกันในประชากรหญิงที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน และประชากรเพศชายวัยทอง ในขณะที่ความสัมพันธ์

ระหว่าง vitamin D metabolism และพยาธิสภาพของกระดูกในประชากรกลุ่มนี้ยังไม่มีการศึกษา ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนว่าพยาธิสภาพของกระดูกที่เกิดจากแคลเซียม มีความสัมพันธ์กับ vitamin D metabolism ในประชากรชาวยุโรป และญี่ปุ่นที่สัมผัสแคลเซียม ระดับของ vitamin D active metabolite ลดลง เนื่องจากแคลเซียมรบกวนการทำงานของ enzyme ในกระบวนการ metabolism ซึ่งคาดว่า การป้องกันโรคกระดูกในประชากรนี้สามารถทำได้โดยการปรับสมดุล vitamin D metabolism อย่างไรก็ตาม การป้องกันโรคด้วยวิธีดังกล่าวจำเป็นต้องมีการศึกษาระดับของ vitamin ที่เกี่ยวข้อง metabolism pathway อันมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ และมีปัจจัยเกี่ยวข้องหลายประการ ข้อมูลเหล่านี้จะเป็นประโยชน์ในการวางแผนรักษา และป้องกันการเกิดโรคกระดูกในประชากรที่สัมผัสแคลเซียมเป็นสำคัญ (Endo et al., 1998; Park et al., 2002; Zalups et al., 2003)

พยาธิสภาพของกระดูกที่เกิดในประชากรที่มีแคลเซียมสะสมในร่างกายในปริมาณสูงนั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของไต โดยเฉพาะ proximal tubular dysfunction การทำนายพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับกระดูกควรมีการศึกษาโดยใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของพลวัตของเนื้อกระดูก อาทิ เช่น N-terminal cross link of type I collagen, deoxypyridinoline เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางชีวภาพดังกล่าว สามารถใช้ทำนายความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกได้เป็นอย่างดี เมื่อประเมินเทียบกับการวัดมวลกระดูก โดยเทคนิคทางรังสีวิทยา สามารถใช้ติดตามผลการรักษา หรือการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการได้รับสารพิษจากสิ่งแวดล้อมได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Åkesson et al., 2006; Eastell et al., 2009; Ebeling et al., 2001) ช่วยให้สามารถวางแผนป้องกันการเกิดโรคกระดูกในประชากรจำนวนมากได้

ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหากลไกอธิบายการเกิดพยาธิสภาพของกระดูก โดยเฉพาะ Vitamin D และ Vitamin K metabolism โดยใช้ตัวชี้วัดพยาธิสภาพของกระดูกที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงพลวัตของกระดูก ช่วยในการวางแผนรับมือกับการเกิดโรคกระดูกที่จะเกิดขึ้นในอนาคต ลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล และเพิ่มวันแห่งคุณภาพชีวิตของประชากรกลุ่มนี้ และเป็นประโยชน์สำหรับประชากรกลุ่มอื่นที่อาศัยในพื้นที่เสี่ยงต่อการมีแคลเซียมปนเปื้อนได้ด้วย

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษากลไกการเกิดโรคกระดูกเนื่องจากการสัมผัสแคดเมียม
2. เพื่อค้นหาปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกในประชากรที่มีการสัมผัสแคดเมียมแบบเรื้อรัง
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง vitamin D metabolism, vitamin K metabolism, พยาธิสภาพของไต กับ ความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูก
4. เพื่อจำแนกปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกเพื่อสามารถนำมาใช้วางแผนป้องกันการเกิดโรคกระดูกในประชากรที่สัมผัสแคดเมียม และลดค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการรักษาพยาบาลเนื่องจากโรคกระดูก
5. เพื่อประเมินระดับแคดเมียมที่สะสมในร่างกายของประชากรที่อาศัยอยู่ในบริเวณที่มีการปนเปื้อนแคดเมียม

นิยามศัพท์

โรคกระดูก หมายถึง ความผิดปกติของกระดูกที่ทำให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง ทำให้ผู้นั้นเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น เกิดจากการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูก และลักษณะโครงสร้างภายในของกระดูก ทำให้กระดูกเปราะบาง สามารถแตกหักได้ง่าย

ความเสี่ยงการเกิดโรคกระดูก หมายถึง ภาวะที่ทำให้เนื้อกระดูกลดลงเร็วกว่าปกติ ได้แก่ อายุที่เพิ่มมากขึ้น ภาวะเพศหญิง การขาดสารอาหาร การขาดการออกกำลังกาย พันธุกรรม การได้รับสารพิษจากสิ่งแวดล้อม โรคเรื้อรัง อาทิ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไต เป็นต้น

การสัมผัสแคดเมียมแบบเรื้อรัง หมายถึง การได้รับแคดเมียมเข้าไปสะสมในร่างกายจากสิ่งแวดล้อม เป็นระยะเวลาที่นานจนเกิดการสะสมของแคดเมียมในตับ และไต เกินกว่าค่าความปลอดภัย ผ่านระบบต่าง ๆ ได้แก่ การบริโภคอาหารหรือน้ำดื่มที่มีการปนเปื้อน การสูบบุหรี่ที่มีแคดเมียมปนเปื้อน และจากการหายใจเอาเศษไอ ละอองหรือฝุ่นที่มีการปนเปื้อนแคดเมียมในอากาศ โดยเฉพาะบริเวณการทำเหมืองแร่ การหลอมสังกะสี ทองแดง และตะกั่ว

บทที่ 2

แนวคิดทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ความเป็นพิษของแคดเมียมที่มีต่อกระดูกเป็นพยาธิสภาพที่เด่นชัด โดยเฉพาะเมื่อมีการสะสมแคดเมียมในร่างกายเป็นระยะเวลาที่นานจนถึงระดับวิกฤต แคดเมียมจะก่อให้เกิดพยาธิสภาพกับไต เพิ่มการสูญเสียแคลเซียมและฟอสฟอรัสไปกับปัสสาวะ รบกวนการสร้างวิตามิน และฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเนื้อกระดูก จนก่อให้เกิดโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) และโรคกระดูกนุ่ม (Osteomalacia) พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับกระดูกนั้นจะพบได้แตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ที่มีการปนเปื้อนขึ้นอยู่กับระดับแคดเมียมที่สะสม เชื้อชาติ และ ลักษณะทางประชากร

ประชากรชาวไทย ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีการปนเปื้อนของแคดเมียม เช่นในพื้นที่ อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ประเทศไทย เป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับกระดูกก่อนวัยอันควร เนื่องด้วยมีระดับแคดเมียมที่สะสมอยู่ในร่างกายสูงกว่าค่าความปลอดภัยที่กำหนดไว้โดยองค์การอนามัยโลก ซึ่งจะส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพของไต, vitamin D, vitamin K metabolism เกิดความไม่สมดุลของการเมตาบอลิซึมของวิตามินเหล่านี้ จนทำให้ระดับของวิตามิน ดังกล่าวลดระดับลงเป็นสัดส่วนกับปริมาณแคดเมียมที่สะสมในร่างกายหรือพยาธิสภาพของไต จนถึงระดับวิกฤตก่อให้เกิดการสร้างเนื้อกระดูกที่ผิดปกติ มีการละลายของกระดูกมากกว่าการสร้างเนื้อกระดูก นอกจากนี้แล้วพยาธิสภาพของไตที่ปรากฏก็อาจส่งผลให้เกิดการสูญเสีย vitamin D binding protein ไปในปัสสาวะในปริมาณสูง จนทำให้ระดับ vitamin D active metabolite ที่ถูกสร้างขึ้นขาดโปรตีนที่จะขนส่ง vitamin D active metabolite ไปยังอวัยวะเป้าหมาย ยังผลเพิ่มพยาธิสภาพของกระดูก เร่งให้เกิดโรคกระดูกขึ้นเร็วกว่าปกติ

ความเป็นพิษของแคดเมียม

แคดเมียมเป็นโลหะที่มีความเป็นพิษจัดเป็นโลหะที่อยู่ในกลุ่ม IIB ในตารางธาตุ ในตำแหน่งระหว่างสังกะสีและปรอท มนุษย์สัมผัสแคดเมียมจากการบริโภคอาหารและสูบบุหรี่ที่มีแคดเมียมปนเปื้อนอยู่ ทางระบบทางเดินอาหาร และทางเดินหายใจ(ATSDR, 1999; Satarug et al., 2008) แคดเมียมมีคุณลักษณะคล้ายคลึงกับธาตุที่จำเป็นต่อร่างกายหลายธาตุ อาทิเช่นสังกะสี แคลเซียม ซีลีเนียม แมกนีเซียม ในลักษณะของเลขออกซิเดชัน (+2) ทำให้มันสามารถแย่งจับกับโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับธาตุจำเป็นดังกล่าว โปรตีนจะเกิดการเสียสภาพไม่สามารถทำงานได้อย่างปกติ แย่งจับกับ detoxifying molecule ในเซลล์ ทำให้ประสิทธิภาพในการป้องกันตัวของเซลล์ผิดปกติ เมื่อมีพยาธิสภาพขึ้นกับเซลล์ เช่น oxidative stress และเกิดสารพิษรั่วไหลเข้าสู่เซลล์ เซลล์ก็จะไม่สามารถป้องกันตัวเองได้ และเกิดพยาธิสภาพต่อเซลล์ตามมาในที่สุด

เนื่องด้วยแคดเมียมเป็นโลหะที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก เมื่อเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ แคดเมียมจะจับกับโปรตีนในกระแสเลือด กระจายเข้าไปสู่อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย อวัยวะเป้าหมายสำคัญของแคดเมียมคือ ตับและไต ในบริเวณตับจะมี lysosomal enzyme ที่มีความสามารถตัดแคดเมียมออกจากโปรตีน ทำให้แคดเมียมอยู่ในรูป free form สามารถก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ กระตุ้นการสร้างโปรตีนหลายชนิดที่ผิดปกติ กระตุ้นการสร้าง metallothionine ซึ่งมี affinity จับกับแคดเมียมได้เป็นอย่างดี ตับเป็นอวัยวะที่มีการสะสมของแคดเมียมในปริมาณสูง เช่นเดียวกับไต เมื่อ แคดเมียมจับกับ metallothionine ที่ตับแล้วก็จะถูกส่งกลับไปยัง blood circulation จนมาถึงไต ซึ่งเป็นอวัยวะเป้าหมายที่สำคัญ ที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ อย่างมากมาย

ที่บริเวณไตมี lysosomal enzyme ที่สามารถตัดแคดเมียมออกจากโมเลกุลของโปรตีนได้ เช่นเดียวกับที่ตับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งไตเป็นอวัยวะที่มีการใช้พลังงานสูง มีการไหลเวียนของเลือดมาบริเวณดังกล่าวมาก ทำให้เมื่อแคดเมียมสะสมที่ไตมาก ก็จะทำให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรง อันได้แก่ proximal tubular dysfunction, essential element reabsorption impairment, การสร้างฮอร์โมนที่เกิดที่ไต โดยเฉพาะ erythropoietin และ vitamin D active metabolite ลดลง ในบางรายที่มีการสะสมแคดเมียมในร่างกายสูง ก็จะทำให้เกิดพยาธิสภาพกับกรวยไต glomerular dysfunction ขึ้นร่วมด้วย นอกจากนั้นแล้ว ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญที่สะสมแคดเมียมในร่างกายของมนุษย์ เนื่องด้วยเมื่อหลุดเป็น free form ที่บริเวณไตแล้ว มันจะกระตุ้นให้มีการสร้างโปรตีนขึ้น และแคดเมียมก็จะรวมตัวกับโปรตีนดังกล่าว ไม่สามารถถูกขับออกทางปัสสาวะได้ แคดเมียมจึงถูกสะสมอยู่ที่ไต พยาธิสภาพต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับไต ยังผลให้เมตาบอลิซึมของกระดูกผิดปกติ ระบบการสร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติ เกิดพยาธิสภาพกับหลอดเลือดและหัวใจ การสร้างฮอร์โมนที่ผิดปกติ (Astor et al., 2002; Berns, 2007; Edwards et al., 2009; Horiguchi et al., 2010; Prozialeck et al., 2006) โดยโรคที่มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพดังกล่าวได้แก่ โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) โรคกระดูกบาง (osteopenia) โรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia) โรคความดันโลหิตสูง โรคโลหิตจาง (Åkesson et al., 2006; Berglund et al., 2000; Engström et al., 2009; Tsukahara et al., 2003; Vahter et al., 2007)

ข้อมูลประกอบการศึกษาตามวัตถุประสงค์การวิจัยข้อ 2

การสัมผัสแคดเมียมจากสิ่งแวดล้อมและความเป็พิษ

แคดเมียมที่ปนเปื้อนอยู่ในธรรมชาติจนเป็นเหตุให้เกิดการสะสมในธรรมชาติ เชื่อมโยงมาสู่ห่วงโซ่อาหาร จนมาสะสมในร่างกายของมนุษย์ เกิดจากกิจกรรมการทำเหมืองแร่เป็นหลัก ด้วยลักษณะทางเคมีที่คล้ายคลึงกับโลหะหลายชนิด ทำให้แคดเมียมเป็นเพื่อนแร่ที่พบร่วมกับสังกะสี ดีบุก และตะกั่ว ซึ่งเป็นโลหะที่มีคุณค่าทางเศรษฐกิจ การทำเหมืองแร่มักจะเป็นสาเหตุหลักในการปนเปื้อนของแคดเมียมเข้าสู่แหล่งน้ำธรรมชาติ และชุมชน ในประเทศญี่ปุ่นพบการ

ปนเปื้อนของแคดเมียมในที่ราบลุ่มแม่น้ำ Jinzu และ แม่น้ำ Kakehashi ที่สามารถพิสูจน์ได้อย่างชัดเจนว่าเหมืองเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนของแคดเมียมเข้าสู่แหล่งน้ำธรรมชาติ (Horiguchi et al., 2010; Nakano et al., 1987; Nogawa et al., 1983; Ogawa et al., 2004; Watanabe et al., 2002) เหมืองในบริเวณดังกล่าวตั้งอยู่ต้นน้ำของแม่น้ำทำให้ประชาชนที่ใช้น้ำในแม่น้ำดังกล่าว ได้รับแคดเมียมเข้าไปสะสมในร่างกาย

การปนเปื้อนของแคดเมียมในแหล่งน้ำก่อให้เกิดการสะสมของแคดเมียมในเนื้อปลา ผักที่ปลูกในบริเวณดังกล่าว และข้าว ซึ่งมีการผันน้ำจากแม่น้ำ Jinzu ไปสู่ไร่นา ทำให้พื้นที่เหล่านั้นเกิดการสะสมของแคดเมียม ข้าวที่เพาะปลูกก็มีการดูดซึมแคดเมียมเข้าไปสะสมอยู่ในเมล็ดข้าว เมื่อประชาชนนำข้าวดังกล่าวมาบริโภคทำให้เกิดการสะสมของแคดเมียมในร่างกาย ซึ่งข้าวจัดเป็นอาหารหลักของประชากรเอเชีย การบริโภคข้าวที่ปนเปื้อนแคดเมียมจึงเป็นสาเหตุหลักในการสะสมของแคดเมียมในร่างกายของมนุษย์

นอกจากประเทศญี่ปุ่นแล้ว ยังพบมีการปนเปื้อนของโลหะแคดเมียมในสิ่งแวดล้อมในประเทศจีน ประเทศสวีเดน และประเทศเบลเยียม ระดับของแคดเมียมที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมของประเทศเหล่านี้มีความแตกต่างกัน รวมถึงพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นก็มีความแตกต่างกัน บางประเทศพบความสัมพันธ์ระหว่างแคดเมียมกับพยาธิสภาพของท่อไต โรคกระดูกบาง ความผิดปกติในกระบวนการสร้างเนื้อกระดูก และความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก ในขณะที่บริเวณที่มีการปนเปื้อนอยู่ในระดับที่ไม่สูงนัก ความสัมพันธ์ระหว่างระดับแคดเมียมกับพยาธิสภาพของกระดูก หรือ ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพของไตกับพยาธิสภาพของกระดูก ปรากฏไม่ชัดเจน มีเฉพาะความสัมพันธ์ระหว่างระดับแคดเมียมกับพยาธิสภาพของไต เท่านั้นที่ยังปรากฏ เช่นเดียวกับพื้นที่ที่มีระดับแคดเมียมปนเปื้อนสูง (Åkesson et al., 2006; Alfvén et al., 2000; Järup et al., 1998; Järup et al., 2000; Jin et al., 2004; Nordberg et al., 2002)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสแคดเมียมและพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องจึงเป็นเรื่องจำเป็นเพื่อหาคำอธิบายกลไกที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพดังกล่าว ตลอดจนเป็นโมเดลในการศึกษาพิษของโลหะหนัก เพื่อใช้วางแผนกรณีที่ต้องมีกิจกรรมอุตสาหกรรมที่อาจจะก่อให้เกิดการปนเปื้อนของแคดเมียมสู่สิ่งแวดล้อมได้อีก เป็นการป้องกันปัญหาสุขภาพที่จะตามมา

ข้อมูลประกอบการศึกษาตามวัตถุประสงค์การวิจัยข้อ 1 และ 2

โรคกระดูกที่เกิดจากแคลเซียม

แคลเซียมที่สะสมอยู่ในร่างกายจะส่งผลกระทบต่อเมตาบอลิซึม ของแคลเซียม ฟอสฟอรัส การสร้างฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูกหลายชนิด เพิ่มการขับออกของแคลเซียม และฟอสฟอรัสในปัสสาวะ ทำให้ระดับของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดลดต่ำลง ร่างกายจะชดเชยแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่สูญเสียไปโดยการเร่งการเกิด bone resorption ปล่อย แคลเซียมและฟอสฟอรัสเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งกลไกดังกล่าวก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อกระดูก ทำให้เนื้อเยื่อกระดูกมีความผิดปกติ ความรุนแรงของโรคกระดูกที่เกิดจากแคลเซียมสามารถแยก ออกได้หลายระดับขึ้นกับระดับแคลเซียมที่สะสมในร่างกาย อายุของประชากร เพศ และโรคประจำตัว โรคกระดูกที่เกิดจากแคลเซียมที่สำคัญคือ โรคอิตอิตอ หรือ โรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia) และ โรคกระดูกพรุน (osteoporosis)

โรคอิตอ อิตอ เป็นพยาธิสภาพที่รุนแรงที่สุดของการเกิดพิษจากแคลเซียม มีพยาธิสภาพ ร่วมกันระหว่าง proximal tubule ของไตและกระดูก ผู้ป่วยโรคดังกล่าวมีระดับแคลเซียมสะสมใน ร่างกายสูงกว่าค่าความปลอดภัยหลายเท่า ($>10 \mu\text{g/g Cr}$) (Nogawa et al., 1996) มีการขับแคลเซียม และฟอสฟอรัส ในปัสสาวะสูงกว่าประชากรปกติ มีระดับของ vitamin D active metabolite ลดลง (Aoshima et al., 1988; Aoshima et al., 1991; Aoshima et al., 1993; Aoshima et al., 1995) ผู้ป่วยมีระดับของ inorganic phosphorus ในเลือดต่ำกว่าปกติ ในขณะที่ระดับ แคลเซียม ยังอยู่ในช่วงปกติ พยาธิสภาพของกระดูก จะมีอาการกระดูกนุ่ม (osteomalacia) ซึ่งเกิดจากการสร้างเนื้อกระดูกที่ผิดปกติ แคลเซียมไม่สะสมในเนื้อกระดูก ทำให้กระดูกไม่แข็งแรง เกิดรอยหักที่ X-ray พบเป็นลักษณะ psuedofracture (Looser's zones) อันเกิดจาก decalcification ผู้ป่วยจะมีความเจ็บปวดอย่างแสนสาหัส เนื่องจากพยาธิสภาพที่เกิดจากกระดูก แม้การหายใจเข้าออก หรือ ไอ จาม ก็จะทำให้มีอาการเจ็บปวด จนไม่สามารถดำรงชีวิต อยู่ได้อย่างปกติ ผู้ป่วยจะต้องได้รับยาระงับปวดตลอดเวลา ซึ่งพบอุบัติการณ์ของโรคอิตอิตอ ในสตรีวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal women) มากที่สุด (Nogawa et al., 1996)

ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคอิตอ อิตอ คือการมีบุตรหลายคน และภาวะทุพโภชนาการ (Anke et al., 1998; Horiguchi et al., 2010; Kasuya et al., 1992) นอกจาก ความทุกข์ทรมานที่เกิดขึ้นกับตัวผู้ป่วยเองแล้ว สมาชิกในครอบครัวที่ทำการดูแล ผู้ป่วยดังกล่าว ก็ไม่สามารถประกอบอาชีพได้อย่างปกติ เนื่องจากต้องดูแลผู้ป่วยตลอดเวลาทำให้มีค่าใช้จ่ายทั้งทางตรงจากรักษาพยาบาล และการสูญเสียรายได้ปกติ การปนเปื้อนของแคลเซียมในเขตที่ราบลุ่มแม่น้ำ Jinzu มีการพิสูจน์และพบว่าเป็นความผิดพลาดของบริษัทสัมปทานเหมืองที่อยู่บริเวณต้นน้ำของแม่น้ำดังกล่าว จึงมีการฟ้องร้องเรียกค่าเสียหายจากบริษัทและรัฐบาลที่ขาดการควบคุม จนทำให้เกิดความเดือดร้อนในประชาชน นำมาสู่การชดเชย และการฟื้นฟูพื้นที่เขตดังกล่าว โดย ใช้เงินในการดำเนินการคิดเป็นเงินไทย หลายหมื่นล้านบาท

การชดเชยความเสียหายที่เกิดขึ้นเป็นการร่วมกันรับผิดชอบระหว่างบริษัทเหมืองและรัฐบาล โดยค่าชดเชยที่จ่ายให้กับครอบครัวของผู้ป่วยโรคอิตาลีคิดเป็นเงินไทย ประมาณ 30,000 บาทต่อเดือน และสำหรับผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพร้ายแรงแต่ยังไม่ถึงขั้นเป็นโรคอิตาลีจะได้รับค่าชดเชย คิดเป็นเงินไทย ประมาณ 20,000 บาทต่อเดือน จนกว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะเสียชีวิต ยังไม่รวมถึงค่าชดเชยครั้งแรกที่ต้องจ่ายให้กับครอบครัวผู้ป่วยอีกประมาณ 300,000 บาท ต่อราย ถึงแม้ค่าใช้จ่ายดังกล่าวจะเป็นตัวเลขที่ค่อนข้างสูง แต่ก็ยังไม่ครอบคลุมถึงค่าใช้จ่ายที่รัฐบาลต้องจ่ายเพื่อรักษาพยาบาลคนไข้เหล่านี้ และคนไข้บางรายมีอายุมากกว่า 80 ปี ซึ่งได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคอิตาลีตั้งแต่อายุ 50 ปี ทำให้ต้องมีการจ่ายค่าชดเชย เป็นระยะเวลา 30 ปี คิดเป็นรายจ่ายเฉพาะ เงินชดเชยรายเดือน 10,800,000 บาท ต่อราย โดยไม่รวมค่าความสูญเสียด้านวันแห่งคุณภาพชีวิต โอกาสทางเศรษฐกิจของสมาชิกในครอบครัว และค่ารักษาพยาบาลที่รัฐบาลต้องรับผิดชอบ

ข้อมูลประกอบการศึกษาตามวัตถุประสงค์การวิจัยข้อ 1, 2, 4 และ 5

การวินิจฉัยโรคกระดูก

เนื้อเยื่อกระดูกมีความเป็นพลวัต เนื่องจากเป็นแหล่งสะสมของแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่สำคัญของร่างกาย ซึ่งจะถูกละลายเพื่อส่งแคลเซียมและฟอสฟอรัสเข้าสู่กระแสเลือดเมื่อระดับของแคลเซียมหรือฟอสฟอรัสลดต่ำลง เนื้อเยื่อกระดูกก็จะถูกควบคุมให้มีความสมดุลระหว่างการสร้างและการละลายของเนื้อกระดูกโดยฮอร์โมนหลายชนิด เมื่อกระบวนการสร้างและการละลายของกระดูกไม่สมดุลจะก่อให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นกับกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากพยาธิสภาพนั้นเกิดขึ้นต่อเนื่องยาวนานจนร่างกายไม่สามารถฟื้นฟูสภาพได้ก็จะทำให้เกิดโรคกระดูกบาง โรคกระดูกพรุนขึ้น การวินิจฉัยโรคกระดูกที่ใช้ในโรงพยาบาล จะใช้การวัดความหนาแน่นมวลของกระดูก ของผู้ป่วย เช่น Dual Energy X-ray Absorptiometry เป็นเทคนิคที่ใช้ในการบ่งชี้การเป็นโรคกระดูกพรุน หรือกระดูกบางที่มีประสิทธิภาพ และใช้ในโรงพยาบาลโดยทั่วไป จัดเป็น gold standard ในการบ่งชี้โรคกระดูก อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อกระดูกที่สามารถติดตามโดยรังสีเทคนิค อาจจะใช้เวลานานที่จะพบความเปลี่ยนแปลงในเชิงกายวิภาคศาสตร์ จึงมีข้อจำกัดในการใช้ติดตามการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อกระดูกอันเนื่องจากการได้รับสารพิษ หรือผลการรักษา

ตัวบ่งชี้พยาธิสภาพของกระดูกกลุ่มต่อมาเป็นเทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่พัฒนาขึ้นเพื่อติดตามการให้การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูก อย่างใกล้ชิด ให้ผลรวดเร็ว นั่นคือตัวบ่งชี้การสร้างเนื้อกระดูก หรือการละลายของกระดูกได้แก่ C-terminal cross link of type I collagen (CTX), N-terminal cross link of type I collagen (NTx), Deoxypyridinoline (DPD), Osteocalcin (OC), Undercarboxylated osteocalcin เป็นต้น ตัวชี้วัดเหล่านี้ เป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกระบวนการสร้างหรือละลายกระดูก ซึ่งมีประโยชน์ในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิ

สมของกระดูกในช่วงเวลาสั้น ๆ เพื่อให้การรักษาพยาบาลมีประสิทธิภาพ ตลอดจนยังมีประโยชน์ในการศึกษาพยาธิสภาพของเนื้อกระดูกที่เกิดจากการได้รับสารพิษจากสิ่งแวดล้อมอีกด้วย (Åkesson et al., 2006; Eastell et al., 2009; Ebeling et al., 2001; Nambunmee et al., 2010)

ความสำคัญของวิตามินดีและวิตามินเคต่อกระบวนการสร้างเนื้อกระดูก

กระบวนการสร้างเนื้อกระดูกประกอบด้วย 2 กระบวนการที่สำคัญ คือ การสร้างเนื้อกระดูก (bone formation) และการละลายเนื้อกระดูก (bone resorption) bone resorption เป็นกระบวนการเพื่อควบคุมสมดุลของแคลเซียม และฟอสฟอรัสในระบบไหลเวียนของเลือด ถูกควบคุมโดย Parathyroid hormone (PTH) เมื่อระดับแคลเซียม หรือฟอสฟอรัสในเลือดลดต่ำลง PTH จะถูกหลั่งเข้ามาสู่กระแสเลือด เพื่อส่งสัญญาณให้ osteoclast เซลล์ ที่อยู่บริเวณกระดูกละลายเนื้อกระดูกเพื่อส่งแคลเซียมและฟอสฟอรัส รวมถึงส่งสัญญาณไปที่ตับและไต เพื่อให้สร้าง vitamin D active metabolite เพื่อควบคุมระดับของ PTH กลับ vitamin D มีฤทธิ์ในการเร่งการดูดซึมแคลเซียม จากทางเดินอาหาร ด้วยการกระตุ้นการสังเคราะห์ calcium binding protein ยับยั้งการทำงานของ osteoclast cell ลดการเกิด bone resorption และลดระดับการสังเคราะห์ PTH (Dusso et al., 2005; Lips, 2006)

อย่างไรก็ตามในกรณีการเกิดพิษจากแคดเมียมพบว่าระดับ PTH กับ vitamin D ในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้น ซึ่งมีหลายการศึกษาได้เสนอความสัมพันธ์ระหว่างเมตาบอลิซึมของแคลเซียมกับแคดเมียมไว้ว่า แคดเมียมที่สะสมอยู่ที่ไตจะรบกวนการทำงานของ hydroxylase enzyme ซึ่งทำหน้าที่สร้าง vitamin D active metabolite ทำให้ เมื่อ PTH หลั่งออกมาในระบบไหลเวียนเลือดเพิ่มขึ้น ไตไม่สามารถสร้าง vitamin D active metabolite ตอบสนองสัญญาณของ PTH ได้ ทำให้ฤทธิ์ของ PTH คงอยู่ยาวนานก่อให้เกิด bone resorption ต่อเนื่องจนเกิดโรคกระดูกในที่สุด (Berglund et al., 2000; Engström et al., 2009; Lips, 2006)

Vitamin D เป็นตัวแปรที่สำคัญต่อการสร้างเนื้อกระดูก แหล่งของ vitamin D ที่สำคัญมาจากอาหารและการสัมผัสแสงแดด เมื่อ vitamin D เข้าสู่ระบบทางเดินอาหารมันจะถูกส่งไปที่ตับเกิดการเปลี่ยนโครงสร้างโดย 25-hydroxylase enzyme เกิดเป็น 25(OH) vitamin D จากนั้นจะถูกขนส่งต่อไปที่ไต โดยโปรตีน vitamin D binding protein ที่สร้างขึ้นจากตับ ซึ่งมี affinity กับ 25(OH) vitamin D เมื่อ 25(OH) vitamin D ถูกส่งมาที่ไต จะถูกเปลี่ยนแปลงรูปฟอร์มอีกครั้งโดย enzyme 1 α -hydroxylase เปลี่ยนเป็น 1 α ,25(OH)₂ vitamin D ซึ่งเป็น active form ของ vitamin D และถูกขนส่งเข้าสู่กระแสเลือดไปสู่อวัยวะเป้าหมายโดย vitamin D binding protein อีกครั้งหนึ่ง นอกจากนี้แคดเมียมจะรบกวนการทำงานของ hydroxylase enzyme ที่ไตแล้ว ยังมีรายงานว่า พยาธิสภาพของไตที่เกิดจากแคดเมียมอาจจะส่งผลให้มีการสูญเสีย vitamin D

binding protein ไปกับปัสสาวะมากขึ้นจนทำให้มี vitamin D binding protein ไม่เพียงพอที่จะขนส่ง vitamin D active metabolite ไปยังอวัยวะเป้าหมาย(Teranishi et al., 1983)

นอกจากกลไกข้างต้นแล้วยังมีผู้เสนอไว้ว่าถึงแม้การสร้าง vitamin D active metabolite จะเกิดขึ้น แรงให้เกิดการสร้างเนื้อกระดูก แรงการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหาร แต่เนื่องจาก calcium binding protein และ protein transporter อีกหลายตัวที่ทำหน้าที่ในการขนส่ง calcium จากทางเดินอาหารเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด และเซลล์ มี affinity ต่อแคลเซียม ดังนั้นเมื่อมีสัญญาณส่งไปสร้างโปรตีนกลุ่มดังกล่าวมากขึ้น มันจึงเพิ่มการขนส่งแคลเซียมเข้ามาสะสมในร่างกายเพิ่มมากขึ้น จนเพิ่มพยาธิสภาพเพิ่มขึ้นด้วย (Endo et al., 1998; Park et al., 2002; Zalups et al., 2003) การดำรงชีวิตอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีแคลเซียมปนเปื้อนอยู่จึงยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคต่าง ๆ และทำให้การรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับแคลเซียมไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร อย่างไรก็ตามกลไกที่เสนอมาทันทีนั้นยังเป็นการอภิปรายในเวทีระดับนานาชาติ โดยกลไกที่แท้จริงที่อธิบายการเกิดโรคกระดูกในประชากรที่สัมผัสแคลเซียมคือกลไกใดยังไม่ทราบแน่ชัด

Vitamin K เป็นวิตามินอีกชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญในการสร้างเนื้อกระดูก vitamin K เป็น cofactor ที่สำคัญในการสร้าง osteocalcin ซึ่งเป็นโมเลกุลที่จะประกอบเป็นเนื้อเยื่อกระดูกที่แข็งแรง vitamin K เป็น cofactor (Kaneki et al., 2006; Yamauchi et al., 2010) ของ enzyme gamma glutamyl carboxylase ที่มีหน้าที่ปรับโครงสร้างของ glutamate residue ที่ 17, 21 และ 24 ของ osteocalcin ตัวอ่อน (under-carboxylated osteocalcin) ไปเป็น osteocalcin ที่สมบูรณ์พร้อมจะฝังตัวเป็นเนื้อเยื่อกระดูกที่สมบูรณ์(Kaneki et al., 2006; Mackie, 2003) การเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง glutamate residue จะทำให้โมเลกุลของ osteocalcin มีโครงสร้างที่สามารถจับกับแคลเซียมไว้ เกิดเป็น osteocalcin ที่แข็งแรง การขาดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างดังกล่าวจะทำให้เกิด osteocalcin โมเลกุล ที่ไม่แข็งแรง ขาดแคลเซียมในโมเลกุล นอกจากนั้นแล้วยังมีผู้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ vitamin K กับ osteoprotegerin ซึ่งเป็น cytokine ที่ยับยั้งการละลายของกระดูกในประชากรที่มีพยาธิสภาพของไต ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในผู้สัมผัสแคลเซียม ความสัมพันธ์ระหว่าง vitamin K กับพยาธิสภาพกับกระดูกในกลุ่มประชากรที่สัมผัสแคลเซียม ในอำเภอแม่สอดถูกรายงานเมื่อปี 2008 (Nambunmee et al., 2008) การศึกษาดังกล่าวศึกษาในประชากรเพศชายจำนวน 43 คน และเพศหญิงจำนวน 79 คน ที่อายุมากกว่า 50 ปี และมีพยาธิสภาพของท่อไตแล้ว ซึ่งผลการศึกษาชี้ให้เห็นถึงแนวโน้มความสัมพันธ์ระหว่าง under-carboxylated osteocalcin กับระดับแคลเซียม และอาจจะเกิดปรากฏการณ์เช่นเดียวกันนี้ในประชากรกลุ่มอายุอื่น รวมไปถึงในการรักษาผู้ป่วยโรคไตไตในประเทศญี่ปุ่นมีการใช้ vitamin K ร่วมด้วย ซึ่งให้ผลการรักษาที่ยอมรับได้(Kasuya et al., 1992) ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ vitamin K กับพยาธิสภาพของกระดูกในกลุ่มประชากรที่

สัมผัสแคดเมียมจึงควรมีการศึกษาเพื่อให้เข้าใจกลไกการเกิดพิษต่อกระดูก อันจะเชื่อมโยงมาสู่การวางแผนรับมือกับพยาธิสภาพในกลุ่มประชากรนี้ที่อาจจะเกิดขึ้นได้ในอนาคต

ข้อมูลประกอบการศึกษาตามวัตถุประสงค์การวิจัยข้อ 2, 3 และ 4

สถานการณ์ปัญหาการปนเปื้อนแคดเมียมในประเทศไทย

การปนเปื้อนของโลหะแคดเมียมในดิน น้ำ และข้าว มีการรายงานในบริเวณ อำเภอ แม่สอด จังหวัดตาก โดยพบว่าประชากรที่ได้รับผลกระทบ 16,561 คน จาก 13 หมู่บ้าน 3 ตำบล ระดับของ แคดเมียมที่ปนเปื้อนอยู่ในดินที่สุ่มตรวจ มีค่ามากกว่าระดับความปลอดภัยที่ 2 mg/kg (Simmons et al., 2005) เช่นเดียวกันกับระดับแคดเมียมในเมล็ดข้าว พบว่าร้อยละ 90 ของเมล็ดข้าวที่สุ่มตรวจ มีระดับแคดเมียมสูงกว่าระดับความปลอดภัยที่ 0.2 mg/kg ในขณะที่ ร้อยละ 25 ของประชากรที่สุ่มตรวจก็มีระดับแคดเมียมสะสมอยู่ในร่างกายสูงกว่าระดับความปลอดภัยที่ 2 µg/g Cr (Zarcinas et al., 2004) บริเวณดังกล่าวมีการทำเหมืองแร่อยู่ในบริเวณต้นน้ำซึ่งสันนิษฐานว่าเป็นหนึ่งในสาเหตุของการปนเปื้อนโลหะแคดเมียมมาสู่สิ่งแวดล้อม โดยมีการทำเหมืองมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2520 และมีเหมืองหนึ่งแห่งกำลังดำเนินการอยู่ในปัจจุบัน

เกษตรกรรมเป็นอาชีพหลักของประชากรในบริเวณนี้ โดยเฉพาะการปลูกข้าวหอมมะลิ ในปี พ.ศ. 2547 ทีมงานจากโรงพยาบาลแม่สอดและสำนักโรคจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อม กระทรวงสาธารณสุข ได้สำรวจระดับแคดเมียมที่สะสมอยู่ในร่างกายของประชากรที่มีอายุมากกว่า 15 ปี บริบูรณ์ พบว่า จากประชากรที่สำรวจจำนวน 7,697 ราย มีระดับแคดเมียมที่สูงกว่า 5 µg/g Cr ถึงร้อยละ 7.2 หรือ 554 ราย เมื่อมีการติดตามระดับการสะสมแคดเมียมในประชากรดังกล่าวในปี 2550 พบว่ามีจำนวนประชากรที่มีระดับแคดเมียมที่ขับออกในปัสสาวะ >5 µg/g Cr เพิ่มขึ้นเป็น 663 ราย เป็นชาย 248 ราย และหญิง 415 ราย

พยาธิสภาพอันเกี่ยวเนื่องกับแคดเมียมในประชากรกลุ่มนี้ ได้แก่ Proximal tubular dysfunction, Bone metabolism dysfunction, Anemia, Hypertension, นิ่วในกระเพาะปัสสาวะ, โรคกระดูกพรุน (Honda et al., 2010; Limpatanachote, 2007; Limpatanachote P, 2010; Limpatanachote et al., 2009; Swaddiwudhipong et al., 2010; Teeyakasem et al., 2007) เนื่องจากแคดเมียมเป็นโลหะพิษมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายมนุษย์ยาวนาน เมื่อสัมผัสเข้าสู่ร่างกาย จะถูกขับออกยากและใช้ระยะเวลายาวนาน ทำให้แคดเมียมที่สะสมถึงระดับวิกฤตก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ นอกจากนั้นแล้ว แนวโน้มของการสัมผัสแคดเมียมเพิ่มในประชากรกลุ่มนี้ยังมีอยู่อย่างต่อเนื่อง ดูได้จากจำนวนของประชากรที่มีระดับแคดเมียมสะสมในร่างกายเพิ่มขึ้นจากการสำรวจในครั้งแรก ประชากรกลุ่มนี้จึงต้องการการเฝ้าระวังเพื่อป้องกันพยาธิสภาพร้ายแรงที่อาจจะเกิดตามมาในอนาคต

ข้อมูลประกอบการศึกษาตามวัตถุประสงค์การวิจัยข้อ 5

ความสูญเสียในเชิงเศรษฐศาสตร์จากโรคระดุก

จากการศึกษาเชิงเศรษฐศาสตร์เพื่อเปรียบเทียบค่ารักษาพยาบาลอันเกิดจากโรคระดุกพรุนและกระดูกหักของ Desai et al. (2003)(Desai et al., 2003) พบว่า ผู้ป่วยโรคระดุกพรุน มีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ได้แก่ ค่า X-ray, ค่าผ่าตัด, ค่ายา, ค่าบริการทางการแพทย์, ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ, ค่ารถพยาบาล คิดเป็นปีละ 2,770 US\$ หรือคิดเป็นเงินไทย 83,100 บาท ต่อปี โดยค่าใช้จ่ายดังกล่าวจะยิ่งเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีกระดูกหักร่วมด้วย โดยจะมีค่าใช้จ่ายเฉลี่ยปีละ 3,749 US\$ หรือ 112,470 บาท ซึ่งสอดคล้องกับค่าใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยอาการกระดูกสะโพกหักของโรงพยาบาลรามธิบดี ที่จะมีค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยตรงคิดเป็นเงิน 59,881 บาท โดยยังไม่รวมค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ค่าดูแลสุขภาพหลังจากรักษาพยาบาลแล้ว และค่าความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เกิดขึ้นกับตัวคนไข้และครอบครัว

หากคำนวณจากจำนวนประชากรในอำเภอแม่สอด จังหวัดตากที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระดุก เพียงร้อยละ 20 จากประชากรที่มีแคดเมียมสะสมอยู่ในร่างกายมากกว่า $2 \mu\text{g/g Cr}$ ทั้งหมด 4,187 ราย(Swaddiwudhipong et al., 2007) คิดเป็น 837 ราย จะมีค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการดูแลรักษาปีละ $83,100 \times 837 = 69,554,700$ บาท การชะลอการเกิดโรคดังกล่าวในประชากรกลุ่มนี้เพียง 5 ปี จะช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาพยาบาลได้ถึง $5 \times 69,554,700 = 347,773,500$ บาท รวมถึงเพิ่มวันแห่งคุณภาพชีวิต โอกาสในการสร้างรายได้ให้กับประเทศ และเสริมสร้างความสัมพันธ์ในครอบครัว

บทที่ 3

วิธีการศึกษา

2.1 ประเภทการวิจัย

การวิจัยเชิงประยุกต์ (Applied Research)

2.2 เครื่องมือ

1. Atomic absorption spectrophotometer (Shimadzu Model AA-6300, Japan) equipped with a hollow cadmium cathode lamp and autosampler (Shimadzu ASC-6100, Japan)
ใช้ในการตรวจวัดระดับแคดเมียมในปัสสาวะ
2. Hematology auto-analyzer (Beckman Coulter[®] Model Coulter[®] Hmx, USA)
ใช้สำหรับตรวจวัดความผิดปกติของเม็ดเลือด
3. Clinical chemistry auto-analyzer (Beckman Coulter[®] Model Synchron CX3, USA)
ใช้สำหรับตรวจวัด β_2 -Microglobulin, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus, creatinine

2.3 Chemicals

1. Certified urinary standard reference material (The National Institute of Standards, USA)
2. GLAZYME, β_2 -microglobulin-EIA (Sanyo Chemical Industries, Ltd., Japan)
3. Latex particle enhanced turbidimetric immunoassay PET kit (Dako, Glostrup, Denmark)
4. Palladium solution (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan)
5. Standard solution of cadmium concentration 1,000 mg/l (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan)
6. Standard solution of calcium concentration 100 mg/l (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan)

2.4 ขั้นตอนดำเนินการ

1. ประชุมทีมวิจัยเพื่อวางแผนการเก็บตัวอย่าง การขนส่งตัวอย่าง ความคงตัวของตัวอย่างทางชีวภาพ พื้นที่ที่จะเก็บตัวอย่าง จำนวนประชากรที่จะทำการศึกษา ออกแบบแบบสอบถาม ค่ายินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัย

ทำการสำรวจในประชากรที่มีอายุมากกว่า 40 ปี บริบูรณ์ ที่มีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ $>5\mu\text{g/g Cr}$ 216 ราย และศึกษาในประชากรนอกเขตพื้นที่ปนเปื้อนแคดเมียม 216 ราย รวมจำนวน 432รายดังรายละเอียดการคำนวณขนาดตัวอย่างในข้อ 7 ขอบเขตโครงการวิจัย
2. ลงพื้นที่เพื่อประสานงานกับชุมชน ประชาชน และสถานพยาบาล ในพื้นที่ที่มีการปนเปื้อนของแคดเมียมเพื่อชี้แจงวัตถุประสงค์การวิจัย นัดหมายระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างทางชีวภาพ การสำรวจภาวะโภชนาการ และการแจ้งผลทางห้องปฏิบัติการ
3. นัดหมายประชากรที่เข้าร่วมโครงการในการอดอาหารหนึ่งคืนก่อนวันเก็บตัวอย่างทางชีวภาพ
4. เก็บตัวอย่างทางชีวภาพเลือดและปัสสาวะ
5. การตรวจมวลกระดูกในประชากรทำการตรวจวัดมวลกระดูกโดยใช้เทคนิคทางรังสีวิทยา
6. การตรวจทางห้องปฏิบัติการการตรวจสุขภาพเพื่อตรวจโรคประจำตัว ตรวจวัด lipid profile, alkaline phosphatase, ความดันโลหิต, น้ำหนัก, และ ส่วนสูงการวินิจฉัยผู้มีโรคประจำตัวพยาธิสภาพของกระดูก และไต
7. สำรวจภาวะโภชนาการในประชากร สัมภาษณ์ประชากรที่เข้าร่วมโครงการโดยใช้แบบสอบถาม เพื่อประเมินภาวะโภชนาการ ชนิดอาหารที่บริโภค ลักษณะอาหารที่บริโภค ประเมินปริมาณอาหารที่เป็นแหล่งของ vitamin D และ vitamin K ที่ได้รับ แหล่งที่มาของอาหารโดยปกติ การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา
8. สำรวจลักษณะทางประชากร ลักษณะเศรษฐกิจสังคม อาชีพ แหล่งที่อยู่อาศัย พฤติกรรมเสี่ยงต่อโรคกระดูก โรคประจำตัว
9. ประชากรที่พบมีพยาธิสภาพของไต กระดูก และโรคประจำตัว จะถูกส่งต่อเข้าสู่ระบบการรักษาพยาบาล เพื่อให้การรักษา และติดตามผลการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพ
10. การวิเคราะห์ทางสถิติ วิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้โมเดลทางสถิติที่เหมาะสม ใช้โมเดล Multivariate analysis เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่มีความซับซ้อน และวิเคราะห์หาขนาดของผลกระทบของตัวแปรต้นแต่ละตัว ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตาม (พยาธิสภาพของกระดูก)
11. จัดประชุมเพื่อติดตามผลการดำเนินการทั้งการสำรวจเชิงพื้นที่ ผลการทดลองทางห้องปฏิบัติการ และผลการวิเคราะห์ทางสถิติ เป็นประจำทุก ๆ 3 เดือน
12. จัดทำรายงานสรุปผลการดำเนินการ
13. จัดประชุมเพื่อแจ้งข้อมูลการตรวจสุขภาพให้กับอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

14. จัดประชุมทางวิชาการเพื่อนำเสนอผลการวิจัยสู่ชุมชน และวงวิชาการ

2.5 ประชากรศึกษา

เพื่อศึกษาพยาธิสภาพของกระดูกจากแคดเมียม จึงคัดเลือกประชากรที่มีอายุ >50 ปี ซึ่งเป็นประชากรที่ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกเมื่อได้รับปัจจัยเสี่ยงเพิ่ม (Åkesson et al., 2006) ประชากรที่ศึกษากลุ่มเสี่ยงคัดเลือกจากประชากรในพื้นที่ปนเปื้อนแคดเมียมจากผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2550 ในอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก เป็นประชากรที่มีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ มากกว่า 5 µg/g Cr ซึ่งเป็นระดับที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพยาธิสภาพของท่อไต 5 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มอ้างอิง ในขณะที่กลุ่มควบคุมเลือกจากประชากรที่อาศัยอยู่ห่างจากพื้นที่ปนเปื้อน >15 กิโลเมตรในเขต อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก และไม่มีรายงานแคดเมียมปนเปื้อนในพื้นที่ดังกล่าว ระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียมรายบุคคล ใช้ระดับแคดเมียมในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัด

2.6 การเก็บตัวอย่าง

1. เก็บข้อมูลด้านประชากร เศรษฐศาสตร์สังคม ประวัติการเจ็บป่วยโดยใช้แบบสอบถาม
2. เก็บตัวอย่างเลือดปริมาตร 10 มิลลิลิตร จากหลอดเลือดดำ โคนพยาบาลวิชาชีพ แยกเป็น 3 มิลลิลิตร สำหรับ EDTA tube, 5 มิลลิลิตร สำหรับซีรัม tube และ 2 มิลลิลิตร สำหรับ PAXgene tube
3. เก็บตัวอย่างปัสสาวะ โดยใช้ Harn cup แยกเก็บตัวอย่างปัสสาวะ จำนวน 10 มิลลิลิตร ในหลอดพลาสติกที่ปลอดการปนเปื้อนของโลหะ 10 มิลลิลิตร ในหลอดพลาสติกสำหรับการตรวจ β_2 -Microglobulin เพื่อปรับค่า pH ให้สูงกว่า 5 ด้วย NaOH เพื่อป้องกันการสลายตัวของ β_2 -Microglobulin และ อีก 10 มิลลิลิตร แยกเก็บในหลอดพลาสติก สำหรับตรวจตัวชี้วัดทางชีวภาพ อื่น ๆ ในปัสสาวะ

ตัวอย่างที่เก็บได้จะนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อป้องกันการสลายตัวของตัวชี้วัดทางชีวภาพที่จะตรวจ

2.7 การตรวจตัวชี้วัดทางชีวภาพ

2.7.1 การตรวจแคดเมียมในปัสสาวะ

แคดเมียมที่สะสมในร่างกายของมนุษย์จะสะสมอยู่ที่ตับและไต โดยเฉพาะที่ไตเป็นอวัยวะหลักที่สะสมแคดเมียมและเกิดพยาธิสภาพขึ้นก่อนอวัยวะอื่น ๆ เมื่อแคดเมียมเริ่มสะสมในไต ก็จะมีการขับออกมาทางปัสสาวะ เป็นสัดส่วนกับปริมาณแคดเมียมที่สะสมในไต ระดับของแคดเมียมในปัสสาวะ (Urinary Cadmium) เป็นตัวชี้วัดที่บ่งถึงระดับการได้รับสัมผัสรายบุคคล

แคดเมียมเป็นโลหะที่สามารถตรวจความเข้มข้นในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจโดยใช้ Atomic absorption spectrophotometer (AAS) โดยอาศัยหลักความแตกต่างในการดูดซับพลังงานคลื่นแสงที่แตกต่างกันระหว่างธาตุแต่ละชนิด เมื่ออิเล็กตรอนของธาตุได้รับพลังงานในความยาวคลื่นที่จำเพาะ ก็จะเปลี่ยนสถานะจาก ground stage ไปสู่ excite stage ซึ่งเป็นสถานะที่ไม่มีความเสถียร อิเล็กตรอนใน excite stage จึงปรับตัว ด้วยการปล่อยพลังงานออกมา และกลับสู่ ground stage พลังงานที่ปล่อยออกมาเพื่อเปลี่ยนแปลง excite stage กลับมาสู่ ground stage นี้เอง มีปริมาณเป็นสัดส่วนกับปริมาณของแคดเมียมในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ เครื่อง AAS ใช้ Hollow cathode lamp เป็นแหล่งพลังงานที่จะปล่อยพลังงานในช่วงคลื่นที่จำเพาะไปยังตัวอย่างที่ต้องการวัด

การเตรียมตัวอย่างดำเนินการโดยผสมตัวอย่างปัสสาวะ 250 μ l, กับ 500 μ l 20 mg/l palladium chloride ซึ่งเตรียมใน 5% nitric acid และ 250 μ l น้ำกลั่นปิดฝาหลอดให้แน่น ผสมโดยการกลับหลอดทดลองไปมา แล้วนำไปฉีดเข้าเครื่อง AAS Standard curve เตรียมโดยการใช้ standard CdCl_2 ผสมกับน้ำกลั่น ultrapure grade ที่ความเข้มข้น 1.25, 2.5, 5 and 10 μ g/l.

2.7.2 การตรวจวัด Urinary β_2 Microglobulin

พยาธิสภาพของท่อไตเป็นพยาธิสภาพหลักที่เกิดขึ้นเมื่อแคดเมียมสะสมในร่างกายจนถึงระดับวิกฤต การบ่งชี้ความรุนแรงของพยาธิสภาพของท่อไตสามารถวัดโดยใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพในกลุ่ม Low molecular weight protein ซึ่งพบว่าเมื่อท่อไตเกิดความผิดปกติ จะสูญเสียความสามารถในการดูดกลับ Low molecular weight protein ทำให้โปรตีนกลุ่มดังกล่าวหลุดเข้ามาในปัสสาวะ ในการศึกษาพยาธิสภาพจากแคดเมียม β_2 Microglobulin(β_2 MG) เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพในกลุ่ม Low molecular weight protein ที่มีความจำเพาะต่อพยาธิสภาพของท่อไต และมีการกำหนดค่าอ้างอิงไว้เป็นที่เรียบร้อย สามารถตรวจวัดได้ในปัสสาวะโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายกับผู้ป่วย สามารถดำเนินการได้ในห้องปฏิบัติการพื้นฐาน

ขั้นตอนการดำเนินการ ตัวอย่างถูกบ่มกับ polystyrene beads ที่เคลือบเม็ด bead ด้วย human β_2 -MG polyclonal antibody เมื่อ β_2 -MG จับกับ β_2 -MG polyclonal antibody เกิดเป็น β_2 -MG complex แล้ว ก็ล้างส่วนตัวอย่างส่วนเกินออกแล้วนำ เม็ด bead ที่มี β_2 -MG complex ไป incubate กับ β_2 -MG monoclonal antibody ที่ ต่อกับ Horseradish peroxidase ในขั้นตอนสุดท้ายเมื่อ β_2 -MG complex จับกับ β_2 -MG monoclonal antibody ที่ ต่อกับ Horseradish peroxidase แล้วก็เติม substrate ของ Horseradish peroxidase ซึ่งจะทำให้เกิดสีเป็นสัดส่วนตามความเข้มข้นของ β_2 -MG ในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ ดังแสดงในรูปภาพด้านล่างนี้

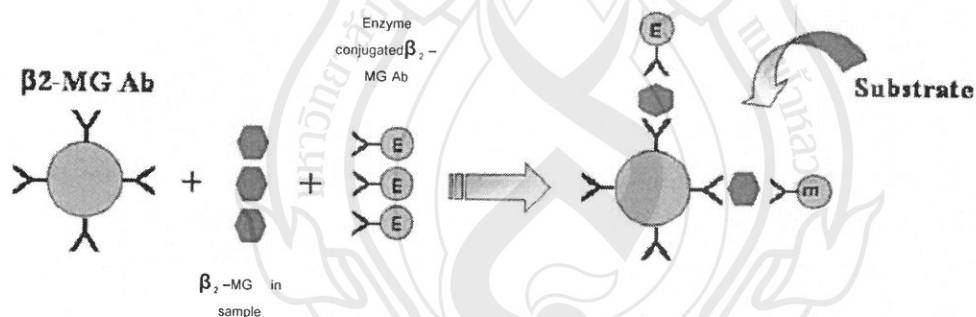


Figure 1 The reaction of β_2 -MG in the enzyme immunoassay.

2.7.3 การตรวจ Creatinine

วิธีการตรวจหา End point Method

ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ - Serum
 - Heparinised Plasma
 - Urine

ข้อจำกัด 1. ไม่ควรใช้ Hemolysis Plasma หรือ Hemolysis Serum
 2. ปัสสาวะควรเก็บโดยใส่สารรักษาสภาพ เช่น Merthiolate(0.23 mmol/L)
 3. ยาต่อต้านแบคทีเรีย เช่น Cephalosporin จะรบกวนปฏิกิริยา

การเก็บรักษาส่งตรวจ

Serum หรือ Plasma เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้องจะมีเสถียรภาพ 2 วัน และ เมื่อเก็บที่ 4 องศาเซลเซียสมีเสถียรภาพ 7 วัน

หลักการ

Creatinine ในตัวอย่างจะทำปฏิกิริยา Alkaline Picrate ให้สารที่มีสีแดง หรือ Reddish color (Jaffe reaction) ซึ่งเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณ Creatinine ที่มีอยู่โดยทำการวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 500นาโนเมตร

เครื่องมือเครื่องใช้

เครื่องมือ	Konelab 30, Selecta XL
ชื่อน้ำยา	Creatinine Reagent, Picric Acid Method
สารเคมี	1 Picric Acid
	2 Sodium Hydroxide

วิธีเตรียมน้ำยา

นำ Picric Acid และ Sodium Hydroxide มาผสมกันในอัตราส่วน 1:1 จะได้ Working Reagent แล้วตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องประมาณ 15 นาทีก่อนนำไปใช้

ข้อสังเกตและการบันทึกผลการวิเคราะห์

1 Haemoglobinไม่เกิน 50 mg/dl, bilirubin ไม่เกิน 7 mg/dl, Lipaemic
 ค่า Triglyceridesไม่เกิน 450 mg/dl ไม่รบกวนปฏิกิริยา

ค่า Expected values ในกลุ่มคนปกติ

Creatinine	เพศชาย = 0.7-1.4 mg/dL
	เพศหญิง = 0.6-1.2 mg/dL

2.7.4 การตรวจ Inorganic Phosphorus

วิธีการตรวจ End point

ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ - Serum
- Heparinised Plasma
- Urine

ข้อจำกัด 1. ไม่ควรใช้ Haemolysed Plasma หรือ Haemolysed Serum
2. ไม่ควรใช้ Lipemic Plasma หรือ Lipemic Serum

การเก็บรักษาส่งตรวจ

1 Serum หรือ Plasma เมื่อเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง (18-25 องศาเซลเซียส) จะมีเสถียรภาพ 7 วัน และถ้าแช่แข็งจะมีเสถียรภาพ 6 เดือน

2 Urine เมื่อเก็บรักษาที่ 4 องศาเซลเซียส จะมีเสถียรภาพ 7 วัน

หลักการ

Inorganic Phosphorus ในสิ่งส่งตรวจสามารถวัดได้จากการฟอร์มตัวในส่วนของ Unreduced phosphomolybdate ซึ่งเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณ inorganic phosphate ใน serum จะถูกวัดที่ความยาวคลื่น 340 นาโนเมตร

เครื่องมือเครื่องใช้

เครื่องมือ Konelab 30, Selectra XL

ชื่อน้ำยา Inorganic Phosphorus Reagent Direct UV Method Without

Reduction

สารเคมี

1 Ammonium molybdate

2 Sulfuric Acid

3 Sodium Chloride

สารมาตรฐาน

TRACE Inorganic Phosphorus Standard หรือ TRACE Calibrator

ข้อสังเกตและการบันทึกผลการวิเคราะห์

1 Haemoglobin ไม่เกิน 160 mg/dl, Bilirubin ไม่เกิน 20 mg/dl, Lipaemic
ค่า Triglycerides ไม่เกิน 450 mg/dl ไม่รบกวนปฏิกิริยา

อื่น ๆ

Linearity 0.15 mg/dl

ค่า Expected values

Inorganic phosphate serum = 2.5-4.5 mg/dL

Urine = 0.4-1.3 g/24 hours

2.7.5 การตรวจปริมาณ Calcium

วิธีการตรวจ	End point
ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ	- Serum
	- Heparinised Plasma
	- Urine 24 hours

ข้อจำกัด

1 ไม่ควรใช้ Haemolysis Serum และไม่ควรรู้ Serum จากผู้ป่วย Hyperparathyroidism ที่ได้รับการรักษาด้วย EDTA (ควรใช้ตรวจด้วยวิธี Absorption Spectrophotometer)

2 ไม่ควรใช้ EDTA หรือ Oxalate หรือ Citrate plasma

3 ในปัสสาวะที่ทำการเก็บ 24 ชั่วโมง ควรเติม กรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 15 ml และไม่ควรถูกเก็บไว้ในตู้เย็น ควรให้ความร้อน 56 องศาเซลเซียส 15 นาที เพื่อละลายตะกอน (สิ่งส่งตรวจที่มีฤทธิ์เป็นกรดนี้ไม่ควรนำไปตรวจหา Urate หรือ Creatinine) ปัสสาวะเจือจางในอัตราส่วน 1:2 กับ deionized water ก่อนทำการวิเคราะห์

การเก็บรักษาสิ่งส่งตรวจ

1 Serum หรือ Plasma เก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง หรือ 4 องศาเซลเซียส จะมีเสถียรภาพ 7 วัน หรือแช่แข็งจะมีเสถียรภาพ 6 เดือน

2 Urine เก็บรักษาที่ 4 องศาเซลเซียส จะมีเสถียรภาพ 7 วัน

หลักการ

Arsenazo III รวมตัวกับแคลเซียม อีออนที่ pH 6.5 จะให้สี chromophore ซึ่งจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณของแคลเซียมในซีรัม และวัดการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 650 นาโนเมตร สำหรับ bichromatic analysers สามารถอ่าน Blank ที่ 700 นาโนเมตร

เครื่องมือ เครื่องใช้

เครื่องมือ	Konelab 30, Selectra XL
ชื่อน้ำยา	Calcium Regent (Arsenazo III Method)
ชื่อผลิตภัณฑ์	TRACE, ประเทศออสเตรเลีย
สารเคมี	1 Arsenazo III 2 Imidazole buffer
วิธีการเตรียมน้ำยา	น้ำยาพร้อมใช้

สารมาตรฐาน TRACE Calcium Standard หรือ TRACE Calibrator

ข้อสังเกตและการบันทึกผลการวิเคราะห์

1 การเจาะเลือดผู้ป่วยควรให้นั่งในท่าสบายและไม่รัดแขนนานเกินไป เพราะจะทำให้ค่าของ Calcium ที่วัดได้สูงเกินจริง 0.6 mg/dL

ค่า Expected values Calcium = 8.4-10.4 mg/dl

2.7.6 การตรวจ Alkaline Phosphatase

วิธีการตรวจ Kinetic Method
ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ Serum หรือ Heparinised Plasma

ข้อจำกัด

- 1 ไม่ควรใช้ hemolysed serum หรือ hemolysed plasma
- 2 ห้ามใช้ EDTA, Oxalate หรือ Fluoride เป็นสารกันเลือดแข็ง

การเก็บสิ่งส่งตรวจ

- 1 การเก็บสิ่งส่งตรวจไว้นาน ๆ จะทำให้ค่าเอนไซม์ Alkaline สูงขึ้น
- 2 ค่า Alkaline Activity ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่เก็บสิ่งส่งตรวจและอุณหภูมิ

หลักการ

ใช้หลักการ AMP ซึ่งเป็นหลักการของ IFCC โดยมี 4-nitrophenylphosphate เป็น Substrate และ ในภาวะที่เหมาะสม Alkaline Phosphatase ในสิ่งส่งตรวจจะเกิดปฏิกิริยา Transphosphorylation ได้ 4-NPO ซึ่งมีสีเหลือง และ Phosphate ซึ่งเป็นสัดส่วนตรงกับปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น และ activity ของเอนไซม์ที่มีอยู่โดยมีการวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 405 นาโนเมตร

เครื่องมือเครื่องใช้

เครื่องมือ	Konelab 30, Selectra XL
ชื่อน้ำยา	Alkaline Phosphatase (ALP) Reagent AMP Buffer (IFCC)
สารเคมี	
Substrate	- 4-Nitrophenylphosphate
Buffer	- AMP - Mg Acetate - ZnSO ₄ - HEDTA

วิธีเตรียมน้ำยา

ละลายสารเคมีชนิดแห้งด้วย Concentrate Buffer ที่บรรจุมากับน้ำยาจนได้ปริมาณตามที่กำหนดบนฉลากข้างขวด จะได้ Working Alkaline Reagent

การเก็บรักษาและเสถียรภาพของน้ำยา

1. Working Alkaline phosphatase reagent เมื่อเก็บที่ 2-8 องศาเซลเซียส จะมีเสถียรภาพ 30 วัน
2. น้ำยาที่ยังไม่ละลายเมื่อเก็บที่ 2-8 องศาเซลเซียส จะมีอายุตามวันที่ระบุข้างขวด

ข้อสังเกต ไม่ควรนำน้ำยามาใช้เมื่อพบว่ามีความขุ่นหรือหมดอายุ

ข้อสังเกตและการบันทึกผล

1 Haemoglobin ไม่เกิน 500 mg/dL, Bilirubin ไม่เกิน 20 mg/dL โดยวัด Triglyceride ได้ไม่เกิน 360 mg/dL จะไม่รบกวนปฏิกิริยา

2 ทาค่าการเปลี่ยนแปลง Abs. ของปฏิกิริยาสูงเกิน 0.37 AU/min ให้เจือจางสิ่งส่งตรวจด้วย Saline แล้วตรวจซ้ำ ทำการคูณด้วย dilution factor จะได้เป็นผลการวิเคราะห์อื่น ๆ

Linearity 0-100 U/L

ค่า Expected values (37 °C)

Alkaline phosphatase Male = 53-128 U/L

Female = 42-98 U/L

2.8 การวิเคราะห์ทางสถิติ

1. การศึกษาโดยวิธีทางสถิติเชิงพรรณนา ใช้ค่าร้อยละเพื่อแสดงการกระจายตัวของประชากรตาม อาชีพ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา โรคประจำตัว ประวัติการมีกระดูกหัก และวิเคราะห์สัดส่วนประชากรตามกลุ่มโดยใช้ Chi-square test หรือ Fisher exact test

2. การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของอายุ BMI ความดันโลหิต ระดับแคลเซียมในปัสสาวะ β_2 MG alkaline phosphatase calcium LDL ค่ามวลกระดูก ระหว่างกลุ่มเสี่ยงกับกลุ่มควบคุม ใช้ Independent sample t-test

3. วิเคราะห์ความแปรปรวนระหว่างกลุ่มของ β_2 MG และ ระดับแคลเซียมในปัสสาวะ ใช้ Analysis of Variance (ANOVA)

4. วิเคราะห์ค่าสหสัมพันธ์ระหว่างอายุ BMI ความดันโลหิต ระดับแคลเซียมในปัสสาวะ β_2 MG alkaline phosphatase calcium LDL ค่ามวลกระดูก โดยใช้ Pearson correlation

5. ค่า Odds ratio ของโรคกระดูก และพยาธิสภาพของไต คำนวณโดยใช้ Multinomial logistic regression model

บทที่ 4

ผลการศึกษา

การศึกษาค้นคว้าคัดเลือกประชากรที่มีอายุมากกว่า 50 ปีบริบูรณ์ ซึ่งเป็นประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อโรคมะเร็งปอด เมื่อมีการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงจะก่อให้เกิดการพยาธิสภาพของกระดูกได้ชัดเจนกว่าประชากรกลุ่มอื่น โดยเฉพาะการได้รับสัมผัสแคดเมียม จึงเลือกประชากรกลุ่มที่ได้รับสัมผัสแคดเมียม (Exposed group) ซึ่งมีความเสี่ยงต่อโรคที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสัมผัสแคดเมียม จัดเป็น “กลุ่มเสี่ยง” ประชากรกลุ่มนี้เข้าร่วมการสำรวจในปี 2550 และมีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ $>5 \mu\text{g/g Cr}$ ซึ่งเป็นระดับที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพของไต มีภูมิลำเนาในพื้นที่ปนเปื้อนแคดเมียมที่มีรายงานความเข้มข้นของแคดเมียมในดินเกินกว่าค่ามาตรฐานกำหนด “กลุ่มควบคุม” (Non-exposed group) คัดเลือกประชากรที่มีอายุมากกว่า 50 ปีบริบูรณ์ ซึ่งอาศัยอยู่ห่างจากพื้นที่ปนเปื้อน >15 กิโลเมตร และทำการตรวจวัดระดับแคดเมียมในปัสสาวะ ซึ่งเป็นตัวชี้วัดระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียม พบว่าระดับแคดเมียมในประชากรกลุ่มควบคุม มีค่าแคดเมียม $<2 \mu\text{g/g Cr}$ ต่ำกว่าค่าอ้างอิงขององค์การอนามัยโลก ที่บ่งถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไต ทุกสาย ในการศึกษาครั้งนี้มีประชากรที่สำรวจจำแนกเป็น กลุ่มเสี่ยง จำนวน 216 คน เป็น เพศชาย 74 คน เพศหญิง 142 คน กลุ่มควบคุม เป็นเพศชาย จำนวน 100 คน เพศหญิง 160 คน

อาชีพ

อาชีพของประชากรที่ศึกษา ในประชากรชายแสดงใน Table 1 และ เพศหญิงแสดงใน Table 2 ในกลุ่มเสี่ยงเพศชาย ประชากรส่วนใหญ่ (ร้อยละ 43.66) เกษียณงาน ร้อยละ 35.21 มีอาชีพค้าขายหรือรับจ้าง ในขณะที่กลุ่มควบคุม ประชากรส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60.61) มีอาชีพค้าขายหรือรับจ้าง และร้อยละ 13.13 มีอาชีพเพาะปลูก

ในกลุ่มเสี่ยง เพศหญิงร้อยละ 49.65 เกษียณงาน ร้อยละ 22.70 มีอาชีพค้าขายหรือรับจ้าง และร้อยละ 18.44 มีอาชีพเป็นชานา ในขณะที่กลุ่มควบคุม ร้อยละ 38.36 มีอาชีพค้าขายหรือรับจ้าง ร้อยละ 20.13 เกษียณงาน (Table 2)

การสูบบุหรี่และดื่มสุรา

ประชากรกลุ่มเสี่ยง เพศชายที่สูบบุหรี่มีร้อยละ 45.95 ในขณะที่เพศหญิงมีร้อยละ 16.90 ประชากรกลุ่มควบคุม เพศชายที่สูบบุหรี่มีร้อยละ 41.00 และเพศหญิงมีร้อยละ 13.13 มีค่าใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มเสี่ยงและกลุ่มควบคุม ทั้งเพศชายและเพศหญิง (Table 3) การดื่ม

สุราในประชากรกลุ่มเสี่ยงเพศชายมีร้อยละ 36.49 สูงกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย ในขณะที่ประชากรกลุ่มเสี่ยงเพศหญิงที่ดื่มสุรา มีร้อยละ 7.09 สูงกว่ากลุ่มควบคุม (Table 4)

Table 1 Distribution of subject number according to occupation in exposed and non-exposed men

	Exposed		Non-exposed	
	N	%	N	%
Men				
Retired	31	43.66	13	13.13
Sewing	0	0.00	1	1.01
Cultivation	5	7.04	13	13.13
Merchant/labor	25	35.21	60	60.61
Government staff	3	4.23	3	3.03
Rice farmer	7	9.86	9	9.09
Total	71	100	99	100

Retired = เกษียณ, Sewing = ตัดเย็บเสื้อผ้า, Cultivation = เพาะปลูก, Merchant/labor = ค้าขายหรือรับจ้าง, Government staff = ข้าราชการ หรือพนักงานของรัฐ, Rice farmer = ชาวนา

Table 2 Distribution of subject number according to occupation in exposed and non-exposed women

	Exposed		Non-exposed	
	N	%	N	%
Women				
Retired	70	49.65	32	20.13
Sewing	1	0.71	2	1.26
Cultivation	8	5.67	23	14.47
Merchant/labor	32	22.70	61	38.36
Government staff	4	2.84	14	8.81
Rice farmer	26	18.44	27	16.98
Total	141	100.00	159	100.00

Retired = เกษียณ, Sewing = ตัดเย็บเสื้อผ้า, Cultivation = เพาะปลูก, Merchant/labor = ค้าขายหรือรับจ้าง, Government staff = ข้าราชการ หรือพนักงานของรัฐ, Rice farmer = ชาวนา

Table 3 Subject number distribution according to smoking status in men and women

	Non-smoker		Ex-smoker		Smoker		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Men								
Exposed	24	32.43	16	21.62	34	45.95	74	100.00
Non-exposed	40	40.00	19	19.00	41	41.00	100	100.00
Women								
Exposed	100	70.42	18	12.68	24	16.90	142	100.00
Non-exposed	127	79.38	12	7.50	21	13.13	160	100.00

Non-smoker = ไม่สูบบุหรี่, Ex-smoker = เคยสูบบุหรี่, Smoker = สูบบุหรี่

Table 4 Subject number distribution according to drinking status in men and women

	Non-drinker		Ex-drinker		Drinker		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Men								
Exposed	37	50.00	10	13.51	27	36.49	74	100.00
Non-exposed	51	51.00	17	17.00	32	32.00	100	100.00
Women								
Exposed	124	87.94	7	4.96	10	7.09	141	100.00
Non-exposed	152	96.20	1	0.63	5	3.16	158	100.00

Non-drinker = ไม่ดื่มสุรา, Ex-drinker=เคยดื่มสุรา, Drinker=ดื่มสุรา

ประวัติโรคประจำตัว

ในประชากรเพศชาย พบว่า ร้อยละของประชากรกลุ่มเสี่ยงที่มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง มีมากกว่ากลุ่มควบคุม (48.65 ต่อ 29.00, Chi-square p-value = 0.008) (Table 5) ในประชากรเพศหญิงกลุ่มเสี่ยง พบค่าร้อยละของโรคนี้ในไตและทางเดินปัสสาวะ มากกว่ากลุ่มควบคุม (6.34 ต่อ 1.89, Chi-square p-value = 0.074) (Table 6)

ประวัติการมีกระดูกหัก และการมีประวัติเจ็บกระดูก ในประชากรศึกษาระหว่างกลุ่มเสี่ยง และกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกัน พบว่าประชากรกลุ่มเสี่ยงเพศหญิง มีค่าร้อยละการมีประวัติกระดูกหักเท่ากับ 13.38 เทียบกับกลุ่มควบคุมร้อยละ 12.58 (Table 7)

Table 5 Comparison of disease prevalence between exposed and non-exposed men

Disease/Group		Exposed		Non-exposed		Chi-square p-value
		N	%	N	%	
Hypertension	No	38	51.35	71	71.00	0.008
	Yes	36	48.65	29	29.00	
Rhumatoid	No	73	98.65	95	96.94	N.S.
	Yes	1	1.35	3	3.06	
Hypercholesterolemia	No	55	74.32	72	72.73	N.S.
	Yes	19	25.68	27	27.27	
Hyperthyroidism	No	74	100.00	94	96.91	N.S.
	Yes	0	0.00	3	3.09	
Renal dysfunction	No	69	93.24	93	94.90	N.S.
	Yes	5	6.76	5	5.10	
Stone in urinary tract	No	61	82.43	88	89.80	N.S.
	Yes	13	17.57	10	10.20	

Data obtained by questionnaire. No = ไม่เคยมีประวัติการเป็นโรค, Yes = มีประวัติการเป็นโรค
 Hypertension = ความดันโลหิตสูง, Rhumatoid = รูมาตอย, Hypercholesterolemia = ไขมันในเลือดสูง, Hyperthyroidism = โรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ, Renal dysfunction = โรคไต, Stone in urinary tract = โรคนี้ในไตและทางเดินปัสสาวะ, N.S.=Not significant

Table 6 Comparison of disease prevalence between exposed and non-exposed women

Disease/Group		Exposed		Non-exposed		Chi-square
		N	%	N	%	
Hypertension	No	66	46.48	89	55.97	N.S.
	Yes	76	53.52	70	44.03	
Rhumatoid	No	140	98.59	156	98.73	N.S.
	Yes	2	1.41	2	1.27	
Hypercholesterolimia	No	96	67.61	100	63.29	N.S.
	Yes	46	32.39	58	36.71	
Hyperthyroidism	No	139	97.89	148	93.08	0.048
	Yes	3	2.11	11	6.92	
Renal dysfunction	No	141	99.30	159	100.00	N.S.
	Yes	1	0.70	0	0.00	
Stone in urinary tract	No	133	93.66	156	98.11	0.074
	Yes	9	6.34	3	1.89	

Data obtained by questionnaire. No = ไม่เคยมีประวัติการเป็นโรค, Yes = มีประวัติการเป็นโรค
 Hypertension = ความดันโลหิตสูง, Rhumatoid = รูมาตอย, Hypercholesterolimia = ไขมันใน
 เลือดสูง, Hyperthyroidism = โรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ, Renal dysfunction = โรคไต, Stone in
 urinary tract = โรคนิ่วในไตและทางเดินปัสสาวะ

Table 7 The comparison of bone fracture and bone pain percentages between exposed and non-exposed population

		Exposed		Non-exposed		Chi-square
		N	%	N	%	p-value
Men						
Bone fracture history	No	67	90.54	88	90.72	N.S
	Yes	7	9.46	9	9.28	
Bone pain history	No	31	41.89	43	43.88	N.S
	Yes	43	58.11	55	56.12	
Women						
Bone fracture history	No	123	86.62	139	87.42	N.S
	Yes	19	13.38	20	12.58	
Bone pain history	No	51	35.92	60	38.96	N.S
	Yes	91	64.08	94	61.04	

Bone fracture history = ประวัติกระดูกหัก, Bone pain history = ประวัติการเจ็บกระดูก

ค่าเฉลี่ยตัวแปรระหว่างกลุ่มเสี่ยงและกลุ่มควบคุม

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ parameter ที่ทำการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยระดับแคดเมียมในปัสสาวะ (U-Cd) ในกลุ่มเสี่ยงมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (8.33 vs 0.80 $\mu\text{g/g Cr}$, t-test p-value<0.001 (Table 8)) เช่นเดียวกับค่า $\beta_2\text{MG}$ ซึ่งเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพที่แสดงถึงพยาธิสภาพของท่อไต (proximal tubular dysfunction marker) ในกลุ่มเสี่ยงเพศชายมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (4,697.94 vs 739.20 $\mu\text{g/g Cr}$, t-test p-value<0.001 (Table 8)) บ่งว่ากลุ่มเสี่ยงมีระดับของพยาธิสภาพของท่อไตเกิดขึ้น ซึ่งค่าอ้างอิงที่บ่งถึงการมีพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรเท่ากับ 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$

ในเพศหญิง อายุเฉลี่ยและค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ระหว่างกลุ่มเสี่ยงกับกลุ่มควบคุมมีค่าไม่แตกต่างกัน ในขณะที่ค่าเฉลี่ยแคดเมียมในปัสสาวะมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (9.90 vs 1.27 $\mu\text{g/g Cr}$ t-test p-value<0.001 (Table 9)) เช่นเดียวกับค่า $\beta_2\text{MG}$ ในกลุ่มเสี่ยงก็มีค่าเฉลี่ยสูงแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (4,126.05 vs 409.88 $\mu\text{g/g Cr}$ t-test p-value <0.001 (Table 9)) ค่าเฉลี่ย Alkaline phosphatase (ALP) และ Serum calcium (S-Ca) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่บ่งถึงเมตาบอลิซึมของกระดูกพบว่าในกลุ่มเสี่ยงมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 พารามิเตอร์ (ALP 110.32 vs 102.03 unit/ μl p=0.017, S-Ca 9.67 vs 9.49 mg% p=0.006 (Table 9))

Table 8 Mean comparison of age, BMI, blood pressure parameters, urinary cadmium, β_2 -microglobulin, serum alkaline phosphatase serum calcium, low density lipoprotein in **men**

	Exposed		Non-exposed		t-test
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	p-value
Age (years)	66.09	11.00	62.21	8.25	0.012
BMI (kg/m ²)	21.56	3.10	22.27	4.35	N.S.
Sbp (mmHg)	129.46	12.51	128.14	22.04	N.S.
Diabp (mmHg)	80.41	7.66	80.64	11.68	N.S.
U-Cd ($\mu\text{g/g Cr}$)	8.33	3.75	0.80	0.46	<0.001
β_2 MG ($\mu\text{g/g Cr}$)	4,697.94	10,406.85	739.20	2,836.60	<0.001
ALP (Unit/L)	112.00	31.66	105.36	32.05	N.S.
S-Ca (mg%)	9.71	0.56	9.38	0.42	<0.001
LDL (mg%)	115.97	39.95	118.76	36.17	N.S.

BMI = Body Mass Index

Sbp = Systolic blood pressure

Diabp = Diastolic blood pressure

U-Cd = Urinary Cadmium

β_2 MG = Urinary β_2 - macroglobulin

ALP = serum alkaline phosphatase

S-Ca = Serum Calcium

LDL = Low density lipoprotein

S.D. = Standard deviation

N.S. = Not significant

Table 9 Mean comparison of age, BMI, blood pressure parameters, urinary cadmium, β_2 -microglobulin, serum alkaline phosphatase serum calcium, low density lipoprotein in **women**

	Exposed		Non-exposed		t-test
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	p-value
Age (years)	63.18	8.23	61.64	8.90	N.S.
BMI (kg/m ²)	23.21	4.62	23.32	4.48	N.S.
Sbp (mmHg)	127.63	12.96	128.01	18.09	N.S.
Diabp (mmHg)	77.76	7.58	76.62	10.20	N.S.
U-Cd ($\mu\text{g/g Cr}$)	9.90	5.25	1.27	0.69	<0.001
β_2 MG ($\mu\text{g/g Cr}$)	4,126.05	13,185.57	409.88	1,185.45	<0.001
ALP (Unit/L)	110.32	31.08	102.03	28.63	0.017
S-Ca (mg%)	9.67	0.64	9.49	0.40	0.006
LDL (mg%)	120.27	39.69	135.38	33.38	<0.001

BMI = Body Mass Index

Sbp = Systolic blood pressure

Diabp = Diastolic blood pressure

U-Cd = Urinary Cadmium

β_2 MG = Urinary β_2 - macroglobulin

ALP = serum alkaline phosphatase

S-Ca = Serum Calcium

LDL = Low density lipoprotein

S.D. = Standard deviation

N.S. = Not significant

ค่าเฉลี่ยมวลกระดูก

เมื่อเปรียบเทียบค่ามวลกระดูกทั้งข้างซ้ายและข้างขวา (RtSI และ LtSI) พบว่าค่ามวลกระดูกกลุ่มเสี่ยงเพศชายมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RtSI 86.43 vs 95.67, $p > 0.001$, LtSI 87.08 vs 96.66, $p < 0.001$ (Table 10)) และค่าเฉลี่ย T-score ทั้งข้างขวาและข้างซ้าย ในกลุ่มเสี่ยงเพศชายมีค่าน้อยกว่า -1.00 ที่บ่งถึงการมีมวลกระดูกน้อย (RtTSc = -1.45 , LtTSc = -1.43) ในขณะที่ค่า T-score ของประชากรกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ย > -1.00 แสดงให้เห็นว่าประชากรเพศชายกลุ่มเสี่ยงมีพยาธิสภาพของกระดูกมากกว่ากลุ่มควบคุม

ในประชากรเพศหญิง มีผลเช่นเดียวกับเพศชาย ค่าเฉลี่ยมวลกระดูกทั้งข้างขวาและข้างซ้ายในกลุ่มเสี่ยงมีค่าน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (RtSI 74.92 vs 79.58, $p = 0.010$, LtSI 73.67 vs 78.71, $p = 0.005$ (Table 10)) รวมไปถึงค่า T-score ทั้งข้างขวาและข้างซ้ายของกลุ่มเสี่ยงมีค่าเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (RtTSc -1.66 vs -1.20 , $p = 0.009$, LtTSc -1.78 vs -1.29 , $p = 0.005$ (Table 10))



Table 10 Mean comparison of bone stiffness index and bone T-score between Non-exposed and exposed population

	Exposed		Non-exposed		t-test
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	p-value
Men					
RtSI	86.43	18.31	95.67	17.33	>0.001
RtTSc	-1.45	1.53	-0.68	1.47	>0.001
LtSI	87.08	19.32	96.66	17.51	>0.001
LtTSc	-1.43	1.61	-0.60	1.47	>0.001
Women					
RtSI	74.92	14.34	79.58	16.76	0.010
RtTSc	-1.66	1.44	-1.20	1.67	0.009
LtSI	73.67	13.07	78.71	17.40	0.005
LtTSc	-1.78	1.31	-1.29	1.73	0.005

RtSI = Right Stiffness Index = ค่ามวลกระดูกสันหลังขวา

RtTSc = Right T-score = T-score กระดูกสันหลังขวา

LtSI = Left Stiffness Index = ค่ามวลกระดูกสันหลังซ้าย

LtTSc = Left T-score = T-score กระดูกสันหลังซ้าย

T-score เป็นการเทียบมวลกระดูกที่วัดได้กับมวลกระดูกของประชากร young adult ค่า 0 เป็นค่ากลาง ค่าน้อยกว่า 0 เป็นค่าที่ต่ำกว่าค่ามวลกระดูกของประชากร young adult

โดยค่า (-1) - (-2.5) = sign of osteopenia = มวลกระดูกน้อย

< (-2.5) = sign of osteoporosis = มีความเสี่ยงเป็นโรคกระดูกพรุน

ระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียมกับพยาธิสภาพของไตและกระดูก

เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียมกับพยาธิสภาพของไตและกระดูก จึงได้จำแนกประชากรที่ศึกษาออกตามระดับของแคดเมียมในปัสสาวะ (U-Cd) ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่บอกถึงระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียมรายบุคคล ออกเป็น <5, 5-10 และ >10 $\mu\text{g/g}$ Cr พบว่าเพศชายพบความสัมพันธ์ระหว่าง U-Cd กับ RtTSc และ B2MG เมื่อระดับของ U-Cd เพิ่มขึ้น ค่า RtTSc มีค่าลดลงอย่างเป็นลำดับ และค่า ANOVA p-value=0.026 เช่นเดียวกับค่า B2MG ที่พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อ U-Cd มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ANOVA p-value>0.001

ในประชากรเพศหญิงพบว่าค่า ALP ในกลุ่ม U-Cd >10 $\mu\text{g/g}$ Cr มีค่ามากกว่ากลุ่ม <5 $\mu\text{g/g}$ Cr (115.13 vs 102.54 Dunnett T3 p<0.05(Table 11)) ค่า RtTSc มีค่าลดลงสัมพันธ์กับระดับของ U-Cd ที่เพิ่มมากขึ้น (ANOVA p=0.019) และ RtTSc ในกลุ่มในกลุ่ม U-Cd >10 $\mu\text{g/g}$ Cr มีค่ามากกว่ากลุ่ม <5 $\mu\text{g/g}$ Cr (-1.90 vs -1.20 102.54 Dunnett T3 p<0.05(Table 11))



Table 11 Mean distribution of alkaline phosphatase, serum calcium, right bone T-score, and B₂MG according to urinary cadmium level in total population

U-Cd (µg/g Cr)	<5			5-10			>10			Total		ANOVA p-value
	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	
Men	N=104		N=36			N=20			N=160			
ALP (Unit/L)	106.27	31.07	115.31	38.28	109.15	15.89	108.66	31.49	0.334			
S-Ca (mg%)	9.47	0.48	9.77*	0.46	9.57	0.37	9.55	0.48	0.005			
RtTSc	-0.80	1.52	-1.12	1.64	-1.82*	1.62	-1.00	1.59	0.026			
B2MG (µg/g Cr)	853.94	3,081.82	4,496.47	10,942.19	7,791.31	12,409.67	2,518.13	7,523.14	>0.001			
Women	N=138		N=68			N=52			N=258			
ALP (Unit/L)	102.54	27.27	107.84	34.93	115.13*	26.58	106.48	29.65	0.029			
S-Ca (mg%)	9.51	0.42	9.61	0.52	9.79	0.83	9.59	0.56	0.008			
RtTSc	-1.20	1.70	-1.53	1.39	-1.90*	1.47	-1.43	1.60	0.019			
B2MG (µg/g Cr)	569.40	1,371.18	2,629.07	12,512.99	6908.06*	15,595.33	2,409.80	9,866.59	>0.001			

*significantly different from <5 µg/g Cr p<0.05 by Dunnette T3 method, **significantly different from <5 µg/g Cr p<0.01 by Dunnette T3 method

พยาธิสภาพของท่อไตและเมตาบอลิซึมของกระดูก

พยาธิสภาพของท่อไต เป็นพยาธิสภาพหลักที่เกิดเนื่องจากการได้รับสัมผัสแคดเมียม และมีข้อมูลชี้ให้เห็นว่าพยาธิสภาพของท่อไตมีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของกระดูก จึงได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพของท่อไตกับเมตาบอลิซึมของกระดูก โดยจำแนกประชากรออกตามระดับของ $\beta_2\text{MG}$ ตั้งแต่ 400, 400-1,000 และ มากกว่า 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ ซึ่งมีผลการศึกษาก่อนหน้าแสดงให้เห็นว่าที่ระดับของ $\beta_2\text{MG} < 400 \mu\text{g/g Cr}$ เป็นระดับของประชากรปกติที่ยังไม่มีพยาธิสภาพของท่อไต เกิดขึ้น ในขณะที่ 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ เป็นระดับที่เกิดพยาธิสภาพถาวรของท่อไต ที่ไม่สามารถฟื้นฟูกลับมาสู่สภาพปกติได้ (permanent pathology) และใช้ค่า T-score ของกระดูกสันหลังข้างขวา ซึ่งเป็นขาข้างที่ถนัดของประชากรส่วนใหญ่ มีผลการศึกษาก่อนหน้านี้นี้ระบุว่า การใช้มวลกระดูกข้างขวาเป็นพารามิเตอร์ที่ดีในการศึกษาพยาธิสภาพของกระดูก

ในเพศชาย พบว่าค่าเฉลี่ย RtTSc มีค่าลดลงเป็นลำดับเมื่อ ระดับ $\beta_2\text{MG}$ มีค่าเพิ่มขึ้น เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ANOVA p-value=0.002 (Table 12)) และค่าเฉลี่ย RtTSc กลุ่ม $\beta_2\text{MG} > 1000 \mu\text{g/g Cr}$ มีค่าต่ำกว่ากลุ่ม $\beta_2\text{MG} < 400 \mu\text{g/g Cr}$ อย่างมีนัยสำคัญ (-1.79 vs -0.71, Dunnett T3 p=0.002) แสดงให้เห็นถึงค่ามวลกระดูกที่ลดลง เมื่อระดับของพยาธิสภาพของไตมีความรุนแรงมากขึ้น

ในเพศหญิงพบว่า ALP มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อ $\beta_2\text{MG}$ เพิ่มขึ้น (ANOVA p-value=0.001 (Table 12)) และกลุ่ม $\beta_2\text{MG} = 400-1,000 \mu\text{g/g Cr}$ และ $> 1000 \mu\text{g/g Cr}$ มีค่าเฉลี่ย ALP ต่างจากกลุ่ม $< 400 \mu\text{g/g Cr}$ (113.21, 116.38 vs 100.65, Dunnett T3 p<0.05 (Table 12)) ซึ่ง ALP เป็นพารามิเตอร์หนึ่งที่บ่งถึงการมีเมตาบอลิซึมของกระดูกที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มของ $\beta_2\text{MG}$

เมื่อเปรียบเทียบค่า T-score ของกระดูกพบว่า RtTSc เพศหญิง ลดลงเมื่อ $\beta_2\text{MG}$ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ANOVA p-value=0.001 (Table 12)) และกลุ่ม $\beta_2\text{MG} > 1000 \mu\text{g/g Cr}$ มีค่าเฉลี่ย RtTSc ต่างจากกลุ่ม $< 400 \mu\text{g/g Cr}$ อย่างมีนัยสำคัญ (-1.96 vs -1.21, p<0.01 (Table 12))

Table 12 Mean distribution of alkaline phosphatase, serum calcium, and right bone T-score according to urinary β_2 MG level in total population

β_2 MG (μ g/g Cr)	<400		400-1000		>1000		Total		ANOVA p-value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Men	N=97		N=23		N=36		N=156		
ALP (Unit/L)	107.23	31.18	100.35	19.12	115.89	35.80	108.26	31.13	0.149
S-Ca (mg%)	9.53	0.48	9.44	0.31	9.67	0.54	9.55	0.48	0.166
RtTSc	-0.71	1.62	-1.01	1.40	-1.79***	1.38	-1.01	1.59	0.002
Women	N=151		N=45		N=58		N=254		
ALP (Unit/L)	100.65	28.33	113.21*	26.44	116.38**	32.10	106.48	29.65	0.001
S-Ca (mg%)	9.60	0.53	9.44	0.38	9.68	0.72	9.59	0.56	0.095
RtTSc	-1.21	1.61	-1.48	1.41	-1.96**	1.61	-1.43	1.60	0.008

* significantly different from <5 group, p<0.05, Dunnette T3 method, ** significantly different from <5 group, p<0.01, Dunnette T3 method,

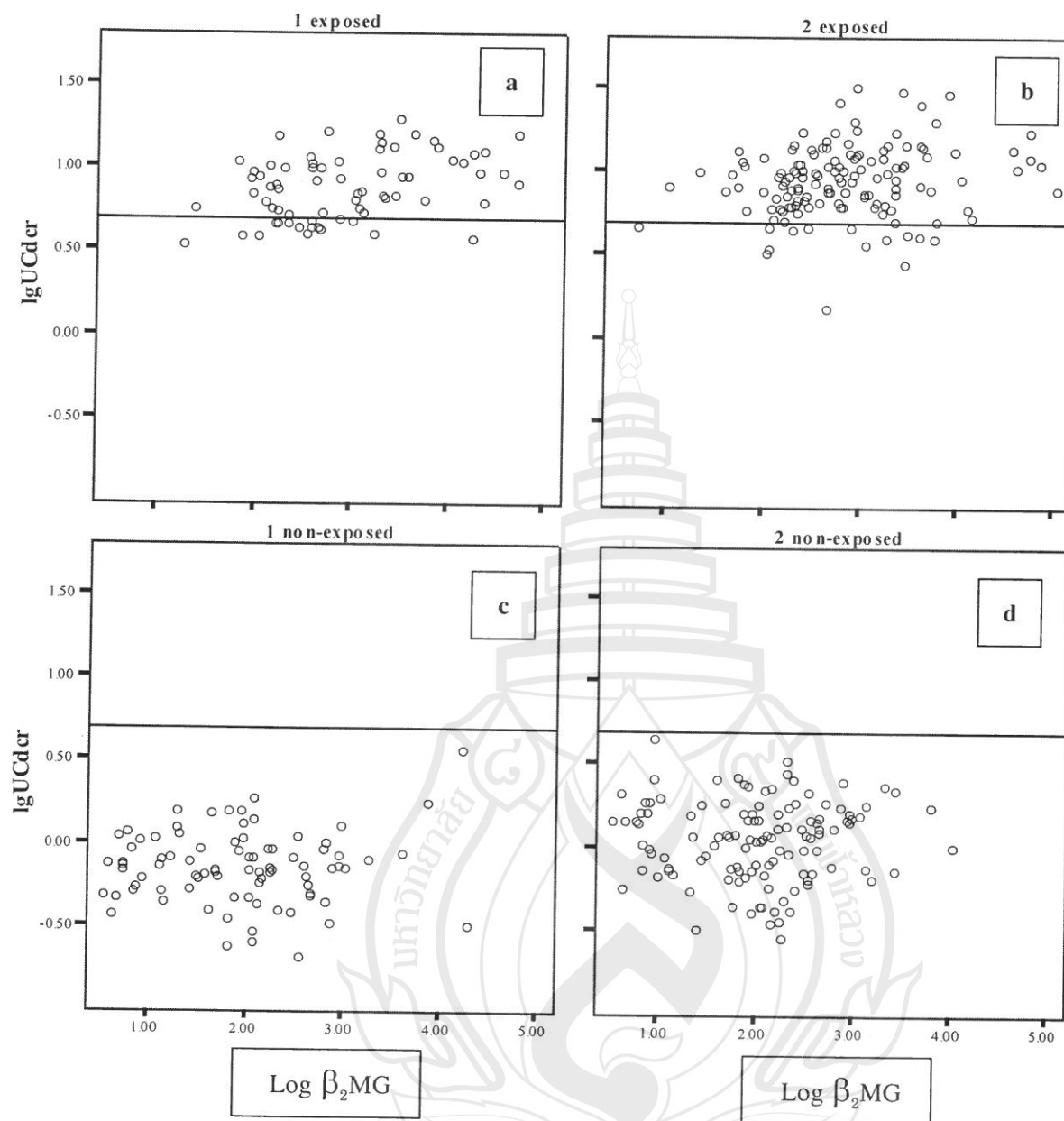
*** significantly different from <5 group, p<0.001, Dunnette T3 method

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง U-Cd และ β_2 MG และ U-Cd กับ RtTSc ด้วยกราฟ

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง U-Cd และ β_2 MG ในประชากรที่ศึกษาโดยการวาดกราฟพบว่า กลุ่มเสี่ยงเพศชายและเพศหญิง มีระดับ U-Cd $> 5 \mu\text{g/g Cr}$ ซึ่งเป็นระดับที่บ่งถึงการมีความเสี่ยงในการเกิด proximal tubular dysfunction และมีประชากรที่มีค่า β_2 MG $> 1,000 \mu\text{g/g Cr}$ อันบ่งถึงการมีพยาธิสภาพถาวรเกิดขึ้นกับท่อไต ในขณะที่ประชากรกลุ่มควบคุม มีระดับ U-Cd $< 5 \mu\text{g/g Cr}$ ทั้งหมด และมีเพียงบางส่วนเท่านั้นที่มีค่า β_2 MG $> 1,000 \mu\text{g/g Cr}$ (Figure 1)

ในกลุ่มเสี่ยง พบว่าทั้งเพศชายและเพศหญิง มีประชากรที่มีค่า RtTSc < -2 ซึ่งเป็นระดับที่บ่งถึงภาวะมวลกระดูกน้อย (osteopenia) ซึ่งต่างจากกลุ่มควบคุม (c and d) ที่ประชากรส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่ม RtTSc > -2 (Figure 2)

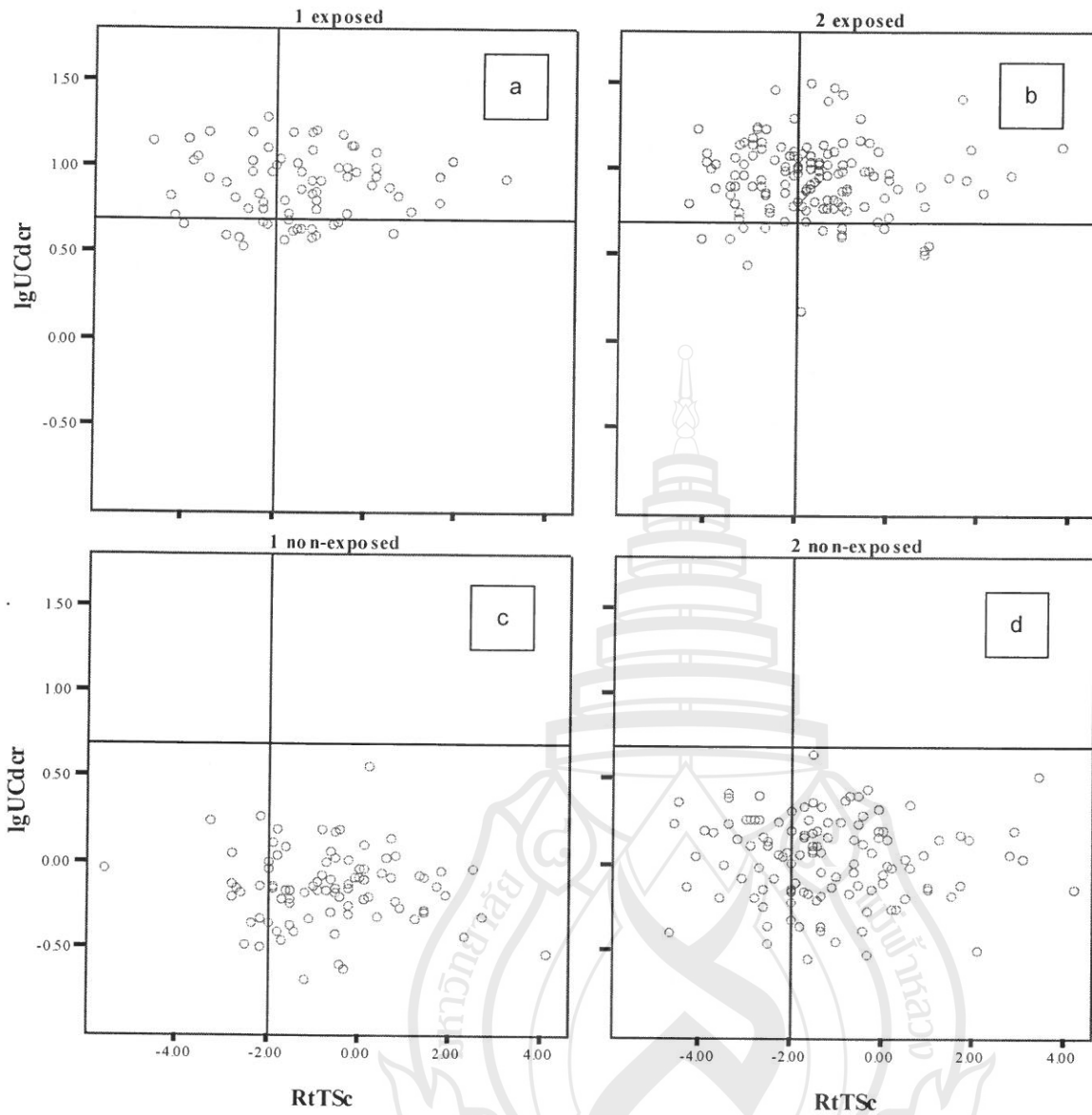




A blue horizontal line indicate U-Cd at 5 $\mu\text{g/g Cr}$

A red dot vertical line indicate urinary β_2 MG at 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$

Figure 2 A relation between increase urinary Cd and urinary β_2 MG in exposed men (a), exposed women(b), non-exposed men (c), non-exposed women (d)



A blue horizontal line indicate U-Cd $>5 \mu\text{g/g Cr}$

A green vertical line indicate T-score at -2 which is an osteopenia reference level

Figure 3 A relation between increase urinary Cd and right heel bone T-score in exposed men (a), exposed women(b), non-exposed men (c), non-exposed women (d)

ความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตและกระดูกระหว่างกลุ่มเสี่ยงกับกลุ่มควบคุม

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตและกระดูก กับระดับแคดเมียม จึงใช้ค่าอ้างอิง เพื่อแบ่งกลุ่มประชากร โดยพยาธิสภาพของท่อไตใช้ค่าอ้างอิง $\beta_2\text{MG}$ ที่ 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ สำหรับการบ่งถึงการมีพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร ในขณะที่พยาธิสภาพของกระดูก ใช้ค่า $\text{RtTSc} -2$ สำหรับการบ่งถึงการมีมวลกระดูกน้อยและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนในอนาคต

พยาธิสภาพของท่อไต ในเพศชายพบว่าประชากรกลุ่มเสี่ยง มีความชุกของพยาธิสภาพของท่อไต ($\beta_2\text{MG} > 1,000 \mu\text{g/g Cr}$) คิดเป็นร้อยละ 43.66 มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 6.90) อย่างมีนัยสำคัญ (Chi square p-value <0.001) และค่า Odds ratio แสดงให้เห็นว่าในประชากรเพศชายกลุ่มเสี่ยง มีโอกาสพบพยาธิสภาพของท่อไตได้มากกว่ากลุ่มควบคุม 4.128 เท่า (95% C.I. 1.964–8.679) (Table 13) เช่นเดียวกับในเพศหญิงที่พบว่า ประชากรกลุ่มเสี่ยง มีความชุกของพยาธิสภาพของท่อไต ($\beta_2\text{MG} > 1,000 \mu\text{g/g Cr}$) คิดเป็นร้อยละ 35.46 มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 7.44) อย่างมีนัยสำคัญ (Chi square p-value <0.001) และค่า Odds ratio แสดงให้เห็นว่าในประชากรเพศหญิงกลุ่มเสี่ยง มีโอกาสพบพยาธิสภาพของท่อไตได้มากกว่ากลุ่มควบคุม 3.617 เท่า (95% C.I. 1.957–6.684)(Table 13)



Table 1.3 Distribution of subject number according to cadmium exposed group and β_2 MG and RtTSc groups

	Exposed		Non-exposed		Total		Chi-square	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Men								
B2MG ($\mu\text{g/g Cr}$)	<1000	40	56.34	81	93.10	121	76.58	<0.001
	>1000	31	43.66	6	6.90	37	23.42	
		Odds (95% C.I) 4.128 (1.964-8.679)						
RtTSc	low risk >-2	47	63.51	82	82.00	129	74.14	0.006
	high risk <-2	27	36.49	18	18.00	45	25.86	
		Odds (95% C.I) 1.589 (1.086-2.326)						
Women								
B2MG ($\mu\text{g/g Cr}$)	<1000	91	64.54	112	92.56	203	77.48	<0.001
	>1000	50	35.46	9	7.44	59	22.52	
		Odds (95% C.I) 3.617 (1.957-6.684)						
RtTSc	low risk >-2	80	56.34	105	65.63	185	61.26	0.098
	high risk <-2	62	43.66	55	34.38	117	38.74	
		Odds (95% C.I) 1.207 (0.959-1.519)						

ความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตและกระดูกจำแนกตามกลุ่มแคดเมียม

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความชุกของพยาธิสภาพของท่อไตและกระดูก กับระดับแคดเมียม จึงใช้ค่าอ้างอิง เพื่อแบ่งกลุ่มประชากร โดยพยาธิสภาพของท่อไตใช้ค่าอ้างอิง $\beta_2\text{MG}$ ที่ $1,000 \mu\text{g/g Cr}$ สำหรับการบ่งถึงการมีพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร ในขณะที่พยาธิสภาพของกระดูก ใช้ค่า $\text{RtTSc} < -2$ สำหรับการบ่งถึงการมีมวลกระดูกน้อยและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนในอนาคต

พบว่า ความชุกของประชากรที่มี $\beta_2\text{MG} > 1,000 \mu\text{g/g Cr}$ มีค่าเพิ่มขึ้นตามระดับของ U-Cd ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในเพศชายและเพศหญิง ในเพศชายพบว่าในกลุ่ม $\text{U-Cd} > 10 \mu\text{g/g Cr}$ มีความชุกของ ประชากรที่มี $\beta_2\text{MG} > 1,000 \mu\text{g/g Cr}$ คิดเป็นร้อยละ 68.42 มากกว่าประชากรกลุ่มอื่น (Chi square p-value < 0.001) เช่นเดียวกับในเพศหญิงที่พบว่า $\text{U-Cd} > 10 \mu\text{g/g Cr}$ มีความชุกของ ประชากรที่มี $\beta_2\text{MG} > 1,000 \mu\text{g/g Cr}$ คิดเป็นร้อยละ 43.40 มากกว่าประชากรกลุ่มอื่น (Chi square p-value < 0.001) (Table 14)

เมื่อใช้ค่า RtTSc ที่ -2 เป็นค่าบ่งการมีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน พบว่า เมื่อระดับของ U-Cd เพิ่มขึ้น ความชุกของประชากรที่มี $\text{RtTSc} < -2$ มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น แต่มีค่า border line significant เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ Pearson Chi square (Table 17) โดยในเพศหญิง กลุ่ม $\text{U-Cd} > 10 \mu\text{g/g Cr}$ มีความชุกของ ประชากรที่มี $\text{RtTSc} < -2$ คิดเป็นร้อยละ 52.83 มากกว่าประชากรกลุ่มอื่น (Chi square p-value = 0.058) (Table 14)

เมื่อคำนวณค่า Odds ของการเพิ่ม $\beta_2\text{MG} > 1,000 \mu\text{g/g Cr}$ บ่งถึงพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร และ $\text{RtTSc} < -2$ ซึ่งบ่งถึงการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน พบว่า ค่า Odds ในเพศชายกลุ่ม $\text{U-Cd} > 10 \mu\text{g/g Cr}$ จะมีโอกาสพบพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรได้ 25.729 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม $\text{U-Cd} < 5 \mu\text{g/g Cr}$ (95% C.I. 7.697-86.006) (Table 15) เช่นเดียวกับในเพศหญิงซึ่ง กลุ่ม $\text{U-Cd} > 10 \mu\text{g/g Cr}$ จะมีโอกาสพบพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรได้ 5.412 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม $\text{U-Cd} < 5 \mu\text{g/g Cr}$ (95% C.I. 2.573-11.384) (Table 15) ในขณะที่ความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนก็มีโอกาสพบมากขึ้น ในเพศชายกลุ่ม $\text{U-Cd} > 10 \mu\text{g/g Cr}$ จะมีโอกาสพบ $\text{RtTSc} < -2$ ได้ 3.050 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม $\text{U-Cd} < 5 \mu\text{g/g Cr}$ (95% C.I. 1.123-8.279) (Table 15) ในเพศหญิงกลุ่ม $\text{U-Cd} > 10 \mu\text{g/g Cr}$ จะมีโอกาสพบ $\text{RtTSc} < -2$ ได้ 2.144 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม $\text{U-Cd} < 5 \mu\text{g/g Cr}$ (95% C.I. 1.126-4.085) (Table 15)

Table 14 Distribution of subject number according to U-Cd group and β_2 MG and RtTSc groups

		U-Cd ($\mu\text{g/g Cr}$)								Chi-square		
		<5.00		5.00-10.00		>10.00		Total				
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p-value
Men												
β_2 MG	<1000	95	92.23	20	55.56	6	31.58	121	76.58	<0.001		
	($\mu\text{g/g Cr}$)	8	7.77	16	44.44	13	68.42	37	23.42			
RtTSc	low risk >-2	82	78.85	24	66.67	11	55.00	117	73.13	0.054		
	high risk <-2	22	21.15	12	33.33	9	45.00	43	26.88			
Women												
β_2 MG	<1000	121	87.68	52	73.24	30	56.60	203	77.48	<0.001		
	($\mu\text{g/g Cr}$)	17	12.32	19	26.76	23	43.40	59	22.52			
RtTSc	low risk >-2	91	65.94	44	61.97	25	47.17	160	61.07	0.058		
	high risk <-2	47	34.06	27	38.03	28	52.83	102	38.93			

β_2 MG at 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ is used to indicate permanent proximal tubular dysfunction and RtTSc at -2 is used to indicate an osteoporosis risk

Table 15 Odds ratio of increase β_2 MG and increase osteoporosis risk according to urinary cadmium level

		U-Cd ($\mu\text{g/g Cr}$)			
		<5.00	5.00-10.00	>10.00	
		Odds	95% (C.I)	Odds	95% (C.I)
Men					
β_2 MG	>1000 $\mu\text{g/g Cr}$	1 (Reference)	3.579-25.214	25.729	7.697-86.006
RtTSc	high risk <-2	1 (Reference)	0.807-4.307	3.050	1.123-8.279
Women					
β_2 MG	>1000 $\mu\text{g/g Cr}$	1 (Reference)	1.242-5.356	5.412	2.573-11.384
RtTSc	high risk <-2	1 (Reference)	0.648-2.130	2.144	1.126-4.085

Multinomial logistic regression is used to calculate odds ratio according to U-Cd group

พยาธิสภาพของกระดูกและพยาธิสภาพของท่อไต

เมื่อจำแนกประชากรออกตามระดับของ β_2 MG และ RtTSc พบว่า ในเพศชายที่มี β_2 MG $>1,000$ $\mu\text{g/g Cr}$ มีความชุกของ RtTSc <-2 คิดเป็นร้อยละ 44.44 มากกว่ากลุ่ม β_2 MG <400 $\mu\text{g/g Cr}$ (Chi square p-value = 0.023 (Table 16)) และเมื่อคำนวณค่า Odds เพศชายที่มี β_2 MG $>1,000$ $\mu\text{g/g Cr}$ มีโอกาสที่จะพบ RtTSc <-2 หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน คิดเป็น 3.308 เท่า ของกลุ่ม β_2 MG $<1,000$ $\mu\text{g/g Cr}$ (95% C.I 1.355-7.000) (Table 17)

เช่นเดียวกับเพศหญิงที่มีผลการศึกษาล้าคลึงกับเพศชาย ในกลุ่ม β_2 MG $>1,000$ $\mu\text{g/g Cr}$ มีความชุกของ RtTSc <-2 คิดเป็นร้อยละ 58.62 มากกว่ากลุ่ม β_2 MG <400 $\mu\text{g/g Cr}$ (Chi square p-value = 0.003 (Table 16)) และเมื่อคำนวณค่า Odds เพศหญิงที่มี β_2 MG $>1,000$ $\mu\text{g/g Cr}$ มีโอกาสที่จะพบ RtTSc <-2 หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน คิดเป็น 2.862 เท่า ของกลุ่ม β_2 MG <400 $\mu\text{g/g Cr}$ (95% C.I 1.535-5.335) (Table 17)

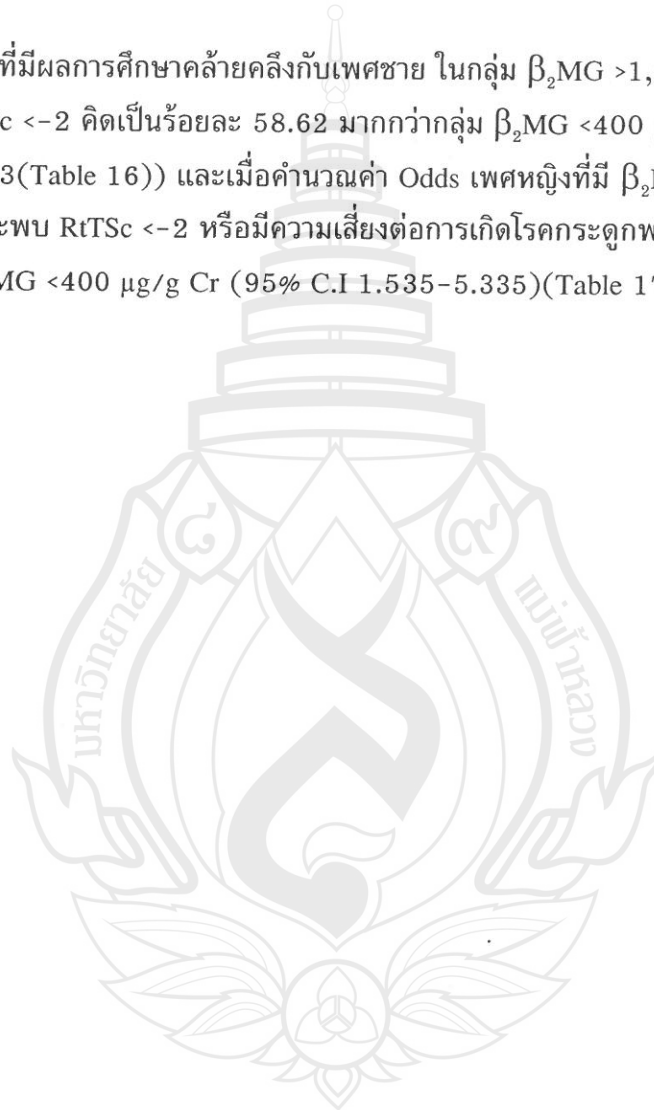


Table 16 Distribution of subject number according to β_2 MG and RtTSc groups

	β_2 MG ($\mu\text{g/g Cr}$)								Chi-square p-value
	<400		400-1000		>1000		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Men									
low risk >-2	77	79.38	16	69.57	20	55.56	113	72.44	0.023
high risk <-2	20	20.62	7	30.43	16	44.44	43	27.56	
Women									
low risk >-2	101	66.89	28	62.22	24	41.38	153	60.24	0.003
high risk <-2	50	33.11	17	37.78	34	58.62	101	39.76	

Table 17 Odds ratio of increase osteoporosis risk according to β_2 MG level

	<400		400-1,000		>1,000	
	Odds	95% C.I.	Odds	95% C.I.	Odds	95% C.I.
Men	1	(Reference)	1.684	(0.610-4.649)	3.080	(1.355-7.000)
Women	1	(Reference)	1.226	(0.614-2.449)	2.862	(1.535-5.335)

บทที่ 5

อภิปรายผล

แคดเมียมเป็นโลหะหนักที่พบมีการปนเปื้อนเข้ามาสู่สิ่งแวดล้อมจากกระบวนการทางอุตสาหกรรม เหมือนแร่ การแปรรูปขยะอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งพบมีพื้นที่การปนเปื้อนอยู่หลายพื้นที่ทั่วโลก ในประเทศไทยพบการปนเปื้อนอยู่ที่ อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ซึ่งเป็นพื้นที่ที่อยู่รอบแม่น้ำดาว แม่น้ำแม่กุ มีระดับแคดเมียมอยู่ในดินเกินกว่าค่ามาตรฐาน จากการสำรวจตั้งแต่ปี พ.ศ.2547 เพื่อประเมินระดับแคดเมียมในปัสสาวะ(U-Cd) อันเป็นตัวบ่งชี้ระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียมรายบุคคล เปรียบเทียบกับค่าอ้างอิง ที่ $5 \mu\text{g/g Cr}$ ซึ่งเป็นระดับที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดพยาธิสภาพของท่อไต 5 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม(Järup, 2002) พบว่ามีประชากรที่มี U-Cd $>5 \mu\text{g/g Cr}$ ร้อยละ 7.2 หรือ 554 ราย ในปี พ.ศ. 2547 และมีจำนวนเพิ่มขึ้นเป็น 663 ราย ในการสำรวจปี พ.ศ. 2550(Swaddiwudhipong et al., 2007) ประชากรเหล่านี้ได้รับแคดเมียมจากการบริโภคอาหารที่ผลิตในพื้นที่ โดยเฉพาะข้าวซึ่งมีการดูดซึมแคดเมียมจากดินเข้ามาสะสมอยู่ที่เมล็ด เมื่อกินบริโภคข้าวที่ปนเปื้อนเหล่านี้ก็จะได้รับแคดเมียมเข้าไปสะสมอยู่ในร่างกาย โดยเฉพาะที่ตับและไต จนเมื่อระดับแคดเมียมที่สะสมเกินค่าวิกฤตก็ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพของท่อไต และพยาธิสภาพอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

ในการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์หลักในการศึกษาพยาธิสภาพของกระดูกและกลไกการเกิดพยาธิสภาพของกระดูกในประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมในปริมาณสูง โดยเฉพาะในประชากรที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ซึ่งมีความเสี่ยงต่อพยาธิสภาพของกระดูก (Åkesson et al., 2006) ประชากรที่ศึกษาจึงคัดเลือกประชากรจากผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2550 โดยใช้ค่าแคดเมียมในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดระดับการได้รับสัมผัสรายบุคคล คัดเลือกเอาประชากรที่มีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ (urinary cadmium) $> 5 \mu\text{g/g Cr}$ ซึ่งเป็นระดับวิกฤตที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดพยาธิสภาพกับท่อไต เป็น “กลุ่มเสี่ยง” ค่าเฉลี่ยของแคดเมียมในปัสสาวะของกลุ่มเสี่ยงมีค่าเท่ากับ $8.33 \mu\text{g/g Cr}$ ในเพศชาย และ $9.90 \mu\text{g/g Cr}$ ในเพศหญิง (Table 8-9) เพื่อเป็นการเปรียบเทียบพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับแคดเมียมกับประชากรที่ไม่ได้รับสัมผัสแคดเมียม จึงคัดเลือกอาสาสมัครที่อยู่ในอำเภอแม่สอด แต่อยู่ห่างจากพื้นที่ปนเปื้อนแคดเมียม >15 กิโลเมตร เป็น “กลุ่มควบคุม” ซึ่งมีลักษณะทางประชากรคล้ายคลึงกัน ตรวจระดับแคดเมียมในปัสสาวะเพื่อประเมินระดับแคดเมียมที่สะสมในร่างกาย พบว่า กลุ่มควบคุมทุกคนมีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ ต่ำกว่า $2 \mu\text{g/g Cr}$ (ค่าเฉลี่ยเพศชาย $0.80 \mu\text{g/g Cr}$ และเพศหญิง $1.27 \mu\text{g/g Cr}$ (Table 8-9)) และมีค่าต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$, Table 8-9)

เมื่อพิจารณาการสูญบุหรี่ ซึ่งเป็นแหล่งของแคดเมียมที่สะสมในร่างกายมนุษย์ พบว่า ในเพศชาย มีร้อยละของผู้สูญบุหรี่ใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มเสี่ยงกับกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 45.95 กับร้อยละ 41.00) เช่นเดียวกับในเพศหญิงที่มีร้อยละของผู้สูญบุหรี่ใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มเสี่ยงกับ

กลุ่มควบคุม (ร้อยละ 16.90 กับ ร้อยละ 13.13)(Table 3) แคลเซียมจากการสูบบุหรี่จึงไม่ใช่แหล่งที่ได้รับสัมผัสหลักในประชากรชาวแม่สอด

โรคประจำตัว

โรคความดันโลหิตสูงพบที่มีความชุกที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มเสี่ยง กับกลุ่มควบคุม โดยเพศชายกลุ่มเสี่ยงมีความชุกโรคความดันโลหิตสูงคิดเป็นร้อยละ 48.65 เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ร้อยละ 29.00 ($p=0.008$)(Table 5) ซึ่งเป็นผลการศึกษาที่สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า การได้รับสัมผัสแคดเมียมจะเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดและหัวใจ รวมทั้งโรคความดันโลหิตสูงด้วย นอกจากนี้แล้วความชุกของการมีประวัติโรคนิวไนโตและทางเดินปัสสาวะในเพศหญิง ก็พบว่ากลุ่มเสี่ยงมีความชุกของโรคนิวไนโตและทางเดินปัสสาวะสูงกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 6.34 vs 1.89, $p=0.074$)(Table 6) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ swaddhiwuddhipong (2011) (Swaddiwudhipong et al., 2011) ที่รายงานการเพิ่มขึ้นของนิวไนโตในทางเดินปัสสาวะในประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียม

ความชุกของการมีประวัติกระดูกหักในประชากรกลุ่มนี้พบว่ามีค่าไม่แตกต่างกัน โดยเฉพาะในเพศหญิงกลุ่มเสี่ยงมีประวัติกระดูกหักร้อยละ 13.38 เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ร้อยละ 12.58 (Table 7) เมื่อดูพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมของกระดูก คือ serum calcium (S-Ca) พบว่าค่า S-Ca ใน กลุ่มเสี่ยงมีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทั้งในเพศชายและเพศหญิง (เพศชาย 9.71 vs 9.38, $p<0.001$ เพศหญิง 9.67 vs 9.49, $p=0.006$ (Table 8-9)) เป็นหลักฐานที่แสดงถึงการมีเมตาบอลิซึมของแคลเซียมที่แตกต่างกันระหว่างประชากรสองกลุ่มนี้ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า ประชากรที่ได้รับแคดเมียมและเมื่อมีพยาธิสภาพกับกระดูกระดับ S-Ca จะมีการเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับการสร้างเนื้อกระดูก โดยเฉพาะในกลุ่มของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (Aoshima et al., 1993)

ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว การสร้างเม็ดเลือดที่ผิดปกติเป็นพยาธิสภาพอีกประการหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสัมผัสแคดเมียม ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าเพศหญิงกลุ่มเสี่ยงมีค่า MCH ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (27.66 vs 26.79 $p=0.025$ Table 11) แสดงให้เห็นถึงลักษณะเม็ดเลือดที่แตกต่างกันระหว่างประชากรทั้งสองกลุ่ม หรือแคดเมียมมีผลกระทบต่อกระบวนการสร้างเม็ดเลือด มีการตั้งสมมติฐานความสัมพันธ์ระหว่างแคดเมียมกับความผิดปกติของเม็ดเลือด ว่าเกี่ยวข้องกับ molecular characteristic ของ แคดเมียม (Cd^{2+}) ที่คล้ายกับธาตุเหล็ก (Fe^{3+}) ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการสร้างเม็ดเลือด (Horiguchi et al., 1994; Park et al., 2002) เมื่อมีการสะสมของแคดเมียมในร่างกายเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้การดูดซึมและใช้ Fe^{3+} เกิดขึ้นไม่เต็มประสิทธิภาพ ร่างกายไม่สามารถนำ Fe^{3+} ไปใช้ได้ทำให้การสร้าง Hemoglobin ซึ่งต้องใช้ Fe^{3+} ในการผลิตมีความผิดปกติ อีกสมมติฐานที่คาดว่าจะสาเหตุของการเกิด คือความผิดปกติของไตเมื่อแคดเมียมสะสมจนก่อให้เกิด proximal tubular dysfunction เนื่องจากไตเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่สร้าง erythropoietin ซึ่งเป็น hormone ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดแดง(Horiguchi et al., 1996) เมื่อแคดเมียมก่อให้เกิดพยาธิสภาพของไต จึงทำให้

การสร้าง erythropoietin ลดลง และยังผลให้การสร้างเม็ดเลือดแดงมีความผิดปกติ (Nambunmee et al., 2011) ภาวะโลหิตจาง จึงเป็นอีกพยาธิสภาพหนึ่งที่จะต้องมีการติดตามเฝ้าระวังในประชากรกลุ่มนี้

พยาธิสภาพของท่อไต

พยาธิสภาพของท่อไตซึ่งเป็นพยาธิสภาพหลัก อันเนื่องจากแคดเมียมสะสมอยู่ที่ไตเป็นหลักเมื่อมีการสะสมอยู่จนถึงระดับวิกฤต แคดเมียมก็ทำให้เกิด oxidative stress ขึ้น ทำให้ organelle ภายในเซลล์ถูกทำลาย โดยเฉพาะในส่วนของท่อไต (proximal tubule) ทำให้เซลล์ proximal tubule ตาย เกิดความผิดปกติในเชิงโครงสร้าง และหน้าที่ ซึ่งสามารถใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพในการบ่งชี้ความรุนแรงของ proximal tubular dysfunction ได้ ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ระดับของ β_2 Microglobulin (β_2 MG) ซึ่งเป็น Low molecular weight protein ที่ตรวจพบในปัสสาวะเมื่อเกิดพยาธิสภาพของท่อไต โดยระดับที่เป็นค่าอ้างอิงของการมีพยาธิสภาพของท่อไตคือ 400 $\mu\text{g/g Cr}$ (Kobayashi et al., 2006; Shimizu et al., 2006) ซึ่งสามารถให้การรักษาให้กลับมามากปกติได้ ในขณะที่ระดับที่บ่งถึงพยาธิสภาพของท่อไตที่เกิดขึ้นแบบถาวร คือ $>1,000 \mu\text{g/g Cr}$ (Kido et al., 1988) ไม่สามารถรักษาให้กลับมามากปกติได้เมื่อตรวจพบ β_2 MG ในระดับดังกล่าว

ในการศึกษาครั้งนี้ประชากรกลุ่มเสี่ยงมีค่าเฉลี่ย β_2 MG มากกว่ากลุ่มควบคุมทั้งในเพศชายและเพศหญิง (เพศชาย 4,697 vs 739.20 $\mu\text{g/g Cr}$, $p < 0.001$ และเพศหญิง 4,126.05 vs 409.88 $\mu\text{g/g Cr}$, $p < 0.001$ (Table 8-9)) อีกทั้งประชากรกลุ่มเสี่ยงมีพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรเกิดขึ้น (β_2 MG $>1,000 \mu\text{g/g Cr}$) ร้อยละ 43.66 ในเพศชาย และร้อยละ 35.46 ในเพศหญิงสูงกว่าประชากรกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$, Table 13) เพศชายที่มีระดับ U-Cd $>10 \mu\text{g/g Cr}$ จะมีโอกาสพบพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรคิดเป็น 25.729 เท่า เทียบกับกลุ่มที่มี U-Cd $<5 \mu\text{g/g Cr}$ (Table 15) เช่นเดียวกับในเพศหญิงที่มี U-Cd $>10 \mu\text{g/g Cr}$ มีโอกาสพบพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวรคิดเป็น 5.412 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม U-Cd $<5 \mu\text{g/g Cr}$ ซึ่งให้เห็นว่าในประชากรกลุ่มเสี่ยงที่ทำการศึกษาเกิดพยาธิสภาพของท่อไตขึ้นและมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับแคดเมียมในปัสสาวะ ซึ่งบ่งเป็นนัยว่ากระบวนการทางสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไต จะมีความผิดปกติตามมา อาทิ เช่น การควบคุม electrolyte ในร่างกาย การควบคุมเมตาบอลิซึมของวิตามินดี การสร้าง erythropoietin เป็นต้น ซึ่งจะยังผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน โรคกระดูกอ่อน (osteomalacia) ภาวะโลหิตจาง โรคไต (glomerular dysfunction) และภาวะทุพโภชนาการ การเฝ้าระวังโรคที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของท่อไตจึงมีความจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีความไวในการแสดงการเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยาตั้งแต่ระดับเซลล์ก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงระดับเนื้อเยื่อและเกิดโรค เพื่อให้การรักษาพยาบาล วางแผนการดูแลสุขภาพ ยับยั้งการเกิดพยาธิสภาพถาวร และโรคร้ายแรงที่จะเกิดขึ้นในอนาคต อันจะเป็นประโยชน์ทั้งการเพิ่มคุณภาพชีวิตของประชากร การลดภาระค่าใช้จ่ายให้กับครอบครัวและระบบการดูแลสุขภาพของประเทศ

พยาธิสภาพของกระดูก

พยาธิสภาพของกระดูกเป็นพยาธิสภาพอันเนื่องจากการได้รับสัมผัสแคดเมียมในปริมาณสูง พบว่าผู้ป่วยโรคอิตา อิตา ในประเทศญี่ปุ่น มีอาการกระดูกนุ่ม (osteomalacia) ร่วมกับกระดูกพรุน (osteoporosis) โดยมีพยาธิสภาพกับท่อไตชนิดถาวรเกิดขึ้น อย่างไรก็ตามระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียมในผู้ป่วยโรคอิตา อิตา พบว่ามีค่ามากกว่า $10 \mu\text{g/g Cr}$ บางรายพบมีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ $>30 \mu\text{g/g Cr}$ (Kasuya, 2000) ซึ่งเป็นระดับการปนเปื้อนที่ไม่พบในบริเวณอื่น ๆ บนโลก อย่างไรก็ตามพยาธิสภาพของกระดูกก็เป็นผลกระทบที่ชัดเจนถึงแม้ระดับการสัมผัสจะต่ำก็ตาม เช่นการศึกษาของ Staessen et al (1991)(Staessen et al., 1991) และ Schutte et al. (2008)(Schutte et al., 2008) ที่พบว่าแม้ระดับการได้รับสัมผัสแคดเมียมจะต่ำกว่าค่าอ้างอิงที่ $2.5 \mu\text{g/g Cr}$ ก็พบเริ่มพบการลดลงของมวลกระดูกและเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติของกระดูก

ในการศึกษาปีที่ 1 นี้ ทำการตรวจวัดมวลกระดูกร่วมกับสัมภาณประวัติกระดูกหัก เพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดเบื้องต้นในการศึกษาพยาธิสภาพของกระดูก โดยไม่พบความแตกต่างความชุกของการมีกระดูกหักระหว่างกลุ่มเสี่ยงและกลุ่มควบคุม (Table 7) การตรวจวัดมวลกระดูกใช้เทคนิค Quantitative Ultrasound ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีความเหมาะสมในการตรวจคัดกรองโรคกระดูกพรุน ทำการตรวจมวลกระดูกที่สันเท้าทั้งสองข้างของอาสาสมัคร และใช้มวลกระดูกของสันเท้าข้างขวา (RtSI) เป็นตัวแปรในการคำนวณค่า T-score เนื่องจากเป็นขาข้างที่ถนัดของประชากรส่วนใหญ่ และมีพลวัตของการเปลี่ยนแปลงของกระดูก มีข้อบ่งใช้ในการเป็นตัวแทนของการตรวจวัดมวลกระดูกด้วยเทคนิค Quantitative Ultrasound (Oh et al., 2013)

ค่าเฉลี่ยมวลกระดูกในประชากรที่ทำการศึกษาซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยังไม่มีโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้น (T-score <-2.5) ทั้งในกลุ่มเสี่ยง (ค่าเฉลี่ย เพศชาย -1.45 และ เพศหญิง -1.66 (Table 10) และกลุ่มควบคุม (ค่าเฉลี่ย เพศชาย -0.68 และ เพศหญิง -1.20 (Table 10) อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย T-score ระหว่างกลุ่ม พบว่าทั้งเพศชาย และเพศหญิง กลุ่มเสี่ยงมีค่าเฉลี่ยมวลกระดูกต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (ค่าเฉลี่ย เพศชาย -1.45 vs -0.60 , $p<0.001$, เพศหญิง -1.66 vs -1.20 , $p=0.009$ (Table 10)) ประชากรกลุ่มเสี่ยงมีโอกาสพบ T-score <-2 คิดเป็น 1.589 เท่าในเพศชาย และ 1.207 เท่าในเพศหญิง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Table 13) เมื่อจำแนกประชากรออกตามระดับแคดเมียมในปัสสาวะ (U-Cd) ก็พบว่า ค่า T-score (RtTSc) มีค่าลดลงเป็นสัดส่วนกับระดับ U-Cd ที่เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่ม U-Cd $>10 \mu\text{g/g Cr}$ ที่มีค่า T-score ต่ำกว่ากลุ่ม U-Cd $< 5 \mu\text{g/g Cr}$ ทั้งในเพศชายและเพศหญิง (เพศชาย -1.82 vs -0.80 , $p<0.05$, เพศหญิง -1.90 vs -1.20 , $p<0.05$, Table 11) อีกทั้งเมื่อใช้ค่าอ้างอิงของ T-score ที่ -2.0 เป็นระดับที่บ่งถึงการมีความเสี่ยงการเกิดโรคกระดูกพรุน (osteoporosis high risk group) เพื่อแบ่งกลุ่มประชากรก็พบว่า ความชุกของ T-score <-2 มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อ U-Cd เพิ่มขึ้น (Table 14) โดยเฉพาะ ในกลุ่ม U-Cd $>10 \mu\text{g/g Cr}$ พบว่ามีความชุกของ T-score <-2 มากกว่ากลุ่ม U-Cd $< 5 \mu\text{g/g Cr}$ ทั้งในเพศชายและเพศหญิง (เพศชาย ร้อยละ 45.00 vs 21.15 เพศหญิง ร้อยละ 52.83 vs 34.06 (Table 14) คิดเป็นค่า Odds

3.050 และ 2.144 (Table 15) ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ แสดงถึงประชากรที่มีระดับ U-Cd >10µg/g Cr มีโอกาสพบ T-score <-2.0 เป็น 3.050 เท่า ของกลุ่ม U-Cd >5µg/g Cr ในเพศชาย และ 2.144 เท่าในเพศหญิง

ผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงมวลกระดูกที่ผิดปกติของกลุ่มเสี่ยงเมื่อเทียบกับประชากรอ้างอิง และการมีระดับแคดเมียมในปัสสาวะ >10 µg/g Cr จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนในอนาคตทั้งในเพศชายและเพศหญิง ซึ่งมีผลที่สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศจีนที่มีระดับการได้รับสัมผัสของประชากรชาวจีน ในพื้นที่ปนเปื้อน ที่มีระดับ U-Cd >10 µg/g Cr โดยพบว่ามีความเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้น 2.57 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม U-Cd <2 µg/g Cr (Jin et al., 2004)

ถึงแม้ค่ามวลกระดูกของอาสาสมัครที่สำรวจยังไม่เกินกว่าค่าอ้างอิงของโรคกระดูกพรุน แต่ด้วยอายุขัยเฉลี่ยของประชากรไทยที่เพิ่มมากขึ้น จึงมีแนวโน้มที่อาจจะมีพยาธิสภาพของกระดูกเพิ่มขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้น อันจะส่งผลเสียต่อคุณภาพชีวิตและเกิดภาวะค่ารักษาพยาบาล การวิเคราะห์หาสาเหตุการเกิดพยาธิสภาพของกระดูกในประชากรกลุ่มนี้จึงต้องเร่งดำเนินการเพื่อนำมาใช้ประกอบการวางแผนการรักษาพยาบาล ทั้งด้านการเมตาบอลิซึมของกระดูก เมตาบอลิซึมของแคลเซียม เมตาบอลิซึมของวิตามินที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของกระดูก

ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพท่อไตกับพยาธิสภาพกระดูก

พยาธิสภาพท่อไตที่เกิดขึ้นเนื่องจากการได้รับสัมผัสแคดเมียม มีการเสนอว่าเป็นสาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพของกระดูก (Jin et al., 2004; Nambunmee, 2014; Ogawa et al., 2004) เนื่องจากไตเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่ดูดกลับแคลเซียม (Ca) จากปัสสาวะ เมื่อมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นจะส่งผลให้การดูดกลับ Ca ลดลง ทำให้ระดับของ Ca ในระบบไหลเวียนเลือดลดลง ร่างกายจึงชดเชยด้วยการเพิ่มการละลายของกระดูก ทำให้มวลกระดูกลดลง อีกทั้งไตเป็นอวัยวะในการสร้างวิตามินดี active metabolite ซึ่งช่วยเพิ่มการดูดซึม Ca จากทางเดินอาหาร ยับยั้งการละลายของกระดูก เมื่อไตถูกทำลาย vitamin D active metabolite มีการสร้างลดลงยังผลลดการดูดซึม Ca จากทางเดินอาหาร เมื่อเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดร่วมกับการละลายของกระดูกที่เพิ่มขึ้น ก็ยังผลให้เกิดโรคกระดูกพรุนในประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียม ประชากรที่มีประวัติได้รับสัมผัสแคดเมียมจึงต้องมีการศึกษาพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับกระดูกตั้งแต่เริ่มแรกเพื่อที่จะวางแผนการดูแลรักษา ก่อนเกิดโรคกระดูกพรุนขึ้น

ในการศึกษาครั้งนี้ เมื่อแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็นกลุ่มตามระดับ β_2 MG เป็น <400, 400-1,000 และ >1,000 µg/g Cr พบว่าค่าเฉลี่ยของ T-score มีแนวโน้มลดลงเมื่อ β_2 MG เพิ่มขึ้น ทั้งในเพศชายและเพศหญิง (ANOVA p-value 0.002 และ 0.008 ตามลำดับ Table 14) ซึ่งมีผลเช่นเดียวกับการวิเคราะห์โดยใช้ Chi-square test ที่ความซุกของประชากรที่มี T-score <-2 หรือระดับที่บ่งถึงการมีความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน พบว่าความซุกของประชากรที่มี T-score <-2 เพิ่มขึ้นเมื่อระดับของ β_2 MG เพิ่มขึ้น (Table 16) โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี β_2 MG > 1,000 µg/g Cr หรือระดับที่บ่งถึงพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร มีความซุก

ของการมี T-score <-2 คิดเป็นร้อยละ 44.44 ในเพศชาย และ 58.62 ในเพศหญิงมากกว่ากลุ่ม $\beta_2\text{MG}$ < 400 $\mu\text{g/g}$ Cr และมีค่า Odds 3.080 ในเพศชาย และ 2.862 ในเพศหญิง (Table 17) นั่นคือ ประชากรเพศชายที่มี $\beta_2\text{MG}$ > 1,000 $\mu\text{g/g}$ Cr มีโอกาสที่จะพบ T-score <-2 เป็น 3.080 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $\beta_2\text{MG}$ < 400 $\mu\text{g/g}$ Cr เช่นเดียวกับในประชากรเพศหญิงที่มี $\beta_2\text{MG}$ > 1,000 $\mu\text{g/g}$ Cr ก็จะมีโอกาสพบ T-score <-2 เป็น 2.862 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $\beta_2\text{MG}$ < 400 $\mu\text{g/g}$ Cr แสดงให้เห็นว่าการเกิดพยาธิของท่อไตนั้น มีผลกระทบต่อมวลกระดูกและความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน ในประชากรที่ศึกษาที่มีพยาธิสภาพของท่อไตมีความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน

ผลการศึกษาในครั้งนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Jin et al. (2004)(Jin et al., 2004) ที่พบว่าประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมและมีพยาธิสภาพของท่อไตเกิดขึ้นจะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ โดยใช้ $\beta_2\text{MG}$ > 500 $\mu\text{g/g}$ Cr และ N-acetylglucosaminidase>12 unit/g Cr เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพที่บ่งถึงการมีพยาธิสภาพของท่อไตและการศึกษาดังกล่าวยังพบว่าพยาธิสภาพของกรวยไต (glomerular dysfunction) ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุน

ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญในการควบคุมเมตาบอลิซึมของแคลเซียม และกระดูก เป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่ในการสร้าง vitamin D active metabolite เมื่อไตเริ่มมีพยาธิสภาพ ก่อให้เกิดการเมตาบอลิซึมของกระดูกที่ผิดปกติ ทำให้สมดุลของแคลเซียมในระบบไหลเวียนเลือดไม่สมดุล เกิดการละลายกระดูกเพื่อชดเชยแคลเซียมที่เริ่มเสียไปจากการทำงานของไตที่ผิดปกติ จนเกินกว่าขีดความสามารถที่ร่างกายจะชดเชยได้และเกิดเป็นโรคกระดูกพรุนในที่สุด อย่างไรก็ตามกลไกดังกล่าว ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด เพราะในหลายการศึกษาก็พบว่าไม่ใช่เฉพาะการละลายกระดูกเท่านั้นที่เพิ่มขึ้น การสร้างเนื้อกระดูกก็มีการเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน หากแต่การสร้างเนื้อกระดูกนั้นไม่สมบูรณ์ไม่มีแคลเซียมเก็บไว้ในโมเลกุลของเนื้อกระดูกที่สร้างขึ้นใหม่ ทำให้กระดูกอ่อนแอ เกิดเป็นลักษณะกระดูกนุ่ม (osteomalacia)(Aoshima et al., 2003) ซึ่งมีความแตกต่างกันขึ้นกับระดับของแคดเมียมที่ได้รับสัมผัส ความรุนแรงของพยาธิสภาพของท่อไต หากสามารถระบุได้ชัดเจนว่ากลไกการเกิดพยาธิสภาพของกระดูกในประชากรไทยเกิดผ่านกลไกใดก็จะสามารถนำมาวางแผนการดูแลสุขภาพ ในประชากรกลุ่มเสี่ยงได้

ในการศึกษาต่อไปในปีที่ 2 จึงมีแผนการศึกษาในระดับชีวเคมี ของเมตาบอลิซึมของกระดูกและวิตามินที่เกี่ยวข้อง เพื่อศึกษาการสร้างเนื้อกระดูก และการละลายกระดูกในประชากรกลุ่มนี้ว่า มวลกระดูกที่วัดได้ปกติ แล้วในระดับของชีวเคมีที่ใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ ที่มีความไวต่อการเกิดพยาธิสภาพตั้งแต่ระดับเซลล์นั้นมีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรบ้าง ตลอดจนการเมตาบอลิซึมของวิตามินที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของกระดูก อาทิ เช่น หากพิสูจน์ทราบว่ารระดับวิตามินที่อยู่ในร่างกายของกลุ่มเสี่ยงไม่เพียงพอก็จะสามารถวางแผนการรักษา โดยให้วิตามินเสริมกับประชากรกลุ่มนี้เพื่อลดพยาธิสภาพที่จะเกิดขึ้นในอนาคตได้

มวลกระดูกเป็นตัวชี้วัดที่นำมาใช้เพื่อบ่งถึงความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน และการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน อย่างไรก็ตามพลวัตของการเปลี่ยนแปลงของกระดูกจนถึงระดับที่แสดงออก

ถึงความแตกต่างของมวลกระดูกนั้นใช้ระยะเวลายาวนานในการแสดง ในกรณีการเฝ้าระวังโรค เพื่อป้องกันการเกิดพยาธิสภาพรุนแรง จึงต้องศึกษาและคัดเลือกตัวชี้วัดที่มีความไวต่อพลวัตของเมตาบอลิซึมของกระดูกเพื่อให้นำมาเป็นข้อมูลประกอบการดูแลสุขภาพให้ทันการณ์ ช่วยป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนในประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมอย่างมีประสิทธิภาพ การศึกษาในปีที่ 2 จึงวางแผนที่จะใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ ทั้งตัวชี้วัดที่บ่งถึงการละลายของกระดูก การสร้างเนื้อกระดูก การเมตาบอลิซึมของวิตามินดี และการเมตาบอลิซึมของวิตามินเค เพื่อให้เข้าใจกลไกการเกิดพยาธิสภาพของกระดูก ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นต่อไป

ความเป็นพิษของแคดเมียมในเพศชาย

พยาธิสภาพที่เกิดกับกระดูก โรคกระดูกพรุน มักจะพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย เนื่องจากปัจจัยด้านฮอร์โมน การตั้งครรภ์ การสูญเสียเลือดในการมีประจำเดือน ทำให้ร่างกายมีความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกมากกว่าเพศชาย (Nishijo et al., 2006) การศึกษาในประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมชาวญี่ปุ่น ก็พบว่าผู้ป่วยโรคออสโตโอโอสตีโอซิสส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (Aoshima et al., 1988) อย่างไรก็ตามในการศึกษาดังนี้ มีผลการศึกษาน่าสนใจแตกต่างจากรายงานที่ผ่านมา พบว่า ประชากรไทยที่ศึกษาทั้งเพศชายและเพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูก เช่นเดียวกัน ดังใน Table 10 ซึ่งแสดงค่า T-score ของกระดูก พบว่าค่า T-score ของกลุ่มเสี่ยงเพศชายมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทั้งข้างซ้าย (LtTSc) และข้างขวา (RtTSc) โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีค่าแคดเมียมในปัสสาวะ ($U-Cd$) $> 10 \mu\text{g/g}$ Cr มีค่าเฉลี่ย RtTSc -1.82 ต่ำกว่ากลุ่ม $U-Cd < 5 \mu\text{g/g}$ Cr อย่างมีนัยสำคัญ (Table 11) เมื่อวิเคราะห์ร่วมกับพยาธิสภาพของกระดูกก็พบว่า ร้อยละของประชากรที่มี T-score < -2 ซึ่งบ่งถึงการมีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีพยาธิสภาพของท่อไตเพิ่มขึ้น (Table 17) เป็นที่น่าสนใจเนื่องจากการศึกษาที่เคยผ่านมานั้น พยาธิสภาพของกระดูกที่เกิดขึ้นจากการได้รับสัมผัสแคดเมียมจากสิ่งแวดล้อมเกิดในประชากรเพศหญิงเป็นหลัก แต่ในประชากรไทยที่ศึกษาครั้งนี้ กลับพบว่าเพศชายเองก็มีความผิดปกติของมวลกระดูกเกิดขึ้น ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนได้ในอนาคต หากระดับของแคดเมียมยังสูงอยู่ ดังนั้น ในการเฝ้าระวังโรคในผู้ได้รับสัมผัสแคดเมียมจึงต้องมีการดำเนินการทั้งในเพศชายและเพศหญิง อีกทั้งกลไกอธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวก็ควรศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเพศว่ามีปัจจัยใดที่จะช่วยลดพยาธิสภาพของกระดูก อันจะใช้ในการวางแผนดูแลสุขภาพของประชากรกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

บทสรุป

แคลเซียมที่สะสมอยู่ในร่างกายของประชากรกลุ่มเสี่ยงที่สุ่มเลือกในการศึกษารั้งนี้ อยู่ในเกณฑ์ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดพยาธิสภาพของท่อไตแบบถาวร ซึ่งพบว่ามีผลกระทบต่อ การเกิดโรคในประชากรกลุ่มเสี่ยงที่ชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ได้แก่ ความผิดปกติ ของการสร้างเม็ดเลือด โรคความดันโลหิตสูง นีวในทางเดินปัสสาวะ ก่อให้เกิดพยาธิสภาพของท่อ ไต และกระดูก ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพของกระดูกนอกจากระดับการได้รับ สัมผัสแคลเซียมแล้ว พบว่าพยาธิสภาพของท่อไตมีความสัมพันธ์โดยตรงกับมวลกระดูก โดย พยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับแคลเซียมนั้น พบทั้งในเพศชายและเพศหญิง ซึ่งแตกต่างจากผล การศึกษาในประชากรกลุ่มอื่น ต้องมีการศึกษาเพื่ออธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าว อันอาจจะนำไปสู่ ปัจจัยหลักที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพของกระดูกในประชากรชาวไทยที่ได้รับสัมผัสแคลเซียม ดังนั้น จึงควรมีการวางแผนเฝ้าระวังโรคที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสัมผัสแคลเซียมทั้งในเพศชายและเพศ หญิง ตลอดจนให้การส่งเสริมสุขภาพเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น อันจะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต ของประชากรกลุ่มนี้และลดภาระโรคที่จะเกิดขึ้นในอนาคต

ผลการดำเนินการตามวัตถุประสงค์

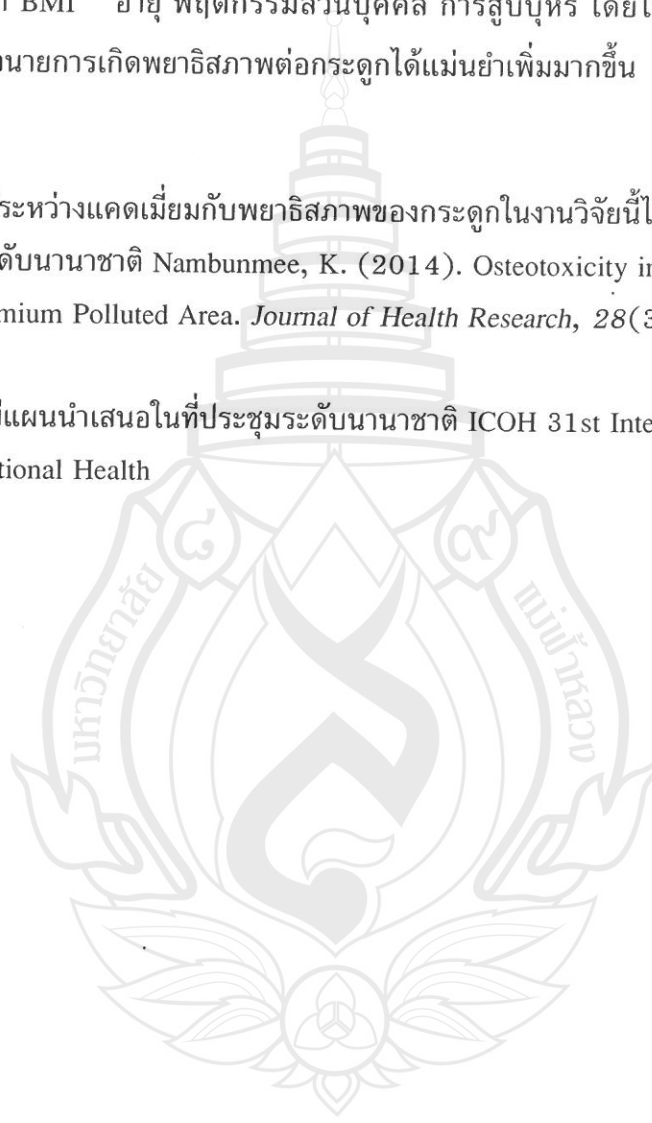
1. เพื่อศึกษากลไกการเกิดโรคกระดูกเนื่องจากการสัมผัสแคลเซียม
Table 7, Figure 3
2. เพื่อค้นหาปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกในประชากรที่มีการสัมผัสแคลเซียม แบบเรื้อรัง
Table 1-6
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง vitamin D metabolism, vitamin K metabolism, พยาธิ สภาพของไต กับ ความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูก
Table 12, Figure 2 และดำเนินการในปีที่ 2
4. เพื่อจำแนกปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกเพื่อสามารถนำมาใช้วางแผน ป้องกันการเกิดโรคกระดูกในประชากรที่สัมผัสแคลเซียม และลดค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการ รักษาพยาบาลเนื่องจากโรคกระดูก
Table 10-17
5. เพื่อประเมินระดับแคลเซียมที่สะสมในร่างกายของประชากรที่อาศัยอยู่ในบริเวณที่มีการ ปนเปื้อนแคลเซียม
Table 8-9

แผนดำเนินการต่อเนื่องในปีที่ 2

1. มุ่งตรวจวัดตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูก ทั้งการสร้างและการละลายของกระดูก ตลอดจนการตรวจเมตาบอลิซึมของวิตามินดีและวิตามินเค เพื่อนำไปสู่การจัดทำข้อเสนอแนะการดูแลสุขภาพประชากรที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมต่อไป
2. การวิเคราะห์ทางสถิติ มีแผนการวิเคราะห์โดยใช้ปัจจัยที่อาจจะกระทบต่อพยาธิสภาพของกระดูกได้แก่ BMI อายุ พฤติกรรมส่วนบุคคล การสูบบุหรี่ โดยใช้วิธีการที่เหมาะสม ที่จะทำนายการเกิดพยาธิสภาพต่อกระดูกได้แม่นยำเพิ่มมากขึ้น

ผลสัมฤทธิ์จากปีที่ 1

1. แนวคิดความสัมพันธ์ระหว่างแคดเมียมกับพยาธิสภาพของกระดูกในงานวิจัยนี้ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารระดับนานาชาติ Nambunmee, K. (2014). Osteotoxicity in the Inhabitants of a Cadmium Polluted Area. *Journal of Health Research*, 28(3), 211-217
2. ผลงานวิจัยในปีที่ 1 มีแผนนำเสนอในที่ประชุมระดับนานาชาติ ICOH 31st International Congress on Occupational Health



บรรณานุกรม

1. Åkesson, A., Bjellerup, P., Lundh, T., Lidfeldt, J., Nerbrand, C., Samsioe, G., et al. (2006). Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect.*, 114(6), 830-834.
2. Alfvén, T., Elinder, C.-G., Carlsson, M. D., Grubb, A., Hellström, L., Persson, B., et al. (2000). Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(8), 1579-1586.
3. Anke, M., Latunde-Dada, O., Arnhold, W., Gleis, M., Anke, S., & Hartmann, E. (1998). *The influence of age, sex and cadmium exposure on the ash, calcium, phosphorus, trace element and ultra trace element content in skeleton, kidneys and liver of humans.* Paper presented at the International conference on itai-itai disease, environmental cadmium pollution and countermeasures, Kanazawa.
4. Aoshima, K., Fan, J., Cai, Y., Katoh, T., Teranishi, H., & Kasuya, M. (2003). Assessment of bone metabolism in cadmium-induced renal tubular dysfunction by measurements of biochemical markers. *Toxicology Letters*, 136(3), 183-192.
5. Aoshima, K., Iwata, K., & Kasuya, M. (1988). Environmental exposure to cadmium and effects on human health. Part 2. Bone and mineral metabolism in inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin in Toyama Prefecture. *Jpn. J. Hyg*, 43, 864-871.
6. Aoshima, K., & Kasuya, M. (1991). Preliminary study on serum levels of 1, 25-dihydroxyvitamin D and 25-hydroxyvitamin D in cadmium-induced renal tubular dysfunction. *Toxicology Letters*, 57(1), 91-99.
7. Aoshima, K., Katoh, T., Teranishi, H., Horiguchi, H., & Kasuya, M. (1993). Abnormalities of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism with proximal renal tubular dysfunction in subjects environmentally exposed to cadmium. *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 47, 1009-1020.
8. Aoshima, K., Kawanishi, Y., Fan, J. J., Cai, Y. Q., Katoh, T., Teranishi, H., et al. (1995). Cross-sectional assessment of renal function in the inhabitants of a cadmium-polluted area. *Anal Clin Lab Sci*, 25, 493-503.
9. Astor, B. C., Muntner, P., Levin, A., Eustace, J. A., & Coresh, J. (2002). Association of Kidney Function With Anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*, 162(12), 1401-1408.
10. ATSDR. (1999). *Toxicological profile for cadmium.* Retrieved from.

11. Berglund, M., Åkesson, A., Bjellerup, A., & Vahter, M. (2000). Metal-bone interaction. *Toxicology Letters* 112-113, 219-225.
12. Berns, J. S. (2007). Anemia due to Chronic Kidney Disease in the Elderly. In L. Balducci, W. B. Ershler & J. M. Bennett (Eds.), *Anemia in the Elderly* (pp. 61-73): Springer US.
13. Desai, S. S., Duncan, B. S., & Sloan, A., S. (2003). The Cost of Treating Osteoporosis in a Managed Health Care Organization *Journal of Managed Care Pharmacy*, 9(2), 142-149.
14. Dusso, A. S., Brown, A. J., Slatopolsky, E. A., David, F., Pike, J. W., & Francis, H. G. (2005). Vitamin D and Renal Failure. In *Vitamin D* (2) (pp. 1313-1338). Burlington: Academic Press.
15. Eastell, R., & Ebeling, P. (2009). Bone turnover markers: a key tool for understanding osteoporosis. *Osteoporosis International*, 20(0), 237-238.
16. Ebeling, P. R., & Åkesson, K. (2001). Role of chemical marker in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 15(3), 385-400.
17. Edwards, J. R., & Prozialeck, W. C. (2009). Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 289-293.
18. Endo, T., Kimura, O., & Sakata, M. (1998). Bidirectional transport of cadmium across apical membrane of renal epithelial cell lines via H⁺-antiporter and inorganic anion exchanger. *Toxicology*, 131(2-3), 183-192.
19. Engström, A., Skerving, S., Lidfeldt, J., Burgaz, A., Lundh, T., Samsioe, G., et al. (2009). Cadmium-induced bone effect is not mediated via low serum 1,25-dihydroxy vitamin D. *Environmental Research*, 109(2), 188-192.
20. Honda, R., Swaddiwudhipong, W., Nishijo, M., Mahasakpan, P., Teeyakasem, W., Ruangyuttikarn, W., et al. (2010). Cadmium induced renal dysfunction among residents of rice farming area downstream from a zinc-mineralized belt in Thailand. *Toxicology Letters*, 198(1), 26-32.
21. Horiguchi, H., Aoshima, K., Oguma, E., Sasaki, S., Miyamoto, K., Hosoi, Y., et al. (2010). Latest status of cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies. *International Archives of Occupational and Environmental Health*.
22. Horiguchi, H., Sato, M., Konno, N., & Fukushima, M. (1996). Long-term cadmium exposure induces anemia in rats through hypoinduction of erythropoietin in the kidneys. *Archives of Toxicology*, 71(1), 11-19.

23. Horiguchi, H., Teranishi, H., Niiya, K., Aoshima, K., Katoh, T., Sakuragawa, N., et al. (1994). Hypoproduction of erythropoietin contributes to anemia in chronic cadmium intoxication: clinical study on Itai-itai disease in Japan. *Arch Toxicol.*, 68(10), 632-636.
24. Järup, L. (2002). Cadmium overload and toxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(suppl 2), 35-39.
25. Järup, L., Berglund, M., Elinder, C., Nordberg, G., & Vahter, M. (1998). Health effects of cadmium exposure a review of literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*, 24(suppl 1), 1-52.
26. Järup, L., Hellströmd, L., Alfvén, T., Carlsson, M. D., Grubb, A., Persson, B., et al. (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occupational and Environmental Medicine*, 57(10), 668-672.
27. Jin, T., Nordberg, G., Ye, T., Bo, M., Wang, H., Zhu, G., et al. (2004). Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environmental Research*, 96(3), 353-359.
28. Kaneki, M., Hosoi, T., Ouchi, Y., & Orimo, H. (2006). Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition*, 22(7-8), 845-852.
29. Kasuya, M. (2000). Recent epidemiological studies on itai-itai disease as a chronic cadmium poisoning in Japan. *Water Science & Technology*, 42(7-8), 147-154.
30. Kasuya, M., Aoshima, K., Katoh, T., Teranishi, H., Horiguchi, H., Kitagawa, M., et al. (1992). *Natural history of Itai-itai disease: A long-term observation on the clinical and laboratory findings in patients with Itai-itai disease*. Paper presented at the Seventh International Cadmium Conference, New Orleans.
31. Kido, T., Honda, R., Tsuritani, I., Yamaya, H., Ishizaki, M., Yamada, Y., et al. (1988). Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health.*, 43(3), 213-217.
32. Kobayashi, E., Suwazono, Y., Uetani, M., Inaba, T., Oishi, M., Kido, T., et al. (2006). Estimation of benchmark dose for renal dysfunction in a cadmium non-polluted area in Japan. *Journal of Applied Toxicology*, 26(4), 351 - 355.
33. Limpatanachote, P. (2007). Prevalence of renal dysfunction among persons with high urinary cadmium, Mae Sot district, Tak province. *Sawanpracharak Medical Journal*, 4, 604-621.
34. Limpatanachote P, S. W., Nishijo M, Honda R, Mahasakpan P, Nambunmee K, Ruangyuttikarn W. . (2010). Cadmium-Exposed Population in Mae Sot District,

- Tak Province: 4 Bone Mineral Density in Persons with High Cadmium Exposure. *J Med Assoc Thai*, 93(12), 1451-1457.
35. Limpatanachote, P., Swaddiwudhipong, W., Mahasakpan, P., & Krintratun, S. (2009). Cadmium-exposed population in mae sot district tak province- 2. prevalence of renal dysfunction in the adults. *J Med Assoc Thai*, 92(10), 1345-1353.
 36. Lips, P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 4-8.
 37. Mackie, E. J. (2003). Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(9), 1301-1305.
 38. Nakano, M., Aoshima, K., Katoh, T., Teranishi, H., Kasuya, M., & Katoh, T. (1987). Severity of tubular brush border damage in cadmium-polluted area (Jinzu River Basin): Clinical role of urinary trehalase. *Environmental Research*, 44(2), 161-168.
 39. Nambunmee, K. (2014). Osteotoxicity in the Inhabitants of a Cadmium Polluted Area. *Journal of Health Research*, 28(3), 211-217.
 40. Nambunmee, K., Honda, R., Nishijo, M., Swaddiwudhipong, W., Nakagawa, H., & Ruangyuttikarn, W. (2010). Bone resorption acceleration and calcium reabsorption impairment in a Thai population with high cadmium exposure. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 20(1), 7-13.
 41. Nambunmee, K., Honda, R., Nishijo, M., Swaddiwudhipong, W., Nakagawa, H., & Ruangyuttikarn, W. (2011). High Cadmium Exposure in Mae Sot's Population is Associated with High Anemia Prevalence. *Thai Journal of Toxicology*, 26(1), 29-43.
 42. Nambunmee, K., Phan Thi Mhin, N., Pham The, T., Ryumon, H., Nishijo, M., Nakagawa, H., et al. (2008). *Induction of Bone effect in High Cadmium-Exposed Population in Mae Sot District, Tak Province*. Paper presented at the The Higher Education committee meeting.
 43. Nishijo, M., Morikawa, Y., Miura, K., & Tawara, K. (2006). Gender difference of mortality in residents of a cadmium polluted area in Japan. *Gender Medicine*, 3(Supplement 1), S60-S60.
 44. Nogawa, K., & Kido, T. (1996). Itai-Itai Disease and Health Effects of Cadmium. In L. W. Chang, L. Magos & T. Suzuki (Eds.), *Toxicology of Metals* (pp. 353-369). Florida: CRC. Press.

45. Nogawa, K., Yamada, Y., Honda, R., Ishizaki, M., Tsuritani, I., Kawano, S., et al. (1983). The relationship between itai-itai disease among inhabitants of the jinzu river basin and cadmium in rice. *Toxicology Letters*, 17(3-4), 263-266.
46. Nordberg, G., Jin, T., Bernard, A., Fierens, S., Buchet, J. P., Ye, T., et al. (2002). Low Bone Density and Renal Dysfunction Following Environmental Cadmium Exposure in China. *AMBIO*, 31(6), 478-481.
47. Ogawa, T., Kobayashi, E., Okubo, Y., Suwazono, Y., Kido, T., & Nogawa, K. (2004). Relationship among prevalence of patients with Itai-itai disease, prevalence of abnormal urinary findings, and cadmium concentrations in rice of individual hamlets in the Jinzu River basin, Toyama prefecture of Japan. *International Journal of Environmental Health Research*, 14(4), 243 - 252.
48. Oh, S. M., Kim, H. C., Kim, K. M., Ahn, S. V., Choi, D. P., & Suh, I. (2013). Association between Depressive Symptoms and Bone Stiffness Index in Young Adults: The Kangwha Study. *PloS One*, 8(7), e69929.
49. Park, J. D., Cherrington, N. J., & Klaassen, C. D. (2002). Intestinal Absorption of Cadmium Is Associated with Divalent Metal Transporter 1 in Rats. *Toxicol. Sci.*, 68(2), 288-294.
50. Prozialeck, W. C., Edwards, J. R., & Woods, J. M. (2006). The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sciences*, 79(16), 1493-1506.
51. Satarug, S., Kikuchi, M., Wisedpanichkij, R., Li, B., Takeda, K., Na-Bangchang, K., et al. (2008). Prevention of cadmium accumulation in retinal pigment epithelium with manganese and zinc. *Experimental Eye Research*, 87(6), 587-593.
52. Schutte, R., Nawrot, T. S., Richart, T., Thijs, L., Vanderschueren, D., Kuznetsova, T., et al. (2008). Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect.*, 116(6), 777-783.
53. Shimizu, A., Kobayashi, E., Suwazono, Y., Uetani, M., Oishi, M., Inaba, T., et al. (2006). Estimation of benchmark doses for urinary cadmium based on beta2-microglobulin excretion in cadmium-polluted regions of the Kakehashi River basin, Japan. *International Journal of Environmental Health Research*, 16, 329 - 337.
54. Simmons, R. W., Pongsakul, P., Saiyasitpanich, D., & Klinphoklap, S. (2005). Elevated Levels of Cadmium and Zinc in Paddy Soils and Elevated Levels of Cadmium in Rice Grain Downstream of a Zinc Mineralized Area in Thailand: Implications for Public Health. *Environmental Geochemistry and Health*, 27(5), 501-511.

55. Staessen, J., Amery, A., Bernard, A., Bruaux, P., Buchet, J. P., Claeys, F., et al. (1991). Effects of exposure to cadmium on calcium metabolism: a population study. *Br J Ind Med*, 48, 710 - 714.
56. Swaddiwudhipong, W., Limpatanachote, P., Mahasakpan, P., Somyos, K., & Padungtod, C. (2007). Cadmium-exposed population in MaeSot district, Tak province: 1. Prevalence of high urinary cadmium levels in the adults. *J Med Assoc Thai*, 90, 143-148.
57. Swaddiwudhipong, W., Mahasakpan, P., Limpatanachote, P., & Krintratun, S. (2010). Correlations of urinary cadmium with hypertension and diabetes in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: A population study. *Environmental Research*, 110(6), 612-616.
58. Swaddiwudhipong, W., Mahasakpan, P., Limpatanachote, P., & Krintratun, S. (2011). An association between urinary cadmium and urinary stone disease in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: a population study. *Environmental Research*, 111, 579 - 583.
59. Teeyakasem, W., Nishijo, M., Honda, R., Satarug, S., Swaddiwudhipong, W., & Ruangyuttikarn, W. (2007). Monitoring of cadmium toxicity in a Thai population with high-level environmental exposure. *Toxicol Lett* 169, 185-195.
60. Teranishi, H., Kasuya, M., Aoshima, K., Kato, T., & Migita, S. (1983). Demonstration of vitamin D-binding protein (Gc-globulin) in the urine of Itai-itai disease patients. *Toxicology Letters*, 15(1), 7-12.
61. Tsukahara, T., Ezaki, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Shimbo, S., Matsuda-Inoguchi, N., et al. (2003). Rice as the most influential source of cadmium intake among general Japanese population. *The Science of The Total Environment*, 305(1-3), 41-51.
62. Vahter, M., Åkesson, A., Lidén, C., Ceccatelli, S., & Berglund, M. (2007). Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental Research*, 104(1), 85-95.
63. Watanabe, Y., Kobayashi, E., Okubo, Y., Suwazono, Y., Kido, T., & Nogawa, K. (2002). Relationship between cadmium concentration in rice and renal dysfunction in individual subjects of the Jinzu River basin determined using a logistic regression analysis. *Toxicology*, 172(2), 93-101.
64. Yamauchi, M., Yamaguchi, T., Nawata, K., Takaoka, S., & Sugimoto, T. (2010). Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone

turnover, and bone mineral density in healthy women. *Clinical Nutrition, In Press, Corrected Proof*.

65. Zalups, R. K., & Ahmad, S. (2003). Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 186(3), 163-188.
66. Zarcinas, B., Pongsakul, P., McLaughlin, M., & Cozens, G. (2004). Heavy metals in soils and crops in Southeast Asia 2. Thailand. *Environmental Geochemistry and Health*, 26(3), 359-371.



ภาคผนวก 1

แบบสอบถามโครงการพยาธิสภาพของกระดูกและความไม่สมดุลย์ของเมตาบอลิซึมของ
วิตามินดีและวิตามินเคในประชากรที่มีการสัมผัสแดดเพียง

ชื่อผู้สัมภาษณ์..... รหัสแบบสอบถาม.....

ข้อมูลทั่วไป

1. รหัส.....ชื่อ.....สกุล.....
2. เลขบัตรประชาชน - - - - -
3. ที่อยู่.....
4. วัน เดือน ปี เกิด (ค.ศ.)...../...../..... อายุ.....ปี
5. เพศ () 1. ชาย () 2. หญิง
6. น้ำหนัก.....กก. ส่วนสูง.....ซม. ความหนาแน่นของร่างกาย
- กก/ม²
7. ความดันโลหิต.....มม.ปรอท
8. การตรวจมวลกระดูก ชาย SI_____T_____Z_____
- ขา SI_____T_____Z_____
9. สถานภาพสมรส () 1. โสด () 2. สมรส () 3. หม้าย/แยกกันอยู่
10. จำนวนบุตรทั้งหมด(ทั้งที่มีชีวิตและเสียชีวิต).....คน
11. อาชีพหลัก ปัจจุบัน
- () 1. ไม่ได้ทำงาน () 2. เกษียณ อาชีพเดิมคือ.....
- () 3. แม่บ้าน () 4. ทำนา
- () 5. ทำสวน/ทำไร่/เลี้ยงสัตว์ (...)
- () 6. รับจ้างทั่วไป
- () 7. ค้าขาย () 8. รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ
- () 9. อื่น ๆ ระบุ.....
12. รายได้เฉลี่ย ทั้งครัวเรือนโดยประมาณ.....บาท/ปี
13. ท่านอยู่แม่สอดมาเป็นเวลา.....ปี
14. ท่านมีประจำเดือนครั้งแรกเมื่ออายุ.....ปี
15. ท่านหมดประจำเดือนเมื่ออายุ.....ปี
- อื่น ๆ (เช่น ใช้น้ำคุม ตัดมดลูกแล้ว).....

ข้อมูลด้านพฤติกรรมสุขภาพ

16. ในรอบ 1 เดือนที่ผ่านมา ท่านใช้ยาใดบ้าง (กรุณาถามและทำเครื่องหมายทุกข้อย่อย)

- ยาแก้ปวดข้อ/กระดูก () 1. ไม่กิน () 2. กิน
 - ยาแก้ปวดทั่วไป () 1. ไม่กิน () 2. กิน
 - ยาลดความดันเลือด () 1. ไม่กิน () 2. กิน
 - ยาเบาหวาน () 1. ไม่กิน () 2. กิน
 - ยารักษาโรคกระดูก () 1. ไม่กิน () 2. กิน
 - วิตามินดี () 1. ไม่กิน () 2. กิน
 - วิตามินเค () 1. ไม่กิน () 2. กิน
 - วิตามินรวม () 1. ไม่กิน () 2. กิน
 - ยาบำรุงกระดูก () 1. ไม่กิน () 2. กิน
- เช่น แคลเซียมเม็ด แมกนีเซียม

- ยาฮอร์โมนเพศหญิง () 1. ไม่กิน () 2. กิน
- เช่น อีสโตรเจน

- ยาคุมกำเนิด () 1. ไม่กิน () 2. กิน
- ยาสเตอรอยด์ () 1. ไม่กิน () 2. กิน
- ยาฮอร์โมนต่อมไทรอยด์ () 1. ไม่กิน () 2. กิน
- ยารักษาโรคอวัยวะ () 1. ไม่กิน () 2. กิน
- ยาแก้คัน () 1. ไม่กิน () 2. กิน
- ยาอื่น ๆ ระบุ..... () 1. ไม่กิน () 2. กิน

17. ท่านออกกำลังกาย ที่ต่อเนื่องมากกว่า 15 นาที เป็นประจำหรือไม่ (เช่น เดิน วิ่ง/วิ่งเหยาะ ๆ ถีบจักรยาน เดินแอโรบิค กระโดดเชือก รำมวยจีน รำไม้พลอง กายบริหาร ยกน้ำหนัก เล่นกีฬาต่าง ๆ ฯลฯ)

- () 1. ไม่ได้ทำ
- () 2. ทำ ได้แก่..... ครั้งละ..... นาที สัปดาห์ละ..... วัน

18. ท่านทำงานกลางแจ้งที่โดนแสงแดด หรือไม่

- () 1. ไม่ได้ทำ
- () 2. นาน ๆ ครั้ง เฉลี่ย สัปดาห์ละ..... วัน
- () 2. ทำ เป็นประจำ เฉลี่ย วันละ..... ชั่วโมง

19. การสูบบุหรี่

- () 1. ไม่สูบบุหรี่
- () 2. เคยสูบ แต่เลิกมาแล้วเป็นเวลา.....ปี สาเหตุที่เลิก.....
- () 3. สูบบ้างเป็นบางวัน เฉลี่ย.....ครั้ง/สัปดาห์ ครั้งละประมาณ.....มวน
- () 4. สูบบุหรี่ เป็นประจำ วันละประมาณ.....มวน

20. การดื่มสุรา

- () 1. ไม่ดื่มสุรา
- () 2. เคยดื่ม แต่เลิกมาแล้วเป็นเวลา.....ปี สาเหตุที่เลิก.....
- () 3. ดื่ม (เบียร์, เหล้า, ไวน์) บ้างเป็นบางวัน เฉลี่ย.....ครั้ง/สัปดาห์ ครั้งละประมาณ.....แก้ว/ขวด
- () 4. ดื่ม (เบียร์, เหล้า, ไวน์) เป็นประจำ วันละประมาณ.....แก้ว/ขวด

21. การบริโภคข้าว

- () 1. ปลูกข้าวกินเอง ที่นาอยู่ หมู่ที่..... ต.
- () 2. ซื้อข้าวกิน จาก.....
- () 3. ญาติ/ครอบครัว แบ่งให้ และปลูกที่.....

ข้อมูลประวัติการเจ็บป่วย

22. ท่านเคยตรวจและพบว่าเป็นโรคความดันเลือดสูงหรือไม่

- () 1. ไม่ทราบ ไม่เคยตรวจ () 2. เคยตรวจ ไม่มี
- () 3. มี รักษาไม่สม่ำเสมอ () 4. มี รักษาสม่ำเสมอ () 5. มี ไม่รักษา

23. ท่านเคยตรวจและพบว่าเป็นโรครูมาตอยส์หรือไม่

- () 1. ไม่ทราบ ไม่เคยตรวจ () 2. เคยตรวจ ไม่มี
- () 3. มี รักษาไม่สม่ำเสมอ () 4. มี รักษาสม่ำเสมอ () 5. มี ไม่รักษา

24. ท่านเคยตรวจและพบว่าเป็นโรคไขมันในเลือดสูงหรือไม่

- () 1. ไม่ทราบ ไม่เคยตรวจ () 2. เคยตรวจ ไม่มี
- () 3. มี รักษาไม่สม่ำเสมอ () 4. มี รักษาสม่ำเสมอ () 5. มี ไม่รักษา

25. ท่านเคยตรวจและพบว่าเป็นโรคไทรอยด์ (hypo/hyperthyroidism) หรือไม่
 1. ไม่ทราบ ไม่เคยตรวจ 2. เคยตรวจ ไม่มี
 3. มี รักษาไม่สม่ำเสมอ 4. มี รักษาสม่ำเสมอ 5. มี ไม่รักษา
26. ท่านเคยตรวจและพบว่าเป็นโรคไตที่ต้องฟอกเลือดหรือไม่
 1. ไม่ทราบ ไม่เคยตรวจ 2. เคยตรวจ ไม่มี
 3. มี รักษาไม่สม่ำเสมอ 4. มี รักษาสม่ำเสมอ 5. มี ไม่รักษา
27. ท่านเคยตรวจและพบว่าเป็นโรคนิ้วในข้อนิ้วหรือมือ
 1. ไม่ทราบ ไม่เคยตรวจ 2. เคยตรวจ ไม่มี
 3. มี รักษาไม่สม่ำเสมอ 4. มี รักษาสม่ำเสมอ 5. มี ไม่รักษา
28. ท่านมีโรคประจำตัวอื่น ๆ ไตบ้าง (ระบุ).....
29. ท่านเคยกระดูกหักหรือไม่
 1. ไม่เคย
 2. เคย ระบุตำแหน่งที่หัก.....เกิดขึ้นเมื่อ.....
 สาเหตุ (เช่น หกล้ม รถชน ฯลฯ) ระบุ.....
30. คุณแม่ของท่านหรือพี่น้อง(ร่วมบิดา/มารดา) เคยกระดูกหักหรือไม่
 1. ไม่เคย
 2. เคย เป็นใคร.....
 3. ไม่ทราบ
31. ท่านมีอาการปวดกระดูก ปวดข้อเป็นประจำหรือไม่
 1. ไม่มี
 2. มี ระบุตำแหน่ง เช่น หลังส่วนล่าง สะโพก เข่า ขา
 เกิดขึ้นเมื่อ เช่น ตลอดเวลา ระหว่างทำงาน ทานอาหารบางชนิด

ข้อมูลการบริโภคอาหาร

ชนิดอาหาร	ความถี่ในการบริโภค				
	ทุกมื้อ	1-2 มื้อ/ วัน	3-7 มื้อ/ สัปดาห์	< 3 มื้อ/ สัปดาห์	อื่น ๆ (ระบุ)
เนื้อสัตว์					
ผักใบเขียว					
เครื่องในสัตว์					
นม/ผลิตภัณฑ์จาก นม เช่น โยเกิร์ต ชีส					

เนื้อสัตว์ เช่น ไก่ หมู เนื้อ ปลา สัตว์พื้นถิ่น

ผักใบเขียว (เช่น คื่นช่าย ชะอม ผักกาด ผักพื้นถิ่น)

นม/ผลิตภัณฑ์จากนม เช่น โยเกิร์ต ชีส



ภาคผนวก 2

การวิเคราะห์ตัวแปรเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว

ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยตัวแปรที่บ่งถึงพยาธิสภาพอันเกิดในเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว ระหว่างกลุ่มเสี่ยงกับกลุ่มควบคุม แสดงใน Table 19=8 สำหรับเพศชาย และ Table 20 สำหรับเพศหญิง พบว่าค่าตัวแปรเกี่ยวกับเม็ดเลือดแดง ได้แก่ RBC, Hct, MCH ไม่มีค่าแตกต่างกันระหว่างกลุ่มเสี่ยง กับกลุ่มควบคุม ในขณะที่ค่าเฉลี่ยตัวแปรเกี่ยวกับเม็ดเลือดขาว พบว่า ค่า EO%, MO% และ BA% ในกลุ่มเสี่ยงมีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มควบคุม (EO% 7.98 vs 6.31, $p=0.045$; MO% 7.17 vs 6.45, $p=0.021$; BA% 0.93 vs 0.57, $p<0.001$ (Table 18) มีเพียงค่า NE% หรือ Neutrophils เท่านั้นที่พบว่ากลุ่มเสี่ยงมีค่าเฉลี่ยต่ำกว่า กลุ่มควบคุม (51.92 vs 56.85, $p<0.001$)

ในเพศหญิง พบว่าค่า Mean Cell Hemoglobin ในกลุ่มเสี่ยงมีค่ามากกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (27.66 vs 26.79 pg/cell $p=0.025$ (Table 19)) หมายถึงความเข้มข้นของ hemoglobin ในเซลล์เม็ดเลือดแดงของเพศหญิงกลุ่มเสี่ยงมีความเข้มข้นมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจจะมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงของกลุ่มเสี่ยง ตัวแปรเกี่ยวกับเม็ดเลือดขาวพบว่า ค่า MO% หรือ Monocyte ในกลุ่มเสี่ยงมีค่าเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัย (6.66 vs 5.64 % $p<0.001$ (Table 19))

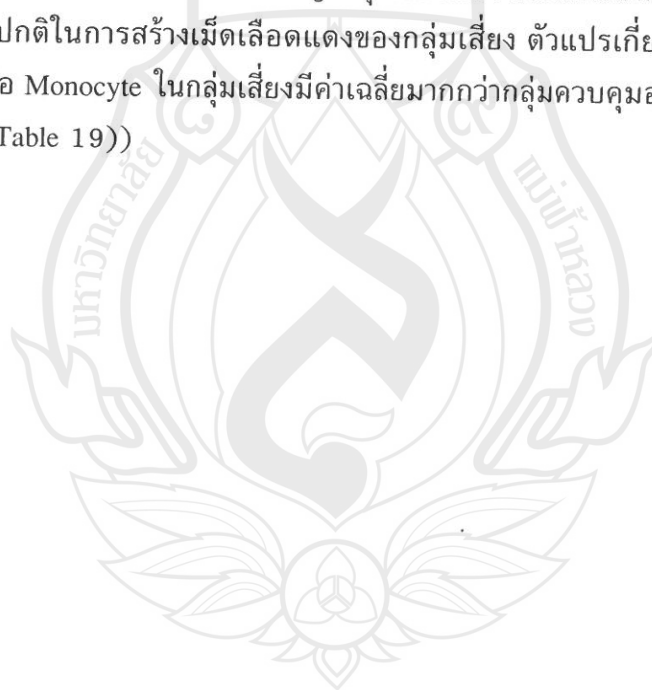


Table 18 Mean comparison of blood parameters between exposed and non-exposed **men**

	Exposed		Non-exposed		t-test
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	p-value
RBC (10^6 /ul)	5.15	0.61	5.18	0.61	N.S.
Hct (%)	43.88	4.84	44.19	4.07	N.S.
MCH (pg)	27.49	3.67	27.38	3.77	N.S.
PLT (10^3 /ul)	235.20	56.29	219.13	70.24	N.S.
WBC (10^3 /ul)	8.16	2.10	7.81	1.91	N.S.
LY%	32.01	8.60	29.82	7.57	N.S.
EO%	7.98	5.38	6.31	5.35	0.045
NE%	51.92	10.00	56.85	9.70	<0.001
MO%	7.17	2.06	6.45	1.94	0.021
BA%	0.93	0.76	0.57	0.56	<0.001

RBC: Red blood cell

Hct: Hematocrit

MCH: Mean Cell Hemoglobin

PLT: Platelets

WBC: White Blood Cells

LY: Lymphocyte

EO: Eosinophil

NE: Neutrophils

MO: Monocyte

BA: Basophil



Table 19 Mean comparison of blood parameters between exposed and non-exposed women

	Exposed		Non-exposed		t-test
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	p-value
RBC (10^6 /ul)	4.74	0.56	4.80	0.55	N.S.
Hct (%)	40.63	4.07	40.19	3.40	N.S.
MCH (pg)	27.66	3.09	26.79	3.46	0.025
PLT (10^3 /ul)	258.28	69.02	246.80	59.50	N.S.
WBC (10^3 /ul)	7.53	1.89	7.29	2.13	N.S.
LY%	34.21	7.35	34.91	8.25	N.S.
EO%	4.55	4.02	4.86	5.07	N.S.
NE%	53.71	9.08	53.87	9.78	N.S.
MO%	6.66	1.99	5.64	1.61	<0.001
BA%	0.86	0.87	0.70	0.60	N.S.

RBC: Red blood cell

Hct: Hematocrit

MCH: Mean Cell Hemoglobin

PLT: Platelets

WBC: White Blood Cells

LY: Lymphocyte

EO: Eosinophil

NE: Neutrophils

MO: Monocyte

BA: Basophil



ความสัมพันธ์เชิงเส้นของตัวแปร

เมื่อวิเคราะห์ค่าสหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่ทำการศึกษาโดยใช้ pearson correlation พบว่า ในเพศชาย U-Cd มีค่าสหสัมพันธ์เชิงบวกกับ Age ($r=0.244$ $p<0.01$), β_2 MG ($r=0.212$ $p<0.05$), ALP ($r=0.517$ $p<0.01$) และมีค่าสหสัมพันธ์เชิงลบกับ RtTSc ($r=-0.223$ $p<0.01$) เช่นเดียวกับ β_2 MG ที่มีค่าสหสัมพันธ์เชิงลบกับ RtTSc ($r=-0.296$ $p<0.01$) (Table 20)

เพศหญิงพบว่า U-Cd มีค่าสหสัมพันธ์เชิงบวกกับ β_2 MG($r=0.495$ $p<0.01$), ALP($r=0.248$ $p<0.01$) และมีค่าสหสัมพันธ์เชิงลบกับ RtTSc ($r=-0.181$ $p<0.01$) เช่นเดียวกับ β_2 MG ที่มีค่าสหสัมพันธ์เชิงลบกับ RtTSc ($r=-0.187$ $p<0.01$) (Table 20)

Table 20 Correlation matrix between age, BMI, urinary cadmium, β_2 MG, alkaline phosphatase, serum calcium and bone T-score in men (n=158) and women (n=258)

	Age	BMI	U-Cd	β_2 MG	ALP	S-Ca	RtTSc
Men							
Age		-.314(**)	.244(**)	.201(*)	0.141	0.054	-.441(**)
BMI	-.314(**)		-.212(*)	-.209(*)	-0.089	-0.087	.324(**)
U-Cd	.244(**)	-.212(*)		.517(**)	.204(**)	.307(**)	-.223(**)
β_2 MG	.201(*)	-.209(*)	.517(**)		.158(*)	0.136	-.296(**)
ALP	0.141	-0.089	.204(**)	.158(*)		0.028	-.246(**)
S-Ca	0.054	-0.087	.307(**)	0.136	0.028		0.033
RtTSc	-.441(**)	.324(**)	-.223(**)	-.296(**)	-.246(**)	0.033	
Women							
Age		-.428(**)	.131(*)	.255(**)	.221(**)	.138(*)	-.523(**)
BMI	-.428(**)		-0.102	-.161(*)	-.151(*)	-0.029	.485(**)
U-Cd	.131(*)	-0.102		.495(**)	.190(**)	.206(**)	-.181(**)
β_2 MG	.255(**)	-.161(*)	.495(**)		.248(**)	0.032	-.187(**)
ALP	.221(**)	-.151(*)	.190(**)	.248(**)		.193(**)	-.207(**)
S-Ca	.138(*)	-0.029	.206(**)	0.032	.193(**)		-.131(*)
RtTSc	-.523(**)	.485(**)	-.181(**)	-.187(**)	-.207(**)	-.131(*)	

* Pearson correlation coefficient significant $p<0.05$

** Pearson correlation coefficient significant $p<0.01$

ภาคผนวก 3

แผนการดำเนินงานต่อเนื่องในปีที่ 2

กิจกรรม	วัตถุประสงค์	วิธีการและเครื่องมือ	สถานที่	ระยะเวลา
1. ศึกษาเมตาบอลิซึมของกระดูก	เพื่อศึกษาพัฒนาของการสร้างและละลายของเนื้อกระดูกโดยใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ	Enzyme immuno assay, หรือเทคนิคอื่นที่เหมาะสม เพื่อตรวจวัด N-terminal crosslink of type I collagen, Osteocalcin, Undercarboxylated	School of Public Health, University of Michigan, Department of Public Health, Kanazawa Medical University มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง	ก.ย. - ธ.ค. 57
2. ศึกษาเมตาบอลิซึมของวิตามินดี	เพื่อเปรียบเทียบระดับของวิตามินดี vitamin D binding protein ระหว่างกลุ่มที่ได้รับสัมผัสแดดต่อเนื่อง กับกลุ่มควบคุม	Enzyme immuno assay, High performance liquid chromatography หรือเทคนิคอื่นที่เหมาะสม	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง	ม.ค.-มี.ค. 58

กิจกรรม	วัตถุประสงค์	วิธีการและเครื่องมือ	สถานที่	ระยะเวลา
3. ศึกษาเมตาบอลิสมของวิตามินเค	เพื่อเปรียบเทียบระดับของวิตามินเค ระหว่างกลุ่มที่ได้รับสัมผัสแดดเต็มยม กับกลุ่มควบคุม	Enzyme immune assay, High performance liquid chromatography หรือเทคนิคอื่นที่เหมาะสม	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง	เม.ย.-ก.ค. 58
4. ตีพิมพ์และจัดประชุมชี้แจงผลการวิจัย	เพื่อตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัยในวารสารวิชาการและจัดประชุมชี้แจงผลการวิจัยต่อสาธารณชนและผู้ได้รับผลกระทบอื่นเนื่องจากการปนเปื้อนของแคดเมียม	ตีพิมพ์ผลงานและจัดประชุม	Department of Public Health, Kanazawa Medical University, School of Public Health, University of Michigan มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง โรงพยาบาลแม่สอด จ.ตาก	ก.พ.-ส.ค. 58

ประวัตินักวิจัย

ส่วน ค :ประวัติคณะผู้วิจัย

1. ชื่อ - สกุล (ภาษาไทย) ดร.โกวิท นามบุญมี
ชื่อ - สกุล (ภาษาอังกฤษ) Dr.Kowit Nambunmee
2. ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์ประจำสาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ สำนักวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง
เวลาที่ใช้ทำวิจัย 10 ชั่วโมง ต่อสัปดาห์
3. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อสะดวก
สำนักวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง 333 หมู่ 1 ต.ท่าสูด อ.เมือง จ.เชียงราย 57100 โทร 053-916905 โทรสาร 053-916821
e-mail kowit.nam@mfu.ac.th
4. ประวัติการศึกษา
 - 2553 ปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (วิทยาศาสตร์ชีวการแพทย์)
คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 - 2548 ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พิษวิทยา)
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 - 2545 ปริญญาตรีวิทยาศาสตรบัณฑิต (อาชีวอนามัยและความปลอดภัย)
เกียรตินิยมอันดับสอง คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ
ระบาดวิทยาสิ่งแวดล้อม สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์
6. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ
 - 7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย: ชื่อแผนงานวิจัย
 - 7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย: ชื่อโครงการวิจัย
 - พยาธิสภาพของกระดูกและความไม่สมดุลของเมตาบอลิซึมของวิตามินดีและวิตามินเคในประชากรที่มีการสัมผัสแดดเมียม
แหล่งทุน สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
 - ความชุกของการสูญเสียสมรรถภาพการได้ยินและสมรรถภาพปอดในคนทำงานอุตสาหกรรมสลักหิน
แหล่งทุน มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- 2014 Increased serum heme oxygenase-1 in silicosis-suspected subjects from limestone crusher factories.
ตีพิมพ์ในวารสาร Health Research
แหล่งทุน กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
- 2012 Low anti-tubercular drug levels in newly tuberculosis infected normal hosts
ตีพิมพ์ในวารสาร Asian Biomedicine
แหล่งทุน กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
- 2011 High Cadmium Exposure in Mae Sot's Population is Associated with High Anemia Prevalence
ตีพิมพ์ในวารสาร Thai Journal of Toxicology. 2011;26(1):29-43.
แหล่งทุน สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาแห่งชาติ
- 2010 Cadmium-Exposed Population in Mae Sot District, Tak Province: 4 Bone Mineral Density in Persons with High Cadmium Exposure
ตีพิมพ์ในวารสาร J Med Assoc Thai. 2010; 93(12): 1451-1457
แหล่งทุน Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan
- 2010 Bone resorption acceleration and calcium reabsorption impairment in a Thai population with high cadmium exposure.
ตีพิมพ์ในวารสาร Toxicology Mechanisms and Methods. (2010) 20(1):7-13.
แหล่งทุน Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan
- 2009 Detection of Urinary Kidney Injury Molecule-1 in a Chronic Cadmium Exposed Population, Mae Sot District, Tak Province
ตีพิมพ์ในวารสาร Thai Journal of Toxicology. 2009; 24(2):72-80
แหล่งทุน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- 2006 การทดสอบความเป็นพิษของอนุภาคฝุ่นในอากาศต่อดีเอ็นเอของเซลล์เม็ดเลือดขาว
คนและการกระตุ้นภาวะภูมิแพ้
รายงานการวิจัยเสนอ กรมควบคุมมลพิษ
แหล่งทุน กรมควบคุมมลพิษ กระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ทำการวิจัยลุล่วงแล้วประมาณร้อยละเท่าใด

1. พยาธิสภาพของกระดูกและความไม่สมดุลของเมตาบอลิซึมของวิตามินดีและวิตามินเคในประชากรที่มีการสัมผัสแคดเมียม

แหล่งทุน สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

สถานะภาพในการทำวิจัย ร้อยละ 60

- ความชุกของการสูญเสียสมรรถภาพการได้ยินและสมรรถภาพปอดในคนทำงานอุตสาหกรรมสลักหิน

แหล่งทุน มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

สถานะภาพในการทำวิจัย ร้อยละ 70

ผลงานทางวิชาการ

- Jul 2014 Nishijo M, Suwazono Y, Ruangyuttikarn W, **Nambunmee K**, Swaddiwudhipong W, Nogawa K, et al. Risk assessment for Thai population: benchmark dose of urinary and blood cadmium levels for renal effects by hybrid approach of inhabitants living in polluted and non-polluted areas in Thailand. BMC Public Health. 2014; 14(1): 702.
- Jun 2014 **Nambunmee K**. Osteotoxicity in the inhabitants of a cadmium polluted area. Health Research. 2014; 28(3): 211-217
- Feb 2014 **Nambunmee K**, Danphaiboon A, Khantipongse J. Increased serum heme oxygenase-1 in silicosis-suspected subjects from limestone crusher factories. Health Research. 2014; 28(1):47-52
- June 2012 Khantipongse J, **Nambunmee K**, Siri S, Pokaew P, Phothirat C. Low anti-tubercular drug levels in newly tuberculosis infected normal hosts. Asian Biomedicine. 2013;7(3):407-410.
- Dec 2010 Limpatanachote P, Swaddiwudhipong W, Nishijo M, Honda R, Mahasakpan P, **Nambunmee K**, Ruangyuttikarn W. Cadmium-Exposed Population in Mae Sot District, Tak

Province: 4 Bone Mineral Density in Persons with High Cadmium Exposure. J Med Assoc Thai. 2010; 93(12): 1451-1457.

March 2010

Nambunmee K, Honda R, Nishijo M, Swaddiwudhipong W, Nakagawa H, Ruangyuttikarn W.

HIGH CADMIUM EXPOSURE IN MAE SOT'S POPULATION IS ASSOCIATED WITH HIGH ANEMIA PREVALENCE. Thai Journal of Toxicology 2010.

Jan 2010

Nambunmee K, Honda R, Nishijo M, Swaddiwudhipong W, Nakagawa H, Ruangyuttikarn W.

Bone resorption acceleration and calcium reabsorption impairment in a Thai population with high cadmium exposure. Toxicology Mechanisms and Methods. 2010:7-13.

รางวัล/เกียรติคุณ

1. IUTOX Fellowship Travel Award จาก International Union of Toxicology จาก ผลงานวิจัยด้านพิษวิทยา ในหัวข้อ "Increased Blood Heme Oxygenase-1 Levels in High Silica Exposure Non-Silicosis Stone Mill Workers ในงาน The 8th Congress of Toxicology in Developing Countries (8CTDC) ภายใต้ความร่วมมือของ International Union of Toxicology, Bo Holm Stedt Memmorial Fund, Germany, National Institute of Environmental Health Sciences, Society of Toxicology, USA, Asian Society of Toxicology, สมาคมพิษวิทยาไทย, สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ และองค์กรนานาชาติอีกร่วม 20 สถาบัน วันที่ 10-13 กันยายน 2555 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ ลาดพร้าว กรุงเทพมหานคร
2. รางวัลชนะเลิศการนำเสนอผลงานทางวิชาการแบบวาจา (The Best Oral Presentation Award) ในการประชุมพิษวิทยาแห่งชาติครั้งที่ 3 "Critical Issue in Toxicology for Thailand Development" จัดโดยสมาคมพิษวิทยาแห่งประเทศไทย ร่วมกับ สมาคมพิษวิทยาคลินิก สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ชมรมพันธุพิษแห่งประเทศไทย และศูนย์วิจัยและเทคโนโลยีการผลิตปศุสัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วันที่ 26 พฤศจิกายน 2553 ณ อิมแพ็ค เมืองทองธานี จ.นนทบุรี

ส่วน ค :ประวัติคณะผู้วิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) ดร.จตุพงศ์ สิงหาราชไชย

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Chatubhong Singharachai, Ph.D.

3. ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์

4. หน่วยงานและสถานที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail
สำนักวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ชั้น 4, อาคาร E2, 333 หมู่ 1 ตำบล ท่า
สุด อำเภอ เมือง จังหวัด เชียงราย 57100

โทรศัพท์ +66 5391 6904 โทรสาร +66 5391 6821 e-mail: Chatubhong@hotmail.com

5. ประวัติการศึกษา

2546 สาธารณสุขศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยม) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ไทย

2553 วิทยาศาสตร์ดุขฎิบัณฑิต (วิจัยเพื่อการพัฒนาสุขภาพ) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ไทย

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิกการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ

Multivariate analysis in Herbal sciences, Pharmacognosy, Qualitative study in Health
science

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุ
สถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วม
วิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

1. ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัย

2. หัวหน้าโครงการวิจัย : ชื่อโครงการวิจัย

Multivariate Analysis of Integrated and Full-Resolution 3D-HPLC Spectral Data from
Thai Traditional medicine Remedy: Ben-Cha-Lo-Ka-Wi-Chian (Kitasato University,
Tokyo, Japan 2010)

3. งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจ
มากกว่า 1 เรื่อง)

1. Singharachai C, Palanuvej C, Vipanngeun N, Ruangrunsi N. "Microscopic Characters of Five Roots Species in Ben-Cha-Lo-Ka-Wi-Chian Remedy" 5th Annual Conference in Thai Traditional medicine & Alternative medicine, September 3-5, 2008, Ministry of Public Health, Thailand.

2. **Singharachai C**, Palanuvej C, Ruangrunsi N. "Bioactivity Screening of Ben-Cha-Lo-Ka-Wi-Chian Remedy Using Brine Shrimp (*Artemia salina*) Lethality Assay" The 25th Annual Research Conference in Pharmaceutical Sciences December 2, 2008, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
3. **Singharachai C**, Bunrathep S, Ruangrunsi N. "Preliminary Screening Test for Free Radical Scavenging Activity in Ben-Cha-Lo-Ka-Wi-Chian Remedy" The Joint Seminar of JSPS-NRCT Core University Exchange System on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences, February 3-4, 2009, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
4. **Singharachai C**, Ruangrunsi N., "Safety, Efficacy, and Quality assessment of Ben-Cha-Lo-Ka-Wi-Chian Remedy", Commission on Higher Education Congress II: University Staff Development Consortium CHE-USDC Congress II, August 27-29, 2009.
5. **Singharachai C**, Wongwattanasathien O and Ruangrunsi N., "Mutagenicity and Anti-mutagenicity of Ben-Cha-Lo-Ka-Wi-Chian Remedy Using Ames test", 6th Annual Conference in Thai Traditional medicine & Alternative medicine, Ministry of Public Health, Thailand, September 2-6, 2009.
6. Jongchanapong A, **Singharachai C**, Palanuvej C, Ruangrunsi N and Towiwat P. Antipyretic and antinociceptive effects of BEN CHA LO KA WI CHIAN REMEDY. J Health Res 2010 24(1): 15-22.
7. Chomchuen S, **Singharachai C**, Ruangrunsi N and Towiwat P. Antipyretic effect of the ethanolic extract of *Ficus racemosa* root in rat. J Health Res 2010 24(1): 23-28.
8. Jongchanapong A, **Singharachai C**, Palanuvej C, Ruangrunsi N and Towiwat P. Antipyretic and antinociceptive effects of BEN CHA LO KA WI CHIAN REMEDY. Proceedings of the 9th NRCT-JSPS Joint Seminar "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Future Collaboration", pp. 9-12. Bangkok, Thailand, December 8-9, 2010.
9. **Singharachai C**, Palanuvej C, Kiyohara H, Yamada H and Ruangrunsi. Pharmacognostic specification of five root species in Thai traditional medicine remedy: Ben Cha Lo Ka Wi Chian. Phocog J. 2010 21(3): DOI: 10.5530/pj.2011.21.1.

10. Singharachai C, Palanuvej C, Kiyohara H, Yamada H and Ruangrunsi. Safety evaluation of Thai traditional medicine remedy: Ben Cha Lo Ka Wi Chian. J Health Res 2011 25(2): 83-90.

RESEARCH GRANT: (completed)

1. The Strategic Scholarships Fellowships Frontier Research Network from The Commission on Higher Education, Ministry of Education, Thailand.
2. Research Fund; the 90th Anniversary of Chulalongkorn University Fund (Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund) (grant no: 6455201900003).
3. The National Research Council of Thailand (NRCT).
4. งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ทำการวิจัยลุล่วงแล้วประมาณร้อยละเท่าใด



ส่วน ค : ประวัติคณะผู้วิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) รศ.ดร.วีระวรรณ เรืองยุทธิการณ์
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Assoc.Prof.Dr.Werawan Ruangyuttikarn
3. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
4. หน่วยงานและสถานที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และไปรษณีย์อิเล็กทรอนิกส์ (e-mail)
ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 110 ถนนอินทวโรรส ตำบลศรีภูมิ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200 โทร: (053) 945432-4 ต่อ 108 โทรสาร: (053) 945431 Email: wruangyu@med.cmu.ac.th
5. ประวัติการศึกษา
 - 2534 Ph.D. (Pharmacology & Toxicology) University of Utah, U.S.A.
 - 2523 วท.ม. (เภสัชวิทยา) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 - 2517 วท.บ. (เทคนิคการแพทย์) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ
7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย
 - 3.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัย
 - 3.2 หัวหน้าโครงการวิจัย : ชื่อโครงการวิจัย
 - 3.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจมากกว่า 1 เรื่อง)
 1. Nambunmee K, Nishijo M, Swaddiwudhipong W, Ruangyuttikarn W. High cadmium exposure in Mae Sot population is associated with high anemia prevalence. Thai J Toxicology 2011; 26(1): 29-43].
 2. Limpatanachote P, Swaddiwudhipong W, Nishijo M, Honda R, Mahasakpan P, Nambunmee K, Ruangyuttikarn W. Cadmium-exposed population in Mae Sot district, Tak province: 4 bone mineral density in persons with high cadmium exposure. J Med Assoc Thai 2010; 93(12): 1451-7.

3. Chattaviriya P, Morkmek N, Lertprasertsuke N, **Ruangyuttikarn W**. Drinking *Thunbergia laurifolia* Lindl. Leaf extract helps prevent renal toxicity induced by cadmium in rats. *Thai J Toxicology* 2010; 25(2): 124-132.
4. Morkmek N, Chattaviriya P, Lertprasertsuke N, Chuncharunee S, **Ruangyuttikarn W**. Detoxification of cadmium induced renal and hepatic injuries in rats by *Thunbergia laurifolia* Lindl. leaf extract. *Thai J Toxicology* 2010; 25(2): 116-123.
5. Honda R, Swaddhiwudhipong W, Nishijo M, Mahasakpan P, Teeyakasem W, **Ruangyuttikarn W**, Satarug S, Nakagawa H. Cadmium induced renal dysfunction among residents of rice farming area downstream from a zinc-mineralized belt in Thailand. *Toxicol Lett* 2010; 198(1): 26-32.
6. Nambunmee K, Honda R, Nishijo M, Swaddiwudhipong W, Nakagawa H, **Ruangyuttikarn W**. Bone resorption acceleration and calcium reabsorption impairment in a Thai population with high cadmium exposure. *Toxicol Mech Methods* 2010; 20(1): 7-13.
7. Khantipongse J, Klinbouyeam V, Leelarungrayab D, Norchaiwong A, **Ruangyuttikarn W**. Determination of plasma lactate concentration using high performance liquid chromatography in people with HIV and AIDS patients who received antiretroviral drugs (Nucleoside analogued reverse transcriptase inhibitor) in Chiang Mai. *J Med Tech Assoc Thailand* 2009; 37(2): 2778-87.
8. Panyamoon A, Nambunmee K, Nishijo M, Swaddhiwudhipong W, **Ruangyuttikarn W**. Detection of urinary kidney injury molecule-1 in a chronic cadmium exposed population, Mae Sot district, Tak province. *Thai J Toxicology* 2009; 24(2): 72-80.
9. Khantipongse J, Jit-Aree W, Niraroot W, Leusaree T, **Ruangyuttikarn W**. The comparative of serum lactate determination by using HPLC and enzymatic assay technique. *Bull Chiang Mai Assoc Med Sci* 2009; 42(1): 37-48.
10. Wunnapak K, Minami T, Durongkadech P, Tohno S, **Ruangyuttikarn W**, Moriwake Y, Vichairat K, Sribanditmongkol P, Tohno Y.

- Discrimination of bullet types using analysis of lead isotopes deposited in gunshot entry wounds. *Biol Trace Elem Res* 2009; 129: 278-89.
11. Wunnapuk K, **Ruangyuttikarn W**, Anusri Y, Prapamontol T. Increase in epithelial buccal cell micronuclei in students exposed to embalming solution vapor. *Chiang Mai Med J* 2008; 47(3): 115-123.
 12. Aroonvilairat S, **Ruangyuttikarn W**, Pekkoh J, Peerapornpisal Y, Shen X, Wickramasinghe W, Shaw G. Identification and hepatotoxicity of microcystin-LR isolated from *Microcystes aeruginosa* Kutz. in Huay Yuak reservoir. *CMU J Nat Sci* 2008; 7(1): 149-62.
 13. Thapsingkaew O, **Ruangyuttikarn W**, Kijjanapanich V. Reduction of trihalomethane formation and detoxification of microcystins in tap water by ozonation. *J Water & Health* 2008; 6(2): 281-8.
 14. Wunnapuk K, Duronkadech P, Takeshi P, Minami T, **Ruangyuttikarn W**, Tohno S, Vichairat K, Azuma C, Sribandidmongkol P, Tohno Y. Difference in the element contents between gunshot entry wounds with full jacketed bullet and lead bullet. *Biol Trace Elem Res* 2007; 120(1-3):74-81.
 15. Teeyakasem W, Nishijo M, Honda R, Satarug S, Swaddiwudhipong W, **Ruangyuttikarn W**. Monitoring of cadmium toxicity in a Thai population with high-level environmental exposure. *Toxicol Lett* 2007; 169(3):185-95.
 16. Prommana R, Peerapornpisal Y, Whangchai N, Morrison LF, Metcalf JS, **Ruangyuttikarn W**, Towprom A, Codd GA. Microcystins in cyanobacterial blooms from two freshwater prawn (*Macrobrachium rosenbergii*) ponds in northern Thailand. *ScienceAsia* 2006; 32: 365-70.
 17. **Ruangyuttikarn W**. Cyanobacterial toxin in Chiang Mai reservoir. *Chinese J Pharmacol & Toxicol* 2006; 20(3): 176-7.

ส่วน ค : ประวัติคณะผู้วิจัย

- ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) รศ.ดร.สำลี มั่นเขตต์กรณ์.
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Assoc.Prof.Dr.Samlee Mankhetkorn
- ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ ภาควิชารังสีเทคนิค คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และไปรษณีย์
อิเล็กทรอนิกส์ ภาควิชารังสีเทคนิค คณะเทคนิคการแพทย์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ หมายเลขโทรศัพท์.053-949304

E-mail: samlee@cemithai.com

4. ประวัติการศึกษา

คุณวุฒิ	ปี พ.ศ. ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
Ph.D. (Biophysical Chemistry) (ORSAY)	2539	Université de Paris XI Paris, France
D.E.A. Rayonnements Radioéléments (ORSAY)	2536	Université de Paris XI Paris, France
Radiochimie (Radiopharmaceutiques) วท.บ. (รังสีเทคนิค)	2530	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ
รางวัลผลงานวิจัย

รางวัล	ปี พ.ศ.	จากหน่วยงาน
รางวัลทุนช่วยเหลือทางด้านวิจัย วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี	2548	มูลนิธิโทเร เพื่อการส่งเสริม วิทยาศาสตร์ประเทศไทย (TTSF)
นักบริหารดีเด่น ประจำปี 2551 สาขาการวิจัยนวัตกรรมโมเลกุล	2551	วารสารเส้นทางไทย

6. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัย

หัวหน้าโครงการวิจัย : ชื่อโครงการวิจัย

งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจมากกว่า 1 เรื่อง)

1. Mankhetkorn, S., Abedinzadeh, Z., Houee-Levin, C. (1994) Antioxidant action of sodium diethyldithiocarbamate: Reaction with hydrogen peroxide and superoxide radical, *Free radical in Biology&medicin*, 17, 517-527.
2. Mankhetkorn, S., Blanchot, C., Duran-Cordobes, M., Manouni, D.E., Leroux, Y., Moretti, J.L., (1995) Synthesis of 4-amino-1-hydroxy-butane-1,1-diphosphonate (AHBDP)-stanous complexes for preparation of AHBDP-Sn(II)-Tc and its biodistribution in rats, *Metal Based Drugs*, 2, 201-210.
3. Mankhetkorn, S., Dubru, F., Hesschenbrock, J., Faillo, M., Garnier-Suillerot, A., (1996) Relation among the resistance factor, kinetics of uptake, and kinetics of the P-glycoprotein-mediated efflux of doxorubicin, daunorubicin, 8-(s)-fluoroidarubicin, and idarubicin in multidrug resistant K562 cells, *Mol Pharmacol* 49, 532-539.
4. Mankhetkorn, S., Teodori, E., Scapecchi, S., Garnier-Suillerot, A., (1996) Study of P-glycoprotein functionality in living resistant K562 cells after photolabeling with a verapamil analogue, *Biochem Pharmacol* 52, 213-217.
5. Mankhetkorn, S., Garnier-Suillerot, A., (1998) The ability of verapamil to restore intracellular accumulation of anthracyclines in multidrug resistant cells depends on the kinetics of their uptake, *Eur J Pharmacol* , 343, 313-321.
6. Mankhetkorn, S., Teodori, E., Garnier-Suillerot, A., (1999) Partial inhibition of the P-glycoprotein-mediated transport of anthracyclines in viable resistant K562 cells after irradiation in the presence of a verapamil analogue, *Chem Biol Interact*, 121, 125-140. (impact factor = 1.558)
7. Meesungnoen, J., Jay-Gerin, J.P., Filali-Mohim, A., Mankhetkorn, S., (2001) Monte-Carlo calculation of the primary H• atom yield in liquid water radiolysis: effect of radiation type and temperature, *Chemical Physics letters* 335, 458-464. (impact factor = 2.438)

8. Meesungnoen, J., Benrahmoune M., Filali-Mohim, A., Mankhetkorn, S., Jay-Gerin, J.P., (2001) Monte-Carlo calculation of the primary radical and molecular yields of liquid water radiolysis in the linear energy transfer range 0.3 - 6.5 Kev / μm : Application to ^{137}Cs gamma rays, *Radiation Research* 155, 269-278. (impact factor = 3.208)
9. Meesungnoen, J., Filali-Mohim, A., Mankhetkorn, S., Jay-Gerin, J.P., (2001) Comment on "experimental determination of the dependence of OH radical yield on photon energy: A comparison with theoretical simulations" by Fulford et al. (*J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 11345-11349), *J. Phys. Chem. A*, 105, 2125-2126. (impact factor = 2.792)
10. Mankhetkorn, S., Garnier-Suillerot, A., Teodore, E., (2001), Fluorescent verapamil analogue for monitoring acidic intracellular organelles in multidrug resistant and sensitive cells, *Chem Biol Interact*, 137:1-13. (impact factor = 1.558)
11. Du Penhoat, M.A.H., Meesungnoen, J., Goulet, T., Filali-Mouhim, A., Mankhetkorn, S., Jay-Gerrin, J.P., (2001) Linear-energy transfer effects on the radiolysis of liquid water at temperatures up to 300 $^{\circ}\text{C}$: A monte calo Study , *chemical Physics letters*, 341(1-2): 135-143. (impact factor = 2.438)
12. Sibmooh N, Udomsangpetch R, Kuoja A, Chantharaksri U, Mankhetkorn S. (2001) Redox reaction of artemisinin with ferrous and ferric ions in aqueous buffer. *Chem Pharm Bull.*, 49: 1541-1546. (impact factor = 1.103)
13. Meesungnoen, J., Jay-Gerin, J-P., Filali-Mohim, A., Mankhetkorn, S., (2001) Monte-Carlo calculation of the primary yields of H_2O_2 in the 1H^+ , 2H^+ , 7He^{2+} , 7Li^{3+} , and $^{12}\text{C}^{6+}$ radiolysis of liquid water at 25 and 300 $^{\circ}\text{C}$, *Can. J. Chem.*, 80: 68-75. (impact factor = 1.157)
14. Meesungnoen, J., Jay-Gerin, J-P, Filali-Mohim, A., Mankhetkorn, S., (2002) On the temperature dependence of the primary yield and the product $G\bar{E}_{\text{max}}$ of hydrated electrons in the low-LET radiolysis of liquid water, *Can. J. Chem.*, 80, 767-773. (impact factor = 1.157)
15. Muroya Y, Meesungnoen J, Jay-Gerin J-P, Filali-Mouhim A, Goulet T, Katsumura Y, Mankhetkorn S, (2002) Radiolysis of liquid water: An attempt to reconcile Monte-Carlo calculations with new experimental hydrated electron yield data at early times, *Can. J. Chem.* 80: 1367-1374. (impact factor = 1.157)

16. Meesungnoen, J., Jay-Gerin JP, Mankhetkorn, S., (2002) Relation between MDR1 mRNA levels, resistance factors, and the efficiency of P-glycoprotein mediated-efflux of pirarubicin in multidrug resistant K562 sublines. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 1054-1063. (impact factor = 1.357)
17. Reungpattahanapong, P., Mankhetkorn, S., (2002) Modulation of multidrug resistance by artemisinin, artesunate and dihydroartemisinin in K562/adr and GLC4/adr resistant cell lines. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 25, 1555-1561. (impact factor = 1.357)
18. Reungpattahanapong, P., Dechsupa, S., Meesungnoen, J., Loetchutinat C., Mankhetkorn, S., (2003), Rhodamine B as a mitochondrial probe for measurement and monitoring of mitochondrial membrane potential in drug-sensitive and -resistant cells. *Biochemical Biophysical Method*, 57, 1-16. (impact factor = 1.611)
19. Jay-Gerin, J-P., Meesungnoen, J., Banville P., Mankhetkorn, S. (2003) Comment on "The radiation-induced lesions which trigger the bystander effect" by J.F. Ward [*Mutat. Res.* 499 (2002) 151-154], *Mutation Res.*, 1-3. (impact factor = 3.433)
20. Loetchutinat C, Chua F, Mankhetkorn S, (2003) Synthesis and evaluation of 5-Aryl-3-(4-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-(3H)-thiones as P-glycoprotein inhibitors. *Chem. & Pharm. Bulletin*, 51, 728-730. (impact factor = 1.103)
21. Meesungnoen J., Filali-Mouhim A., Snitwongse Na Ayudhya N., Mankhetkorn S, Jay-Gerin JP. (2003) Multiple ionization effects on the yields of HO₂/O₂⁻ and H₂O₂ produced in the radiolysis of liquid water with high-LET 12C⁶⁺ ions: a Monte-Carlo simulation study, *Chemical Physics Letters*, 377, 419-425. (impact factor = 2.438)
22. Loachariyakul P, Ponglikitmongkol M, Mankhetkorn S, (2003) Functional study of intracellulaire P-gp and MRP1-mediated transport of free pirarubicin into acidic organelles in intrinsic resistant SiHa cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 81, 790-799. (impact factor = 1.357)
23. Kothan S., Dechsupa S., Moretti JL., Vergote J. and Mankhetkorn S. (2004) Spontaneous mitochondrial membrane potential change during apoptotic induction by quercetin in K562 and K562/R cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 82,1084-1090. (impact factor = 1.357)
24. Loetchutinat C, Kothan S, Dechsupha S, Meesungneon J, Jay-Cerin JP, Mankhetkorn S (2005) Spectrofluorometric determination of intracellular levels of reactive oxygen species in drug-sensitive and drug-resistant cancer cells using 2',7'-

dichlorofluorescein diacetate assay. *Radiation Physics and Chemistry*. 72, 323-331. (impact factor = 0.738)

25. Thetkathuek A, Keifer M, Fungladda W, Kaewkungwal J, Padungtod C, Wilson BW, Mankhetkorn S (2005) Spectrophotometric determination of plasma and red blood cell cholinesterase activity of 53 fruit farm workers pre- and post-exposed chliopyrifos for one fruit crop. *Chem & Pharm. Bulletin*, 53; 422-424. (impact factor = 1.103)

26. N. Dechsupa, M. Tungjai, W. Suttana, A. Martinea, S. Beranger, V. Prarom, S. Kothan, R. Gunphairoh, J-L Moretti, S. Mankhetkorn. In vitro and In vivo assessment of cancer cell response to flavonoids by using molecular imaging techniques. *Medimond International Proceedings: 3rd Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research – Asia – SFRR-Asia* (January 8-11, 2007, Lonavala, India)

27. Dechsupa S, Kothan S, Vergote J, Leger G, Martineau A, Beranger S, Kosanlavit R, Moretti JL, Mankhetkorn S. (2007). Quercetin, Siamois 1 and Siamois 2 Induce Apoptosis in Human Breast Cancer MDA-MB-435 Cells Xenograft In Vivo. *J. Cancer Biology & Therapy*, 6(1), 56-61.

28. N. Dechsupa and S Mankhetkorn (2007) P-glycoprotein-mediated efflux and lysosomal sequestration of drugs confer advantages of K562 MDR sublines to survive prolonged exposure to cytotoxic agents. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* (Inpress).

Communications:

1. Mankhetkorn, S., Blanchot, C., Duran-Cordobes, M., Manouni, D.E., Leroux, Y., Moretti, J.L., The new potential of bone tracer, AHBDP-Sn(II)-Tc.H₂O: its preparation and its biodistribution in rats, *Radtech Asia'95 Symposium and workshop*, Bangkok, Thailand, december 14th-16th, 1995.

2. Mankhetkorn, S., Garnier-Suillerot, A., Study of P-glycoprotein functionality in living resistant K562 cells after photolabeling with a verapamil analogue, *The 4th annual conference on advanced science and technology exchange with Thailand*, Hilton international hotel, Brussels, Belgium, April 5th-7th, 1995.

3. Mankhetkorn, S., Implications of the P-glycoprotein in cancer multidrug resistant cells, *Centro de Estrudos de Quimica organica, Fitoquimica e farmacologia*, Universidade do Porto, April 29th, 1998.

4. Reungpatthanaphong P, Dechsupa S, Meesungnoen J, Mankhetkorn S, Modulation of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) in situ by MTT and artemisinin derivatives in MDR cell. 26th congress on Science and Technology of Thailand, Bangkok, 18-20 October 2000.

5. Dechsupa S, Reungpatthanaphong P, Meesungnoen J, Mankhetkorn S, Rhodamine B for monitoring of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) in situ, in intact MDR cell. 26th congress on Science and Technology of Thailand, Bangkok, 18-20 October 2000.

6. Mankhetkorn, S., Garnier-Suillerot, A., Teodore, E., (2001), Fluorescent verapamil analogue for monitoring acidic intracellular organelles in multidrug resistant and sensitive cells, 26th congress on Science and Technology of Thailand, Bangkok, 18-20 October 2000.

7. Mankhetkorn S, Physical chemistry aspects of multidrug resistance in cancer chemotherapy, Departement de Medécine Nucléaire et Radiobiologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrook (Quebec) Canada, 16th, July 2001.

8. Muroya, Y., Lin, M., Wu, G., Morioka, T., Yoshii, K., Ueda, T., Kudoh, H., Y. Katsumura, Y., Meesungnoen, J., Mankhetkorn S. et Jay-Gerin, JP. "Precise measurements and Monte-Carlo simulations of the time-dependent yields of hydrated electrons" "YAYOI Symposium" Tokyo (Japan), 5 novembre 2001. (Presentation orale)

9. Muroya, Y., Lin, M., Wu, G., Morioka, T., Yoshii, K., Ueda, T., Kudoh, H., Katsumura, Y., Meesungnoen, J., Mankhetkorn S., Jay-Gerin, JP. "Yield of hydrated electrons in the picosecond time region and its Monte-Carlo calculation" "2002 Annual Meeting of the Atomic Energy Society of Japan" Kobe (Japan), 27-29 mars 2002. (Presentation orale).

Patent

10. Mankhetkorn M, Dechsupa N, Jaruchainiwate S, Suthana W, Chanunpanich N, โครงสร้างยี่ดเกาะแบบเซลล์สามมิติ และกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อปกติชนิดต่างๆจากเซลล์ต้นกำเนิด

11. Mankhetkorn M, Dechsupa N, Jaruchainiwate S, Suthana W, กระบวนการแยกและเพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดที่เก็บมาจากหลอดเลือดดำ

12. ระบบการเลี้ยงและการติดตามเซลล์ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อย่างต่อเนื่องโดยไม่มีรบกวนระบบการเลี้ยงเซลล์

13. Okonoki S, Mankhetkorn S, Khonkam R, กรรมวิธีการสกัดเพื่อให้ได้สารสกัดที่มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งจากสมุนไพรสิงหโมราโดยใช้สารผสมของตัวทำละลาย (Method of extraction of anticancer substances from Singhamora (Cyrto sperma Johnston) Plant by using mixture of solvents)



ส่วน ค : ประวัติคณะผู้วิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) น.พ.วิทยา สวัสดิวุฒิปงศ์
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Dr.Witaya Swaddiwudhipong
3. ตำแหน่งปัจจุบัน นายแพทย์เชี่ยวชาญ
4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail
โรงพยาบาลแม่สอด 175/16 ถ.ศรีพานิช อ.แม่สอด จ.ตาก 63110.
เบอร์โทร : (055)53122, 531990 e-mail swaddi@hotmail.com
5. ประวัติการศึกษา

เวลา	สถาบัน	ปริญญา	หลักสูตร
พฤษภาคม 2518-มีนาคม 2522	คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล	วท.บ.	วิทยาศาสตร์การแพทย์
เมษายน 2522 - มีนาคม 2524	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	พ.บ.	แพทยศาสตร์ศึกษา
มิถุนายน 2527 - พฤษภาคม 2529	กองระบาศาตวิทยา	ประกาศนียบัตร	โครงการฝึกอบรมแพทย์ทางระบาศาตวิทยา
กรกฎาคม 2529 - มีนาคม 2530	มหาวิทยาลัยแห่งชาติสิงคโปร์	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต	สาธารณสุข
กรกฎาคม 2533	แพทยสภา	อว. เวชศาสตร์ป้องกัน	

Publication

Cadmium

1. Swaddiwudhipong W, Mahasakpan P, Limpatanachote P, Krintratun S. An association between urinary cadmium and urinary stone disease in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: a population study. Environ Res. 2011; 111: 579-83.
2. Limpatanachote P, Swaddiwudhipong W, Nishijo M, Honda R, Mahasakpan P, Nambunmee K, Ruangyuttikarn W. Cadmium-exposed population in Mae Sot District, Tak Province: 4. bone mineral density in persons with high cadmium exposure. J Med Assoc Thai 2010; 93: 1451-7.

3. **Swaddiwudhipong W**, Mahasakpan P, Funkhiew T, Limpatanachote P. Changes in cadmium exposure among persons living in cadmium-contaminated areas in northwestern Thailand: a five-year follow-up. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 1217-22.
4. Honda R, **Swaddiwudhipong W**, Nishijo M, Mahasakpan P, Teeyakasem W, Ruangyuttikarn W, Satarug S, Padungtod C, Nakagawa H. Cadmium induced renal dysfunction among residents of rice farming area downstream from a zinc-mineralized belt in Thailand. *Toxicol Lett* 2010; 198: 26-32.
5. **Swaddiwudhipong W**, Mahasakpan P, Limpatanachote P, Krintratun S. Correlations of urinary cadmium with hypertension and diabetes in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: A population study. *Environ Res* 2010; 110: 612-6.
6. **Swaddiwudhipong W**, Limpatanachote P, Nishijo M, Honda R, Mahasakpan P, Krintratun S. Cadmium-exposed population in Mae Sot District, Tak Province: 3. associations between urinary cadmium and renal dysfunction, hypertension, diabetes, and urinary stones. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 231-8.
7. Nambunmee K, Honda R, Nishijo M, **Swaddiwudhipong W**, Nakagawa H, Ruangyuttikarn W. Bone resorption acceleration and calcium reabsorption impairment in a Thai population with high cadmium exposure. *Toxicol Mech Methods* 2010; 20: 7-13.
8. Panyamoon A, Nambunmee K, Nishijo M, **Swaddiwudhipong W**, Ruangyuttikarn W. Detection of urinary kidney injury molecule-1 in a chronic cadmium exposed population, Mae Sot District, Tak Province. *Thai J Toxicology* 2009; 24: 72-80.
9. Limpatanachote P, **Swaddiwudhipong W**, Mahasakpan P, Krintratun S. Cadmium-exposed population in Mae Sot District, Tak Province: 2. prevalence of renal dysfunction in the adults. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 1345-53.
10. Teeyakasem W, Nishijo M, Honda R, Satarug S, **Swaddiwudhipong W**, Ruangyuttikarn, W. Monitoring of cadmium toxicity in a Thai population with high-level cadmium exposure. *Toxicol Lett* 2007; 169: 185-95.
11. **Swaddiwudhipong W**, Limpatanachote P, Mahasakpan P, Krintratun S, Padungtod C. Cadmium-exposed population in Mae Sot District, Tak Province: 1. Prevalence of high urinary cadmium levels in the adults. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 143-8.

Abortion

12. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, ตวิษา อ่าฝ่อง, ปราณิ มหาศักดิ์พันธ์, ยุวดี ตาทิพย์, ประพันธ์ ตาทิพย์, ฉวีวรรณ เขาวกีรติพงษ์, พัชรี เงินตรา. ผลการบริการวางแผนครอบครัวเชิงรุกต่ออัตราคุมกำเนิดของสตรีชาวพม่าอพยพ อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก. วารสารกรมการแพทย์ 2548; 30: 449-56.

13. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, วรลักษณ์ ใจสะอาด, พัชรี เงินตรา, ฉวีวรรณ เขาวกีรติพงษ์, ปราณิ มหาศักดิ์พันธ์, ยุวดี ตาทิพย์, ประพันธ์ ตาทิพย์. ผู้ป่วยแท้งในโรงพยาบาลแม่สอด จังหวัดตาก สิงหาคม 2542-กรกฎาคม 2543. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2544; 10: 76-82.

14. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, ปราณิ มหาศักดิ์พันธ์, พัชรี เงินตรา, ฉวีวรรณ เขาวกีรติพงษ์, วรลักษณ์ ใจสะอาด, ยุวดี ตาทิพย์. การคุมกำเนิดและการแท้งในสตรีวัยเจริญพันธุ์ชาวพม่าอพยพ อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก มิถุนายน 2543. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2543; 9: 474-81.

Anthrax

15. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, จินตนา อุทัยศิลป์, ยุวดี ตาทิพย์, ชิต บุญมาก, ศร เชื้อนเป็ก. การระบาดของโรคแอนแทรกซ์ผิวหนัง ในเขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2540. วารสารโรคติดต่อ 2541; 24: 335-9.

Botulism

16. Swaddiwudhipong W, Wongwatcharapaiboon P. Foodborne botulism outbreaks following consumption of home-canned bamboo shoots in northern Thailand. J Med Assoc Thai 2000; 83: 1021-5.

Cancer

17. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, พัชรี เงินตรา, ปราณิ มหาศักดิ์พันธ์, ฉวีวรรณ เขาวกีรติพงษ์, ตวิษา อ่าฝ่อง. ความครอบคลุมของการตรวจมะเร็งปากมดลูกและการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีในเขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2548. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2549; 15: 953-60.

18. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, ปราณิ มหาศักดิ์พันธ์, พัชรี เงินตรา, ยุวดี ตาทิพย์, ฉวีวรรณ เขาวกีรติพงษ์, เสาวณี จุ่งประสพมงคล. การรณรงค์ตรวจหามะเร็งปากมดลูกในชุมชนโดยหน่วยสาธารณสุขเคลื่อนที่ในเขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2539. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2542; 8: 36-43.

19. Swaddiwudhipong W, Chaovakiratipong C, Nguntra P, Mahasakpan P, Tatip Y, Boonmak C. A mobile unit: an effective service for cervical cancer screening among rural Thai women. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 35-9.

20. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, พัชรี เงินตรา, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์, ฉวีวรรณ เขาวงกิตพงษ์, ยุวดี ตาทิพย์. การสำรวจความครอบคลุมและการใช้บริการการตรวจหามะเร็งปากมดลูกในสตรีอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2540. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2541; 7: 20-6.

21. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, กนกนาถ พิศุทธกุล, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์, พัชรี เงินตรา, ฉวีวรรณ เขาวงกิตพงษ์, ลัดดาวัลย์ แดงเถิน. การสำรวจความครอบคลุมและการใช้บริการการตรวจหามะเร็งปากมดลูกในสตรีชนบท ของอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก. *วารสารกรมการแพทย์* 2538; 20: 43-50.

22. Swaddiwudhipong W, Chaovakiratipong C, Nguntra P, Mahasakpan P, Lerdlukanavong P, Koonchote S. Effect of a mobile unit on changes in knowledge and use of cervical cancer screening among rural Thai women. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 493-8.

Dengue hemorrhagic fever

23. Swaddiwudhipong W, Lerdlukanavong P, Khumklam P, Koonchote S, Nguntra P, Chaovakiratipong C. A survey of knowledge, attitude and practice of the prevention of dengue hemorrhagic fever in an urban community of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23: 207-11.

24. Swaddiwudhipong W, Chaovakiratipong C, Nguntra P, Koonchote S, Khumklam P, Lerdlukanavong P. Effect of health education on community participation in control of dengue hemorrhagic fever in an urban area of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23: 200-6.

Diarrheal diseases

25. Swaddiwudhipong W, Peanumlom P. A case of nosocomial cholera during a community outbreak in a Thai-Myanmar border area. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 1112-4.

26. Swaddiwudhipong W, Ngamsaithong C, Peanumlom P, Hannarong S. An outbreak of cholera among migrants living in a Thai-Myanmar border area. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 1433-40.

27. Swaddiwudhipong W, Karintraratana S, Kavinum S. A common-source outbreak of shigellosis involving a piped public water supply in northern Thai communities. *J Trop Med Hyg* 1995; 98: 145-50.

28. Swaddiwudhipong W, Jirakanvisun R, Rodklai A. A common source foodborne outbreak of El Tor cholera following the consumption of uncooked beef. *J Med Assoc Thai* 1992; 75: 413-7.

29. Swaddiwudhipong W, Limpakarnjanarat K. An outbreak of El Tor cholera in an institution for the mentally retarded in Nonthaburi, June-July 1987. *J Med Assoc Thai* 1991; 74: 306-10.

30. Swaddiwudhipong W, Akarasewi P, Chayaniyayodhin T, Kunasol P, Foy HM. A cholera outbreak associated with eating uncooked pork in Thailand. *J Diarrhoeal Dis Res* 1990;8:94-6.

31. Swaddiwudhipong W, Kunasol P. An outbreak of nosocomial cholera in a 755-bed hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 279-81.

32. Swaddiwudhipong W, Akarasewi P, Chayaniyayodhin T, Kunasol P, Foy HM. Several sporadic outbreaks of El Tor cholera in Sunpathong, Chiang Mai, September-October, 1987. *J Med Assoc Thai* 1989; 72: 583-8.

33. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. เหตุการณ์ที่ควรนึกถึงว่ามีอหิวาตกโรคระบาดในชุมชนแล้ว. *แพทยสภาสาร* 2530; 16: 430-2.

34. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, สมเจตน์ ตั้งเจริญศิลป์, สุทธิสิทธิ์ คำอ้อ, จิต พหลเทพ, อรุณศรี รัฐถาวร, ยรรยงค์ อินม่วง. การระบาดของอหิวาตกโรคที่อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น ปี 2530. *วารสารโรคติดต่อ* 2530; 13: 239-51.

Disability

35. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, รุ่งเพชร พูลแสง, ปารินทร์ จันทูมา. บริการหน่วยสาธารณสุขเคลื่อนที่เพื่อประเมินและให้ความช่วยเหลือคนพิการในอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2541; 7: 319-23.

36. Swaddiwudhipong W, Amaritchavarn V, Boonyabuncha S. Prevalence of disabling conditions in a rural northern Thai community: a survey conducted by village health communicators. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994; 25: 45-9.

EPI diseases

37. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, ทวีธา อ่าฝ่อง, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์, ฉวีวรรณ เขาวีกรติพงศ์, พัชรี เงินตรา. ความครอบคลุมของงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในหญิงตั้งครรภ์และเด็กชาวพม่า อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2548. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2549; 15: 938-46.

38. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, กนกนาถ พิศุทธกุล, เพลินใจ เลิศลักษณ์วงศ์, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์, ฉวีวรรณ เขาวีกรติพงศ์, พัชรี เงินตรา, ศุภวรรณ คุณโชติ. การสอบถามประวัติการ

เคยได้รับวัคซีนของเด็กชั้นประถมศึกษาปีที่ 1 ในโรงเรียนเขตเทศบาลตำบลแม่สอด จังหวัดตาก. วารสารโรคติดต่อ 2539; 22: 55-9.

39. วิทยา สวัสดิวุฒิปงศ์, ศุภวรรณ คุณโชติ, จวีวรรณ เขวกีรติพงศ์, เพลินใจ เลิศลักษณ์วงศ์, พัชรี เงินตรา. ผลกระทบของโครงการรณรงค์สร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในหมู่ชาวเขาเผ่าม้ง. วารสารโรคติดต่อ 2535; 18: 101-7.

40. วิทยา สวัสดิวุฒิปงศ์, จวีวรรณ เขวกีรติพงศ์, ประเสริฐ คุ่มกล้า, ศุภวรรณ คุณโชติ, พัชรี เงินตรา. การระบาดของโรคหัดในเด็กวัยเรียนและแนวทางในการควบคุมโรค. วารสารกรมการแพทย์ 2535; 17: 398-403.

41. Swaddiwudhipong W, Warintrawat S, Kunasol P, Sangwanloy O. Surveillance of neonatal tetanus in Thailand, 1981-1986. J Med Assoc Thai 1989; 72: 638-42.

Filariasis

42. Swaddiwudhipong W, Tatip Y, Meethong M, Preecha P, Kobasa T. Potential transmission of Bancroftian filariasis in urban Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1996; 27: 847-9.

Food poisoning

43. Swaddiwudhipong W, Kunasol P, Sangwanloy O, Srisomporn D. Foodborne disease outbreaks of chemical etiology in Thailand 1981-1987. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1989; 20: 125-32.

44. Swaddiwudhipong W, Ittiravivongs A, Kunasol P, Rerk-ngam S. Surveillance of food poisoning outbreaks in Thailand 1981-1986. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1988; 19: 327-31.

45. วิทยา สวัสดิวุฒิปงศ์, นพมาศ สรรพคุณ, ประยูร กุณาศล. การระบาดของอาหารเป็นพิษจากเมล็ดพืช. วารสารกรมการแพทย์ 2530; 12: 587-92.

Health services

46. วิทยา สวัสดิวุฒิปงศ์, กนกนาถ พิศุทธกุล, ประพันธ์ ตาทิพย์, ทวีษา อ่าผ่อง, ยุวดี ตาทิพย์, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์. ประสิทธิภาพการควบคุมป้องกันโรคติดต่อในชาวพม่า อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2547. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2549; 15: 243-250.

47. วิทยา สวัสดิวุฒิปงศ์. ปัญหาสาธารณสุขในชาวพม่าจังหวัดตาก ปี 2540-2541. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2542; 8: 309-15.

Injury

48. Swaddiwudhipong W, Boonmak C, Nguntra P, Mahasakpan P. Effect of motorcycle rider education on changes in risk behaviours and motorcycle-related injuries in Thailand. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 767-70.

49. Swaddiwudhipong W, Nguntra P, Mahasakpan P, Koonchote S, Tantriratna G. Epidemiologic characteristics of drivers, vehicles, pedestrians and road environments involved in road traffic injuries in rural Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994; 25: 37-44.

50. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, ชิต บุญมาก, เลอชัย อินทรสูติ, อติศร สมเจริญสิน, สุพร กาวินำ, ศุภวรรณ คุณโชติ, ประเสริฐ คุ่มกล้า, จันทิพา สุธรรม, ฉวีวรรณ เขาวีรติพงศ์, พัชรี เงินตรา. การสำรวจความรู้และพฤติกรรมในการขับรถของคนขับรถในเขตเทศบาล จังหวัดตาก. *วารสารกรมการแพทย์* 2537; 19: 342-51.

51. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, พัชรี เงินตรา, ศุภวรรณ คุณโชติ, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์, กิ่งกาญจน์ ตัญตรีรัตน์. ลักษณะทางระบาดวิทยาของการบาดเจ็บ (ยกเว้นจากการจราจร) ในเขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2534. *วารสารกรมการแพทย์* 2537; 19: 228-34.

Knowledge management

52. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. ตัวอย่างการใช้กระบวนการจัดการความรู้ในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขในโรงพยาบาล: ตอน 4 งานอนามัยแม่และเด็ก. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2550; 16: 194-200.

53. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. ตัวอย่างการใช้กระบวนการจัดการความรู้ในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขในโรงพยาบาล: ตอน 3 การคัดกรองโรคเรื้อรังที่สำคัญ. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2550; 16: 10-6.

54. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. ตัวอย่างการใช้กระบวนการจัดการความรู้ในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขในโรงพยาบาล: ตอน 2 การควบคุมการระบาดของโรคโบทูลิซึม. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2549; 15: 831-8.

55. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. ตัวอย่างการใช้กระบวนการจัดการความรู้ในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขในโรงพยาบาล: ตอน 1 การควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2549; 15: 678-84.

Malaria

56. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, ยุวดี ตาทิพย์, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์, วรลักษณ์ ใจสะอาด. ความรู้ ทักษะ ทักษะ และพฤติกรรมกรรมการป้องกันโรคมลาเรียในแรงงานพม่า อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2541. วารสารโรคติดต่อ 2542; 25: 162-8.

Melioidosis

57. Wuthiekanun V, Langa S, Swaddiwudhipong W, Jedsadapanpong W, Kaengnet Y, Chierakul W, Day NP, Peacock SJ. Short report: Melioidosis in Myanmar: forgotten but not gone. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 945-6.

Meningococcal infection

58. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, ยุวดี ตาทิพย์, ชิด บุญมาก, ศร เชื้อนเป็ก, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์. การระบาดของโรคไขก้างหลังแอ่นที่ชายแดนไทย-พม่า จังหวัดตาก ปี 2539-2540. วารสารโรคติดต่อ 2540; 23: 490-4.

Nosocomial infection

59. Swaddiwudhipong W, Linlawan P, Prasantong R, Kitphati R, Wongwatcharapaiboon P. A report of an outbreak of postoperative endophthalmitis. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 902-7.

60. Swaddiwudhipong W, Tangkitchot T, Silarug N. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* postoperative endophthalmitis caused by contaminated intraocular irrigating solution. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 288.

Nutrition

61. Swaddiwudhipong W, Nguntra P, Mahasakpan P, Chaovakiratipong C, Tatip Y, Krintratun S. Effect of dietary modification on changes in serum lipids among rural Thai persons with hypercholesterolemia. *J Med Assoc Thai* 1998; 81: 665-70.

Occupational health

62. Swaddiwudhipong W, Mahasakpan P, Thongchub W, Funkhiew T, Suthapreeda S. Lack of safety systems in agricultural settings in rural Thailand: A report of three worker death. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 865-9.

Rabies

63. Swaddiwudhipong W, Weniger BG, Wattanasri S, Warrell MJ. A high rate of neurological complications following Semple anti-rabies vaccine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 472-5.

64. Swaddiwudhipong W, Tiyacharoensri C, Singhachai C, Chutivongse S, Sangwanloy O. Epidemiology of human rabies post-exposure prophylaxis in Bangkok, 1984-1986. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988; 19: 563-9.

65. Swaddiwudhipong W, Prayoonwivat N, Kunasol P, Choomkasien P. A high incidence of neurological complications following Semple anti-rabies vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18: 526-31.

Screening

66. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, ฉวีวรรณ เขาวกิตติพงศ์, พัชรี เงินตรา, ปราณีย์ มหาศักดิ์พันธ์, วรลักษณ์ ใจสะอาด, ยุวดี ตาทิพย์. การศึกษาเปรียบเทียบความชุกของโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และภาวะไขมันในเลือดสูง ระหว่างชาวไทยใหญ่และชาวไทย: การสำรวจที่อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี พ.ศ. 2542. *วารสารกรมการแพทย์* 2543; 25: 71-7.

67. Swaddiwudhipong W, Mahasakpan P, Chaovakiratipong C, Nguntra P, Tatip Y, Koonchote S, Boonmak C, Tharmaphornpilas P. Screening assessment of persons 40-59 years of age in rural Thailand by a mobile health unit. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 131-9.

68. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, พัชรี เงินตรา, ชิต บุญมาก, ฉวีวรรณ เขาวกิตติพงศ์, ปราณีย์ มหาศักดิ์พันธ์, ศุภวรรณ คุณโชติ. การสำรวจปัญหาทางสังคมและสุขภาพในผู้สูงอายุเขตเทศบาลตำบลแม่สอด จังหวัดตาก. *วารสารกรมการแพทย์* 2540; 22: 251-60.

69. Swaddiwudhipong W, Lerdlukanavongse P, Chaovakiratipong C, Nguntra P, Mahasakpan P, Koonchote S, Boonmak C. Screening assessment of the elderly in rural Thailand by a mobile unit. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 223-7.

70. Swaddiwudhipong W, Koonchote S, Nguntra P, Chaovakiratipong C. Assessment of socio-economic, functional and medical problems among the elderly in one rural community of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22: 299-306.

Sexually transmitted diseases and HIV infection

71. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, ศิริพร วัชรกร, รุ่งอรุณ นุทธนู, วิจิตร เอี่ยมบริสุทธิ. ความถูกต้องและครบถ้วนของการรายงานและการรักษาผู้ป่วยโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จังหวัดลพบุรี ปี 2543. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2544; 10: 460-6.

72. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, กนกนาถ พิศุทธกุล, เพลินใจ เลิศลักษณ์วงศ์, ศุภวรรณ คุณโชติ, ชิต บุญมาก, ประเสริฐ คุ่มกล้า. การสำรวจความรู้เรื่องโรคเอดส์และปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอดส์ของประชากรชาวต่างชาติ ในเขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก. วารสารโรคติดต่อ 2537; 20: 232-8.

73. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, กนกนาถ พิศุทธกุล, ชิต บุญมาก, ประเสริฐ คุ่มกล้า, พงษ์พรต เปี้ยน้ำล้อม. การสำรวจความรู้เรื่องโรคเอดส์และพฤติกรรมทางเพศของประชาชนชายอายุ 15-34 ปี ในเขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก. วารสารโรคติดต่อ 2537; 20: 170-9.

74. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, กนกนาถ พิศุทธกุล, ประเสริฐ คุ่มกล้า, ศุภวรรณ คุณโชติ, เพลินใจ เลิศลักษณ์วงศ์, จารุณี จันทร์เดือน, จิรพงศ์ อุทัยศิลป์, คมสัน ประจักษ์ตน์. การสำรวจความรู้เรื่องโรคเอดส์ ปัจจัยเสี่ยงและอัตราความชุกของการติดเชื้อเอดส์ในชาวเขาจังหวัดตาก. วารสารโรคติดต่อ 2537; 20: 79-87.

75. Swaddiwudhipong W, Nguntra P, Chaovakiratipong C, Koonchote S, Lerdlukanavong P, Chandoun C. Effect of health education and condom promotion on behavioral change among low socioeconomic prostitutes in Mae Sot, Tak, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990; 21: 453-7.

76. Swaddiwudhipong W, Nguntra P, Lerdlukanavong P, Chaovakiratipong C, Koonchote S. A survey of knowledge about AIDS and sexual behavior in sexually active men in Mae Sot, Tak, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990; 21: 447-52.

77. Swaddiwudhipong W, Chaovakiratipong C, Siri S, Lerdlukanavong P. Sociodemographic characteristics and incidence of gonorrhoea in prostitutes working near the Thai-Burmese border. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990; 21: 45-52.

Smoking

78. Swaddiwudhipong W, Chaovakiratipong C, Nguntra P, Khumklam P, Silarug N. A Thai monk: an agent for smoking reduction in a rural population. Int J Epidemiol 1993; 22: 660-5.

79. วิทยา สวัสดิวุฒิพงษ์, กนกนาถ พิศุทธกุล, ประเสริฐ คุ่มกล้า, ศุภวรรณ คุณโชติ, พัชรี เงินตรา, ฉวีวรรณ เขาวีร์ติพงษ์, เพลินใจ เลิศลักษณ์วงศ์. การสำรวจพฤติกรรมการสูบบุหรี่

ความเชื่อ และทัศนคติต่อการสูบบุหรี่ ของประชาชนในเขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก. วารสาร
กรมการแพทย์ 2536; 18: 467-75.

Thalassemia

80. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, วรลักษณ์ ใจสะอาด, เสาวณี จุ่งประสพมงคล, ฉวีวรรณ เขา
กীরติพงศ์, พัชรี เงินตรา, ปราณี มหาศักดิ์พันธ์, ยุวดี ตาทิพย์, ชิด บุญมาก. ผลการให้สุศึกษา
และค้นหาโรคธาลัสซีเมีย ในเด็กนักเรียนชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 3 อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี
2541. วารสารกรมการแพทย์ 2542; 24: 621-6.

Tuberculosis

81. Minetti A, Camelique O, Hsa Thaw K, Thi S, Swaddiwudhipong W, Hewison
C, Pinoges L, Bonnet M, Guerin PJ. Tuberculosis treatment in a refugee and migrant
population: 20 years of experience on the Thai-Burmese border. Int J Tuberc Lung Dis.
2010; 14: 1589-95.

82. พงษ์พจน์ เป็ยน้ำล้อม, วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. การค้นหาผู้ป่วยวัณโรคปอดเชิงรุกใน
ชาวเขาเผ่าม้ง อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ปี 2551. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2553; 19:
579-85.

83. Hemhongs P, Tasaneeyapan T, Swaddiwudhipong W, Danyuttapolchai J,
Pisuttakoon K, Rienthong S, McCarthy K, Varma MJ, Whitmore J, Varma JK. TB, HIV-
associated TB and multidrug-resistant TB on Thailand's border with Myanmar, 2006-
2007. Trop Med Int Health 2008; 13: 1288-96.

Typhoid fever

84. Swaddiwudhipong W, Kanlayanaphotporn J. A common-source water-borne
outbreak of multidrug-resistant typhoid fever in a rural Thai community. J Med Assoc Thai
2001; 84: 1513-7.

Others

85. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, อำพร ศิลพร, ราตรี จันทรไทย, ทองปาน เจือกงาม, อัครพล
แก้วมาลี, อุทิศ ปรางทอง, ธนุศักดิ์ คชรักษ์, ยงยุทธ ร่วมชาติ, วุฒิพงศ์ บุญตาเห็น, วรพจน์ สิงห์
แก้ว, จิราพร อนันตศิริ. การค้นหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดสนิมบนเครื่องมือแพทย์ที่ผ่านการ
ทำให้ปราศจากเชื้อโดยการนึ่งด้วยไอน้ำ ในโรงพยาบาลแม่สอด จังหวัดตาก โดยการศึกษาเชิง
ทดลอง. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2551; 17 (ฉบับเพิ่มเติม 7): SVII2050-7.

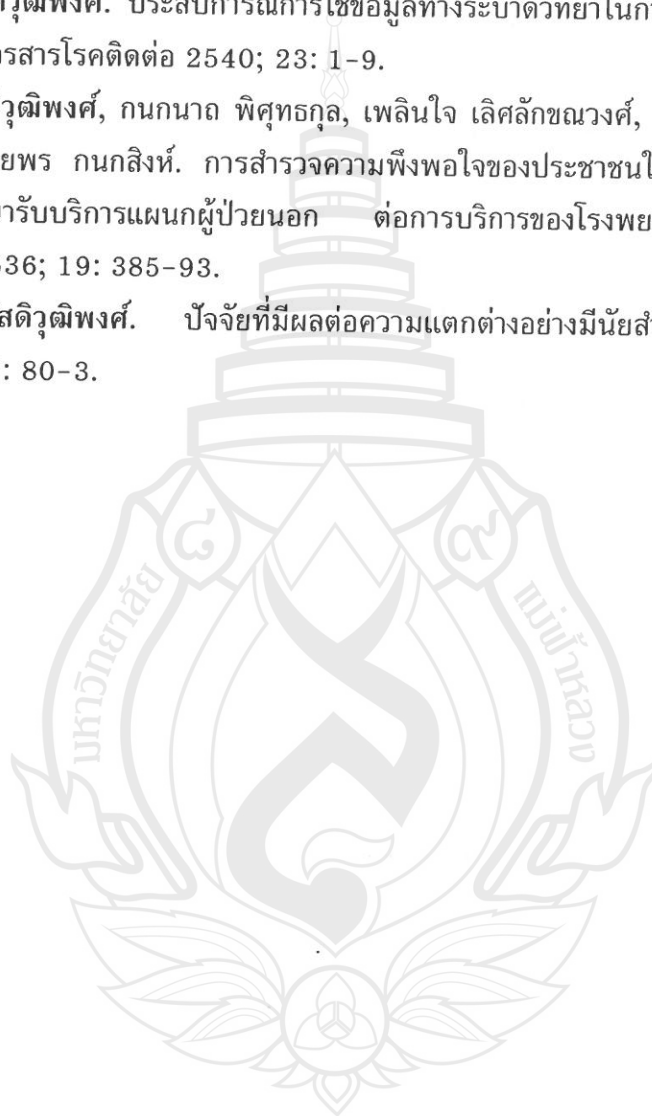
86. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, ปราณีย์ มหาศักดิ์พันธ์, ตวิษา อ่ำผ่อง, พงษ์พจน์ เปี้ยน้ำล้อม, วัฒนสุธา เปี้ยน้ำล้อม. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการยังคงปฏิบัติงานอยู่ของอาสาสมัครต่างชาติในโรงงานอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2551; 17: 547-52.

87. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. ประสพการณ์การใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยาในการควบคุมและป้องกันโรคไม่ติดต่อ. วารสารวิชาการแพทย์ เขต 8 2542; 7: 43-50.

88. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. ประสพการณ์การใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยาในการควบคุมและป้องกัน โรคติดต่อ. วารสารโรคติดต่อ 2540; 23: 1-9.

89. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์, กนกนภา พิศุทธกุล, เพลินใจ เลิศลักษณ์วงศ์, ศุภวรรณ คุณโชติ, สาคร ขาวขำ, อวยพร กนกสิงห์. การสำรวจความพึงพอใจของประชาชนในเขตเทศบาลตำบลแม่สอด และผู้มารับบริการแผนกผู้ป่วยนอก ต่อการบริการของโรงพยาบาลแม่สอด. วารสารกรมการแพทย์ 2536; 19: 385-93.

90. วิทยา สวัสดิวุฒิพงศ์. ปัจจัยที่มีผลต่อความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ. แพทยสภาสาร 2531; 17: 80-3.



OSTEOTOXICITY IN THE INHABITANTS OF A CADMIUM POLLUTED AREA

Kowit Nambunmee*

Major of Public Health, School of Health Science, Mae Fah Luang University, Chiang Rai 57100, Thailand

ABSTRACT: Cadmium (Cd) is a toxic metal which causes osteotoxicity including osteopenia, osteoporosis and osteomalacia. Itai-itai patients were the best known typical victims of Cd intoxication in Jinzu river basin showing osteomalacia, severe bone pain, and high risk of bone fracture. These patients had been declared as having the most severe osteotoxicity caused by Cd exposure. With the growing use of Cd in industry, more populations at risk of Cd osteotoxicity have been identified. A model which explains the mechanism of how Cd affects the bone will have an application for the management and prevention of Cd osteotoxicity. This paper proposes a model to explain Cd osteotoxicity which is classified into direct and indirect effect. The direct effect relates to an imbalance between bone tissue synthesis by osteoblasts and bone resorption by osteoclasts. Cd induces osteoblast apoptosis, and decreases osteoblast activity disturbing bone tissue synthesis while it enhances bone resorption by osteoclasts causing low bone mass. The indirect effect relates to decreased vitamin D active metabolite production in the kidney, decreased calcium (Ca) absorption from gastrointestinal tract, and increased wasting of Ca into urine by proximal tubular dysfunction. The long term effects of bone cells disturbance and proximal tubular dysfunction cause an imbalance of bone remodeling with enhanced bone resorption and abnormal bone tissue synthesis characteristic of Cd osteotoxicity. The model of Cd osteotoxicity justifies the supplement of vitamin D active metabolite and Ca for the treatment and protection against severe bone pathology.

Keywords: Cadmium, Osteotoxicity, Proximal tubular dysfunction, Itai-itai, Bone metabolism, Calcium wasting

INTRODUCTION

Cadmium (Cd) is a toxic metal which is a by-product from zinc mining and industrial processes. If Cd waste is discharged into the public water irrigation system it can pollute agricultural and living areas, accumulate into the soil and the crops, especially rice and tobacco. The consumption of contaminated crops and tobacco are the main source of Cd exposure among the inhabitants of a Cd polluted area. The absorption rate of Cd via gastrointestinal (GI) tract is 5-8 % whereas the absorption rate of Cd via respiratory tract is higher at 10-50% [1]. Cd polluted areas have been identified in Belgium, Sweden, Japan, China and Thailand in which high level of Cd contamination in soil, rice, tobacco and vegetable were reported [2, 3]. The Cd in soil, and rice in these polluted

areas were higher than the recommended level to prevent potential Cd-induced detrimental health impact (<3.0 mg/kg for soil and <0.2 mg/kg for rice grain [4]).

RISK FACTORS OF Cd EXPOSURE

Factors that increase Cd exposure are smoking, low body storage of iron (Fe), zinc (Zn) and Ca, and pregnancy (due to increased Fe absorption) [2, 3, 5]. Smokers have been found to have higher Cd burden than non-smokers. It has been estimated that 1-2 µg Cd per cigarette is inhaled [5]. Therefore, less smoking in a Cd exposed community would help to reduce the exposure by causing less passive smoking [6].

Dietary Cd is absorbed in the GI tract by a divalent metal transporter (DMT), also a transporter of Fe, Zn, and Ca. Low body storage of these essential metals (Fe, Zn, Ca) stimulates DMT which in turn increases dietary Cd absorption [2, 5].

* Correspondence to: Kowit Nambunmee
E-mail: kowit.nam@mfu.ac.th

During pregnancy the DMT activity increase to facilitate Fe absorption; with increased activity of DMT more Cd is absorbed. Multiple pregnancies was believed to be a contributing factor in the development of Itai-itai disease [6].

PATHOPHYSIOLOGY

The Cd exposure is related to renal tubular dysfunction, anemia, diabetes, hypertension, gall bladder stone, prostate cancer, lung cancer, and bone disease [7, 8]. Cd is accumulated in the liver and kidney with an elimination half-life of 10-30 years [7]. Cd concentration in urine is proportional to its concentration in the kidney and is a useful exposure biomarker. Urinary Cd level above 2.5 µg/ creatinine (Cr) is associated to an excess prevalence of renal tubular damage of 4% and the level above 1 µg/ Cr is associated to an increase of osteoporosis risk [1, 7]. Renal tubular dysfunction and bone diseases are the specific characteristic of Cd intoxication. The most severe Cd intoxication victims are itai-itai patients who had high Cd body burden, severe proximal tubular dysfunction and multiple pseudo-fractures with severe bone pain [9].

Itai-Itai patients

The endemic of Itai-itai was found in Jinzu river basin of Toyama prefecture in the 1920s [10]. Their Cd excretion levels ranged 10-30 µg/g Cr [11] with increased urinary excretion of total protein, low molecular weight protein, amino-N proline, glucose and calcium (Ca). Their bone radiological findings showed Looser's zones; a narrow radiolucency which transects one or both cortical margins of a bone, and is a definite indication of osteomalacia [12]. The proposed mechanism to explain the osteomalacia among these patients was Cd induced renal tubular osteomalacia [10]. The kidneys are the production house of vitamin D active metabolite and Ca reabsorption site. Once renal tubular dysfunction appears hydroxylation in the kidney decreases which reduces the production of vitamin D active metabolites [13, 14]. With the progression of renal tubular dysfunction vitamin D active metabolite production becomes more impaired, parathyroid hormone (PTH) level increases, the absorption of Ca from GI tract decreases, Ca excretion into urine increases resulting in increased bone resorption and finally bone damage [14, 15].

However, the above osteotoxicity mechanism in Itai-itai patients could not explain all the phenomena seen in other Cd exposed people. Honda et al. found decreased bone mineral density in exposed Japanese women without signs of renal

dysfunction [16]. Engström et al. [17] proposed that the Cd induced bone damage was not related to inactivation of vitamin D active metabolites. On the other hand, Jin et al. [18] found increased prevalence of osteoporosis in renal tubular dysfunction group. These informations demonstrated the complexity of Cd induced osteotoxicity which requires further explanation.

This paper proposes a mechanism of osteotoxicity which is classified into direct and indirect mechanism. The direct mechanism involves a disturbance of bone cells causing increased bone resorption, decreased bone formation and decreased calcification. The indirect mechanism involves renal dysfunction which is related to the vitamin D metabolism and wasting of calcium (Ca) into urine.

BONE METABOLISM

Bone is a resource of Ca in human body which is controlled by PTH, vitamin D and calcitonin [19, 20]. Blood Ca is maintained by the balance of the absorption of Ca from the intestine, the excretion of Ca in the urine and the calcification and decalcification of bone [21]. PTH increases serum Ca by increasing renal tubular reabsorption of Ca and bone resorption. Vitamin D increases serum Ca by increasing intestinal absorption of Ca [22]. The most effective form of Vitamin D is $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ which is produced by kidney cells from 7-dehydrocholesterol in the skin and the dietary obtained vitamin D. The hydroxylation of vitamin D in the kidney produces $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ which increases the absorption of Ca from GI tract [23].

At a molecular level, the bone remodeling is a function of osteoblast and osteoclast cells. The activities of osteoblasts and osteoclasts are strictly balanced by extracellular signals to prevent the loss of bone mineral and bone mass [24, 25]. The osteoblast synthesizes bone matrix and deposits Ca to the bone matrix, a process called calcification, while the osteoclast resorbs bone by releasing Ca into the blood circulation called decalcification. Serum Ca is the main signal to control the functions of these cells. Long term Ca wasting and high degree of bone resorption causes bone damage [21, 26]. Cd increases both bone resorption and Ca wasting which are the risks of bone disease.

Cd INDUCED BONE DAMAGE VIA RENAL TUBULAR DYSFUNCTION, THE INDIRECT EFFECT

Kidney is a bone metabolism related organ. It regulates the Ca absorption from urine and the production of vitamin D active metabolite ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$). Renal dysfunction has been found

to be a main cause of bone damage in Cd exposure. The prevalence of osteoporosis, a low bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue with consequent increase in bone fragility and fracture risks, was increased in proportion to the degree of renal tubular damage. In Cd exposed Chinese, osteoporosis prevalence in Cd level 10-20 $\mu\text{g/g}$ Cr was 6.20 % compared to 2.41 % in Cd level <2.0 $\mu\text{g/g}$ Cr group [18]. The prevalence of osteoporosis in exposed females with tubular dysfunction was 2.81 times higher than those without tubular damage [27]. In addition, Aoshima et al. [28] reported that exposed women with urinary Cd means 17.2 $\mu\text{g/g}$ Cr (range 5.7-37.7 $\mu\text{g/g}$ Cr) showed renal dysfunction and impaired osteoid mineralization which correlated with the development of osteomalacia.

The degree of bone remodeling among Cd exposed inhabitants was also related to renal tubular dysfunction. The results of study by Nambunmee et al. [29] indicated a positive correlation between bone markers (serum osteocalcin and urinary N-terminal cross link of type I collagen (NTx)) and proximal tubular dysfunction markers (urinary β_2 -microglobulin and fractional excretion of calcium). Horiguchi et al. also reported a significant increase of bone resorption marker (NTx) in exposed group (>3.5 $\mu\text{g/g}$ Cr) when compared with reference group (<2.5 $\mu\text{g/g}$ Cr), and renal tubular dysfunction was observed in exposed population [30]. They suggested that Cd induced bone mineral loss was related to renal tubular dysfunction.

When a vitamin D metabolizing enzyme system in the proximal tubules is disturbed this causes a decrease in vitamin D active metabolite, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, production. Several studies of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ and PTH in Cd exposed inhabitants with renal dysfunction showed the decreased $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ levels were closely correlated to increased PTH and β_2 -MG levels [14, 31-35].

Tsuritani et al. [36] found that renal damage due to Cd exposure led to a decrease in the serum $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ level and an increase in serum PTH which is in accordance with the study of Nogawa et al. [34] who showed that renal dysfunction was related to increased serum PTH and Cd-induced bone damage.

The above evidences support a mechanism of proximal tubular dysfunction as the cause of Cd osteotoxicity. The proximal tubule is the major site for essential nutrient reabsorption and it is the site of Vitamin D active metabolite production. Once Cd accumulated in the kidney reaches the threshold level to induce proximal tubular dysfunction, a

decrease of serum vitamin D active metabolite and an increase of Ca wasting was found. The decrease of serum Vitamin D active metabolite causes the decreased reabsorption Ca from GI tract which in turn increases the secretion of PTH. The PTH activates osteoclasts to resorb bone, releasing Ca into blood circulation. Another explanation is the wasting of Ca into urine decreases serum Ca which in turn increases the bone resorption. A long term low vitamin D active metabolite and increased Ca wasting result in the bone being continuously resorbed which causes decreased bone mineral density and osteoporosis.

DIRECT EFFECTS OF Cd ON BONE

In addition to the evidence showing a relation between renal tubular dysfunction and bone pathology in Chinese and Japanese subjects, other studies also showed the clue that Cd may directly disturb bone metabolism. Wallin et al. [37] reported the negative association between bone mineral density and Cd level in Swedish subjects with kidney cortex Cd level at 22.9 $\mu\text{g/g}$ wet weight (ww) which is lower than the level required to show renal tubular dysfunction at 50 $\mu\text{g/g}$ ww. Åkesson et al. [38] determined the effect of low exposure of Cd (Urinary Cd mean 0.52 $\mu\text{g/l}$) on bone health and they found a negative relation between urinary Cd and bone mineral density. They proposed that Cd decreased bone mineral density directly by causing the bone cells to increase bone resorption, which was shown by increased level of bone resorption marker, and urinary wasting of Ca.

The association between Cd body burden and increased risk of osteoporosis has also been reported in occupational exposure. The subjects with urinary Cd >1.88 $\mu\text{g/g}$ Cr had an osteoporosis risk 9.9 times higher than the group with urinary Cd <0.51 $\mu\text{g/g}$ Cr in whom renal tubular dysfunction was not observed [39].

A direct effect of Cd on bone metabolism showing bone remodeling biomarkers has been demonstrated. Abnormal synthesis of bone tissue was indicated by an increase in bone formation markers, serum osteocalcin [28, 31, 32], and bone alkaline phosphate [40]. Bone resorption-acceleration indicated by high level of deoxypyridioline (DPD), N-terminal and C-terminal crosslink of type I collagen (NTx and CTx) was evident even in low Cd exposed individuals [38, 41, 42]. In addition, the bone resorption acceleration and abnormal bone tissue synthesis found in Cd exposure was shown to be independent of kidney dysfunction [43].

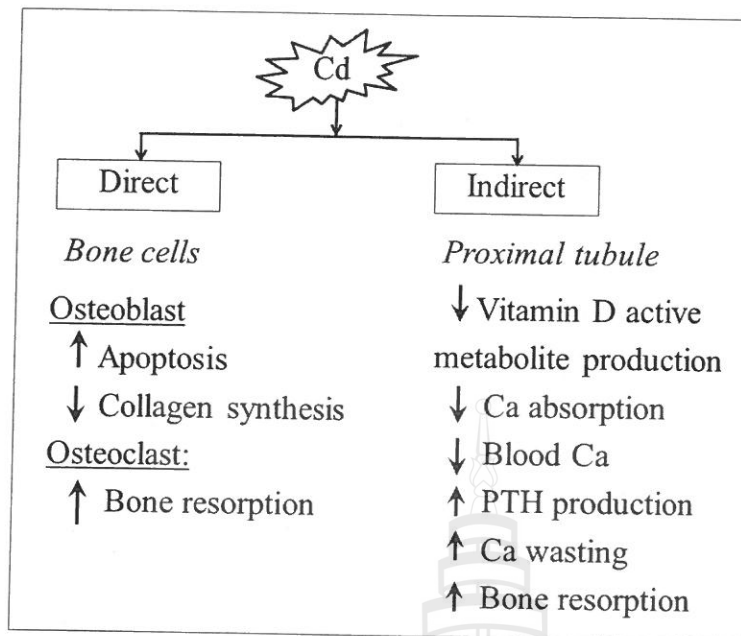


Figure 1 Proposed Cd osteotoxicity mechanism

This phenomenon could be explained by a molecular mechanism in which Cd is transported into bone cells and disturbs their functions [44, 45]. Lévesque et al. [46] reported that Cd accumulated in human osteoblasts in a dose-dependent manner and the calculated LC_{50} value of $CdCl_2$ was 22 ± 2 μM . Cd also induces apoptosis via an increase in cytochrome C release from mitochondria and caspase 3 in osteoblast cell [47-49]. Cd can disturb signal transduction in osteosarcoma cell causing a decrease of collagen synthesis [50] in addition to accelerating differentiation of new osteoclasts and activates the activity of mature osteoclasts inducing bone resorption [51].

PROPOSED Cd OSTEOTOXICITY MECHANISM

The mechanism to explain Cd osteotoxicity is shown in Figure 1. After Cd is absorbed into the human body, it accumulates in the kidney and bone. The direct effect of Cd on bone cells is related to the functions of osteoclasts and osteoblasts. Cd induces apoptosis of osteoblasts and decreases its activity which in turn decreases collagen synthesis and bone calcification. Cd activates the function of osteoclasts by increasing bone resorption and releasing Ca to blood circulation. The long term decreased osteoblast activity and increased osteoclast activity causes bone metabolism imbalance and decreases bone mineral density.

The indirect effect is explained by the disturbance of proximal tubules of kidney. The proximal tubule is the major site for essential

nutrient reabsorption and Vitamin D active metabolite production. After proximal tubules are destroyed by Cd, the hydroxylation of vitamin D and vitamin D active metabolite production decrease. As a result the Ca absorption from GI tract decreases causing low blood Ca and increased PTH production. The PTH enhances bone resorption to increase blood Ca which in turn causes decreased bone Ca.

Another effect of proximal tubule on bone health is that it has a function to reabsorb Ca from urine. With proximal tubular dysfunction by Cd toxicity, the reabsorption of Ca is decreased which in turn decreases blood Ca. The decreased blood Ca is the signal to enhance bone resorption. Long term bone resorption and loss of Ca to urine causes decreased bone mineral mass and eventually bone pathology such as osteopenia, osteoporosis and osteomalacia.

The clarification of Cd osteotoxicity will be advantageous for health management in Cd exposed inhabitants and prevent the severity of osteotoxicity, for example, in Itai-itai patients. These patients showed low level of serum vitamin D active metabolite and severe proximal tubular dysfunction of the indirect mechanism. The treatment with vitamin D active metabolite increased the bone density and relieved osteotoxicity severity [9, 12, 13]. A full explanation of Cd osteotoxicity mechanism is necessary as the exposure of Cd has been reported worldwide and the exposed population has increased. Other factors shown to be related to Cd

osteotoxicity are Cd exposure level, population ethnics, sex, nutrition status, children number, sunlight exposure and occupation. Therefore, further studies need to take these parameters into account to clarify the Cd osteotoxicity.

CONCLUSION

Because of its long biological half life in the human body, Cd can cause a wide range of chronic diseases as mentioned above. The bone disease is a typical characteristic of Cd exposure which is a significant health problem worldwide. It could be explained by direct and indirect mechanisms after long term of exposure. The direct mechanism is related to the disturbance of osteoblast and osteoclast functions whereas the indirect mechanism is explained by the wasting of Ca, decreased vitamin D active metabolite production and decreased Ca absorption from GI tract.

The Ca store and vitamin D levels are the key prevention factors for bone health. A sufficient body store of Ca will be advantageous to prevent bone loss by Ca wasting. An application of the proposed mechanism can be used in clinical care of high risk group who show low level of vitamin D. A vitamin D supplement will help to prevent bone loss caused by decreased vitamin D metabolism in kidney and this application has already been applied in Itai-itai patients whose serum vitamin D active metabolite was very low. Vitamin D active metabolite supplement in Itai-itai patients had been shown to reduce bone mass loss and improve osteomalacia [9]. In addition, Cd accumulation at high level enhances proximal tubular dysfunction which disturbs vitamin D metabolism and increases Ca wasting. If the exposure continues the incidence of bone disease among the inhabitants of Cd polluted area will increase. Food Cd level determination in polluted area should be an important indicator of this toxic metal trail of distribution and its entry into the food chain. The nutritional status of the population living in Cd polluted areas, especially of pregnant women, should be determined to ensure that their Fe, Zn, and Ca stored levels are enough to sustain the homeostasis effects of DMT and therefore reduce Cd absorption from GI tract.

With rapid industrial growth, the contamination of Cd is becoming a significant public health problem which implies the risk of bone diseases. A successful control of industrial Cd contamination is essential for the prevention of Cd entry into the food chain leading to Cd induced bone diseases.

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my gratitude to Assistant Professor Dr. Mitra Cassely for her kind manuscript proof reading.

REFERENCES

1. Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure-a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24(suppl 1): 1-52.
2. Nawrot T, Staessen J, Roels H, Munters E, Cuypers A, Richart T, et al. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. *BioMetals*. 2010; 23(5): 769-82.
3. Simmons RW, Pongsakul P, Saiyakitpanich D, Klinphoklap S. Elevated Levels of Cadmium and Zinc in Paddy Soils and Elevated Levels of Cadmium in Rice Grain Downstream of a Zinc Mineralized Area in Thailand: Implications for Public Health. *Environ Geochem Health*. 2005; 27(5): 501-11.
4. Swaddiwudhipong W, Limpatanachote P, Mahasakpan P, Somyos K, Padungtod C. Cadmium-exposed population in MaeSot district, Tak province: 1. Prevalence of high urinary cadmium levels in the adults. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90: 143-8.
5. Vahter M, Åkesson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res*. 2007; 104(1): 85-95.
6. Vahter M, Berglund M, Åkesson A, Lidén C. Metals and Women's Health. *Environ Res*. 2002; 88(3): 145-55.
7. Järup L. Cadmium overload and toxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17(suppl 2): 35-9.
8. Järup L, Åkesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 238(3): 201-8.
9. Kasuya M, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Horiguchi H, Kitagawa M, et al. Natural history of Itai-itai disease: A long-term observation on the clinical and laboratory findings in patients with Itai-itai disease; 1992. In Cook ME, Hiscock SA, Morrow H, Volpe RA. Seventh International Cadmium Conference. New Orleans: Cadmium Association; 1992. p. 180-92.
10. Kasuya M. Recent epidemiological studies on itai-itai disease as a chronic cadmium poisoning in Japan. *Water Sci Technol*. 2000; 42(7-8): 147-54.
11. Nogawa K, Kido T. Itai-Itai Disease and Health Effects of Cadmium. In: Chang LW, Magos L, Suzuki T (eds.), Florida: Toxicology of Metals. CRC. Press.; 1996. p. 353-69.
12. Nishijo M, Nagakawa H, Morikawa Y, Tabata M, Miura K, Kawano S, et al. Clinical courses and prognosis of itai-itai disease patients induced by chronic cadmium exposure. In: Coltery, PH, Corbella, J, Domingo, JL, Etienne, JC, Llobet, JM (eds.), Metal Ions in Biology and Medicine. Paris: John Libbey Eurotext; 1996. p. 608-10.
13. Aoshima K, Kasuya M. Preliminary study on serum levels of 1, 25-dihydroxyvitamin D and 25-hydroxyvitamin D in cadmium-induced renal tubular

- dysfunction. *Toxicol Lett.* 1991; 57(1): 91-9.
14. Nogawa K, Tsuritani I, Kido T, Honda R, Yamada Y, Ishizaki M. Mechanism for bone disease found in inhabitants environmentally exposed to cadmium: decreased serum 1 α , 25-dihydroxyvitamin D level. *Int Arch Occup Environ Health.* 1987; 59(1): 21-30.
 15. Hayashi Y, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nogawa K. Excretion levels of urinary calcium and phosphorus among the inhabitants of Cd-polluted Kakehashi River basin of Japan. *Biol Trace Elem Res.* 2003; 91(1): 45-55.
 16. Honda R, Tawara K, Nishijo M, Nakagawa H, Tanebe K, Saito S. Cadmium exposure and trace elements in human breast milk. *Toxicology.* 2003; 186(3): 255-9.
 17. Engström A, Skerving S, Lidfeldt J, Burgaz A, Lundh T, Samsioe G, et al. Cadmium-induced bone effect is not mediated via low serum 1,25-dihydroxy vitamin D. *Environ Res.* 2009; 109(2): 188-92.
 18. Jin T, Nordberg G, Ye T, Bo M, Wang H, Zhu G, et al. Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res.* 2004; 96(3): 353-9.
 19. Berglund M, Åkesson A, Bjellerup A, Vahter M. Metal-bone interaction. *Toxicol Lett.* 2000; 112-113: 219-25.
 20. Houillier P, Nicolet-Barousse L, Maruani G, Paillard M. What keeps serum calcium levels stable? *Joint Bone Spine.* 2003; 70(6): 407-13.
 21. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *BioMetals.* 2004; 17(5): 493-8.
 22. van Leeuwen JPTM, van den Bemd G-JCM, van Driel M, Buurman CJ, Pols HAP. 24,25-Dihydroxyvitamin D₃ and bone metabolism. *Steroids.* 2001; 66(35): 375-80.
 23. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998; 78(4): 1193-231.
 24. Fazzalari NL. Bone remodeling: A review of the bone microenvironment perspective for fragility fracture (osteoporosis) of the hip. *Semin Cell Dev Biol.* 2008; 19(5): 467-72.
 25. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008; 22(5): 701-22.
 26. Nogawa K, Suwazono Y. Itai-itai Disease. In: Jerome, ON (ed.), *Encyclopedia of Environmental Health.* Burlington: Elsevier; 2011. p. 308-14.
 27. Chen X, Zhu G, Jin T, Lei L, Liang Y. Bone mineral density is related with previous renal dysfunction caused by cadmium exposure. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011; 32(1): 46-53.
 28. Aoshima K, Fan J, Cai Y, Katoh T, Teranishi H, Kasuya M. Assessment of bone metabolism in cadmium-induced renal tubular dysfunction by measurements of biochemical markers. *Toxicol Lett.* 2003; 136(3): 183-92.
 29. Nambunmee K, Honda R, Nishijo M, Swaddiwudhipong W, Nakagawa H, Ruangyuttikarn W. Bone resorption acceleration and calcium reabsorption impairment in a Thai population with high cadmium exposure. *Toxicol Mech Methods.* 2010; 20(1): 7-13.
 30. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, et al. Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environ Res.* 2005; 97(1): 83-92.
 31. Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nakagawa H. Serum levels of bone gla-protein in inhabitants exposed to environmental cadmium. *Arch Environ Health.* 1991; 46(1): 475-81.
 32. Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K, et al. Assessment of cadmium-induced osteopenia by measurement of serum bone Gla protein, parathyroid hormone, and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D. *J Appl Toxicol.* 1991; 11(3): 161-6.
 33. Kido T, Nogawa K, Yamada Y, Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, et al. Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health.* 1989; 61(4): 271-6.
 34. Nogawa K, Kobayashi E, Yamada Y, Honda R, Kido T, Tsuritani I, et al. Parathyroid hormone concentration in the serum of people with cadmium-induced renal damage. *Int Arch Occup Environ Health.* 1984; 54(3): 187-93.
 35. Nogawa K, Tsuritani I, Kido T, Honda R, Ishizaki M, Yamada Y. Serum vitamin D metabolites in cadmium-exposed persons with renal damage. *Int Arch Occup Environ Health.* 1990; 62(3): 189-93.
 36. Tsuritani I, Honda R, Ishizaki M, Yamada Y. Impairment of vitamin D metabolism due to environmental cadmium exposure, and possible relevance to sex-related differences in vulnerability to the bone damage. *J Toxicol Environ Health.* 1992; 37: 519-33.
 37. Wallin M, Sallsten G, Fabricius-Lagging E, Ohrn C, Lundh T, Barregard L. Kidney cadmium levels and associations with urinary calcium and bone mineral density: a cross-sectional study in Sweden. *Environ Health.* 2013; 12(1): 22.
 38. Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, et al. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(6): 830-4.
 39. Nawrot T, Geusens P, Nulens TS, Nemery B. Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(6): 1441-5.
 40. Tsuritani I, Honda R, Ishizaki M, Yamada Y, Aoshima K, Kasuya M. Serum bone-type alkaline phosphatase activity in women living in a cadmium-polluted area. *Toxicol Lett.* 1994; 71(3): 209-16.
 41. Omote S, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Suwazono Y, Kobayashi E, et al. Urinary type I collagen cross-linked N-telopeptides in inhabitants 18 years after cessation of exposure to cadmium in Japan. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2006; 76(2): 187-94.
 42. Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, et al. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(6): 777-83.

43. Bhattacharyya MH. Cadmium osteotoxicity in experimental animals: mechanisms and relationship to human exposures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 238(3): 258-65.
44. Anke M, Latunde-Dada O, Arnhold W, Gleis M, Anke S, Hartmann E. The influence of age, sex and cadmium exposure on the ash, calcium, phosphorus, trace element and ultra trace element content in skeleton, kidneys and liver of humans; 1998. In Nogawa, K, Kurachi, M, Kasuya, M. International conference on itai-itai disease, environmental cadmium pollution and countermeasures. Kanazawa: Eiko Laboratory; 1998. p.78-86.
45. Lanocha N, Kalisinska E, Danuta Kosik-Bogacka, Budis H, Sokolowski S, Bohatyrewicz A. Comparison of concentrations of lead and cadmium in various parts of the femur head in patients after arthroplasty of the hip joint in Northwest Poland. *Biomed Environ Sci.* 2012; 25(5): 577-82.
46. Lévesque M, Martineau C, Jumarie C, Moreau R. Characterization of cadmium uptake and cytotoxicity in human osteoblast-like MG-63 cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008; 231(3): 308-17.
47. Chen L, Liu L, Huang S. Cadmium activates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway via induction of reactive oxygen species and inhibition of protein phosphatases 2A and 5. *Free Radical Biology & Medicine.* 2008; 45: 1035-44.
48. Kondoh M, Ogasawara S, Araragi S, Higashimoto M, Sato M. Cytochrome C release from mitochondria induced by cadmium. *Health Sci.* 2001; 47: 78-82.
49. Li Y, Lim S-C. Cadmium-induced apoptosis of hepatocytes is not associated with death receptor-related caspase-dependent pathways in the rat. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2007; 24: 231-8.
50. Long GJ. Cadmium perturbs calcium homeostasis in rat osteosarcoma (ros 17/2.8) cells; a possible role for protein kinase c. *Toxicol Lett.* 1997; 91(2): 91-7.
51. Wilson AK, Cerny EA, Smith BD, Wagh A, Bhattacharyya MH. Effects of cadmium on osteoclast formation and activity in Vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996; 140(2): 451-60.

