



การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ TRAb กับระดับวิตามินดี และฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease

ฟ้ารุ่ง ภูษาทอง พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์ต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม¹

ประสิทธิ์ ลีวัฒนภัทร พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์ต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม^{1*}

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชินี กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: prasit.le@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2021; 65(1) : 61-72

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.xx>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb) กับวิตามินดี และระดับฮอร์โมนไทรอยด์กับการเกิดโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' Disease (GD) ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกและกำเริบซ้ำ (relapsed GD)

วิธีดำเนินการวิจัย: ทำการศึกษาแบบภาคตัดขวาง โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วยอาการของไทรอยด์เป็นพิษที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก และเกิดโรคกำเริบซ้ำ ที่เข้ารับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชินี ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2561 ถึง 31 มกราคม 2562 จากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ทางสถิติโดยวิธี Pearson correlation

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยโรค GD จำนวน 59 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกจำนวน 29 ราย และผู้ป่วยที่โรคกำเริบซ้ำจำนวน 30 ราย ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TRAb กับระดับของวิตามินดี ($r = -0.148, p = 0.443$) ของผู้ป่วยโรค GD ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก และผู้ป่วยที่เกิดโรคกำเริบซ้ำ ($r = -0.132, p = 0.488$) แต่พบว่าระดับของ TRAb มีความสัมพันธ์ระดับต่ำกับฮอร์โมนไทรอยด์ชนิด FT4 ($r = 0.264, p = 0.043$) และ FT3 ($r = 0.379, p = 0.003$) เมื่อพิจารณากลุ่มย่อยพบว่ามีเพียงกลุ่มโรค GD ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์ระดับปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง TRAb กับระดับ FT4 ($r = 0.504, p = 0.005$) และ FT3 ($r = 0.555, p = 0.002$) ตามลำดับ

สรุป: จากการศึกษาพบว่าระดับ TRAb และระดับวิตามินดีในผู้ป่วยโรค Graves' disease ไม่มีความสัมพันธ์กันทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค Graves' disease ครั้งแรก และผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกำเริบซ้ำ (relapsed GD) อย่างไรก็ตามพบว่าค่า TRAb มีความสัมพันธ์ระดับปานกลางกับฮอร์โมน FT3 และ FT4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยไทรอยด์เป็นพิษ

คำสำคัญ: โรค GD, วิตามินดี, โรค Graves' disease



Correlation between TSH Receptor Antibody Level with Vitamin D Level and Thyroid Hormones in Patients with Graves' Disease

Faroong Bhusatong MD¹

Prasit Leewattanapat MD^{1*}

¹ Department of Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address : prasit.le@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2021; 65(1) : 61-72

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.xx>

Abstract

Objectives: 1. To investigate the relationship between the levels of TSH receptor antibody (TRAb) and the levels of vitamin D in the patients with newly diagnosis of Graves' Disease (GD) and relapsed GD. 2. To investigate the relationship between the levels of TSH receptor antibody (TRAb) and the levels of Thyroid hormone in the patients with newly diagnosis of Graves' Disease (GD) and relapsed GD.

Methods: This is a cross-sectional study in the Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University. The eligible patients with newly diagnosed and relapsed GD from April 1st, 2018 to January 31st, 2019 were enrolled. The correlation of TRAb with vitamin D 25(OH)D and thyroid hormones was analyzed by using Pearson correlation.

Results: A total of 59 patients was divided into first diagnosed 29 patients, and relapsed GD 30 patients. There was no significant correlation between the TRAb levels and the vitamin D levels in the first diagnosis of GD ($r = -0.148$, $p=0.266$) and relapsed disease ($r = -0.132$, $p = 0.488$). We found weak correlation between the levels of TRAb and FT4 ($r = 0.264$, $p = 0.043$) and also found weak correlation between the levels of TRAb and FT3 ($r = 0.379$, $p = 0.003$). Nevertheless, the significant correlation between the levels of TRAb and FT4 ($r = 0.504$, $p = 0.005$) and the significant correlation between the levels of TRAb and FT3 ($r = 0.555$, $p = 0.002$) were found only in the newly diagnosis patients.

Conclusions: There was no significant correlation between the TRAb levels and the vitamin D levels in the patients with newly diagnosis and relapsed GD. However, the levels of TRAb significantly showed moderate statistical correlation between the levels of FT4 and FT3 in the patient with newly diagnosed Grave's disease.

Keywords: TSH-receptor antibody, TRAb, vitamin D, Graves' disease

บทนำ

โรคไทรอยด์เป็นพิษมีความเกี่ยวข้องกับระบบของร่างกายหลายระบบ ทำให้เกิดอาการและความผิดปกติได้หลายอวัยวะ รวมถึงความรุนแรงของโรคมีความแตกต่างกันมาก ตั้งแต่อ่อนเพลียเล็กน้อย จนถึงหัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจวาย ชักเกร็ง หรืออาจรุนแรงถึงแก่ชีวิต หากได้รับการวินิจฉัยล่าช้า หรือการควบคุมโรคได้ไม่ดีจะส่งผลกระทบต่อทั้งทางร่างกาย จิตใจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้¹ ปัจจุบันพบว่าโรค Graves' Disease (GD) เป็นโรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษที่พบมากที่สุด อุบัติการณ์ประมาณ 50 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 30-50 ปี โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 4-8 เท่าพยาธิกำเนิดของโรคเชื่อว่าเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยสิ่งแวดล้อมไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มีปฏิกิริยาโดยตรงต่อ thyrotropin receptor antibody (TRAb) ซึ่งจะมีผลทำให้ต่อมไทรอยด์มีการผลิตฮอร์โมนมากขึ้น และเซลล์ไทรอยด์มีการแบ่งตัวจนทำให้ต่อมไทรอยด์มีขนาดโตขึ้น²

ปัจจุบันมีการส่งตรวจประเมินระดับ TRAb อย่างกว้างขวาง โดยข้อบ่งชี้ได้แก่ การส่งตรวจเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค GD การส่งตรวจเพื่อประเมินความรุนแรงของอาการทางตา (Graves Ophthalmopathy) การส่งตรวจในคนท้องเพื่อช่วยในการวินิจฉัยหรือประเมินความรุนแรงของโรคขณะตั้งครรภ์ และการใช้ระดับ TRAb เพื่อช่วยทำนายโอกาสกำเริบของโรคซ้ำหลังการหยุดยาด้านไทรอยด์ ซึ่งการศึกษาโดยส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ระดับ TRAb ที่เริ่มรักษาครั้งแรก หรือการตรวจก่อนที่จะหยุดยา สำหรับการตรวจระดับ TRAb ในกลุ่มที่เกิดการกำเริบซ้ำยังไม่มีข้อมูลมากนัก จากการศึกษาเรื่องการตรวจระดับ TRAb ที่ตรวจติดตามภายหลังการหยุดยาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 62 คน จาก 96 คนจะมีระดับ TRAb กลับมาเป็นบวกอีกครั้งภายหลังการหยุดยา เพียง 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยร้อยละ 80 จะมี TRAb เป็นบวกใน 2 ปีหลังการหยุดยา โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 49 มีการกำเริบซ้ำของโรค GD ภายใน 2 ปีและพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการกำเริบซ้ำของโรค GD มีระดับ TRAb สูงกว่า

กลุ่มที่โรคสงบ (remission GD) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับระดับ TRAb กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกำเริบซ้ำ (relapse/recurrent GD)³

โรค GD เป็นภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่มีสาเหตุจากการมี autoantibody หรือ TRAb มากระตุ้นที่ TSH-receptor จัดเป็นโรค autoimmune ชนิดหนึ่ง การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าโรค autoimmune มีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องหรือขาด 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ข้อมูลจาก Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Graves' Disease ซึ่งรวบรวมข้อมูลจาก 26 การศึกษา⁴⁻⁵ มีจำนวนผู้ป่วยโรค GD ทั้งหมด 1,748 คน และในคนที่ไม่ได้เป็นโรค 1,848 คน สรุปว่าผู้ป่วยโรค Graves' disease พบภาวะพร่อง 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) มากกว่าคนทั่วไปประมาณ 2.24 เท่า (Odd ratio 2.24 ; 95% CI 1.31 - 3.81) และมีความเป็นไปได้ว่าภาวะพร่อง 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) อาจเป็นความเสี่ยงของการเกิดโรค GD หรือการขาด 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) อาจกระตุ้นการกำเริบของโรค GD โดยมีรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (Vitamin D 25-(OH) = 10.4 ng/mL) ร่วมกับภาวะ subclinical hyperthyroidism พบว่าหลังให้การรักษาด้วยวิตามินดี cholecalciferol 4000 IU/ต่อวัน โดยไม่ได้ให้ยาด้านไทรอยด์ ทำให้ค่าไทรอยด์ฮอร์โมนกลับมาปกติได้⁶ นอกจากนี้จากการศึกษาเรื่องระดับของ 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ในผู้ป่วยโรค GD ก่อนการหยุดยา พบว่าระดับ 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ในเลือดสามารถเป็นตัวทำนายผลของการเกิดโรคซ้ำหลังการหยุดยา โดยพบความสัมพันธ์ว่าถ้าระดับ 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ขณะหยุดยามีระดับปกติจะเป็นปัจจัยป้องกันการเป็นซ้ำ แต่ถ้าระดับ 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) มีระดับต่ำพบว่ามีเสี่ยงของการเกิดโรคซ้ำสูงหลังจากการหยุดยา⁷

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่าน GD เป็นโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกัน (autoimmune disease) มีการศึกษาขนาดเล็กก่อนหน้านี้พบว่าระดับ TRAb อาจมีความสัมพันธ์แบบผกผัน

กับระดับของ 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)⁸ ซึ่งยังไม่ได้ข้อสรุปที่แน่นอน เนื่องจากมีข้อจำกัดในด้านของจำนวนการศึกษาที่น้อย ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจหาความสัมพันธ์ของ 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) และระดับภูมิคุ้มกัน TRAb ว่ามีความสัมพันธ์ไปในทิศทางใด เพื่อนำไปใช้เป็นแนวทางดูแลรักษาผู้ป่วยโรค GD ที่มีภาวะพร่องหรือขาด 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ต่อไปในอนาคตว่าการรักษาโดยการให้วิตามินดีทดแทนจะส่งผลดีกับการดำเนินของโรคหรือไม่

วิธีการดำเนินวิจัย

วัตถุประสงค์ของการทำวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb) กับวิตามินดี และระดับฮอร์โมนไทรอยด์กับการเกิดโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease (GD) ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกและกำเริบซ้ำ (relapsed GD)

วัตถุประสงค์รอง: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับการเกิดโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease (GD) ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกและกำเริบซ้ำ (relapsed GD)

วิธีการดำเนินการศึกษาและรูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้ใช้รูปแบบการศึกษาเชิงสังเกตการณ์ (observational study) ชนิดภาคตัดขวาง (cross sectional study) ศึกษาในผู้ป่วยโรค Graves' disease (GD) ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลศิริพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิต ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2561 ถึงวันที่ 31 มกราคม 2562 โดยมีเกณฑ์คัดเข้าการศึกษาครั้งนี้ เป็นผู้ป่วยโรค GD อายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกและผู้ป่วยที่เกิดโรคกำเริบซ้ำ โดยได้รับการรักษามาแล้วไม่เกิน 3 เดือน และมีเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีผลตรวจ TRAb เป็นลบ ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นไทรอยด์เป็นพิษจากสาเหตุอื่น ผู้ป่วยตั้งครรภ์ และภาวะอื่นที่ส่งผลต่อระดับวิตามินดีในร่างกาย เช่น โรคไตเสื่อมที่มีค่าการทำงานของไต (GFR) น้อยกว่า

60 mL/min/1.73m² โรคตับเรื้อรัง โรคมะเร็ง และโรคภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ๆ

จำนวนอาสาสมัคร หรือขนาดตัวอย่าง

การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ TRAb level และ vitamin D โดยใช้ Pearson's correlation coefficient คำนวณหาขนาดตัวอย่างสำหรับการวิจัย Correlation และ Regression กรณีศึกษาความสัมพันธ์ของตัวแปรรายคู่อาศัยสมการดังนี้

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{C} \right]^2 + 3$$

n = ขนาดตัวอย่าง

Z_{α/2} = ค่าสถิติมาตรฐานใต้โค้งปกติที่สอดคล้องกับระดับนัยสำคัญ

โดยใช้ระดับนัยสำคัญ α = 0.05 ซึ่ง Z_{α/2} = 1.96

Z_β = ค่าสถิติมาตรฐานใต้โค้งปกติที่สอดคล้องกับอำนาจในการทดสอบ

โดยกำหนดอำนาจในการทดสอบ 90% Z_β = 1.282

$$c = 0.5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right] = \tanh^{-1}(r)$$

r = ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ correlation coefficient ซึ่งในการศึกษานี้จะใช้ค่าเท่ากับ 0.5 โดยอ้างอิงจากการศึกษาที่คล้ายกันก่อนหน้านี้⁷ หลังจากคำนวณจะต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 38 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผู้ป่วยที่เซ็นยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการเก็บข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับอาการของโรคไทรอยด์เป็นพิษ ประวัติการรักษาที่ผ่านมา ประวัติโรคประจำตัว การตรวจร่างกายตามเกณฑ์มาตรฐานประกอบด้วย การชั่งน้ำหนัก, วัดส่วนสูง, ประเมินดัชนีมวลกาย จากน้ำหนัก (kg) หารด้วยส่วนสูงยกกำลังสอง (m²), เจาะเลือด 1 ครั้ง ปริมาณไม่เกิน 5 ml ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ TRAb, vitamin D

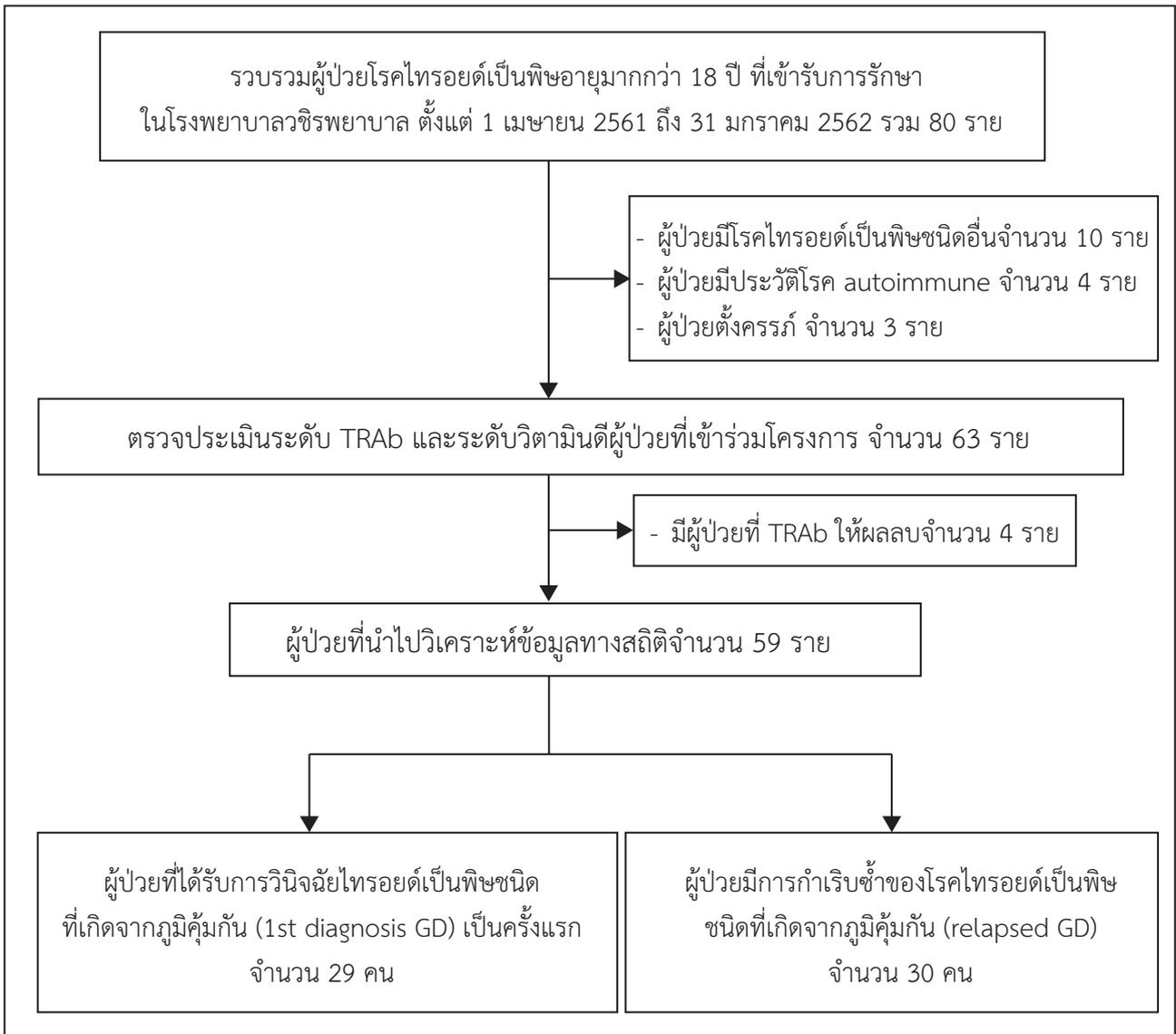
[25(OH)D] วิเคราะห์ผลด้วย electrochemiluminescence immunoassay method (Roche) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ตามการรักษาโรคไทรอยด์เป็นพิษที่เป็นไปตามมาตรฐานทางการแพทย์เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าร่วมโครงการ จากนั้นทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก (first diagnosis) และกลุ่มที่เกิดการกำเริบซ้ำของโรค (relapsed GD) ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ประวัติการรักษาเดิม และอาการแทรกซ้อนที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จำนวนผู้ป่วยที่แบ่งตามระดับของวิตามินดี นำเสนอโดยการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ระดับของวิตามินดี [25(OH)D] ระดับภูมิคุ้มกัน (TRAb) และฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ freeT3 (FT3), freeT4 (FT4) และ TSH นำเสนอข้อมูลในลักษณะของ ค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ข้อมูลดังกล่าวที่ได้นำมาวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มโดยใช้ t-test ส่วนการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง TRAb level กับระดับของ vitamin D และฮอร์โมนไทรอยด์อาศัยวิธี Pearson's correlation coefficient analysis ซึ่งแสดงในรูปของกราฟและตาราง การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS for window version 23.0 โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 80 ราย มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดออกจำนวน 17 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดอื่น 10 ราย ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นโรค autoimmune จำนวน 4 ราย และผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์ 3 ราย เหลืออาสาสมัครจำนวน 63 ราย ได้รับการตรวจประเมินระดับ TRAb และระดับวิตามินดี จำนวน 63 ราย พบผล TRAb เป็นลบจำนวน 4 ราย จึงเหลืออาสาสมัครผู้ป่วยโรค Graves' disease ที่นำไปวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติจำนวน 59 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยโรค Graves' disease ที่ได้รับ

การวินิจฉัยครั้งแรก (1st diagnosis GD) จำนวน 29 ราย และผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบซ้ำของผู้ป่วยโรค Graves' disease (relapsed GD) จำนวน 30 ราย (**แผนภาพที่ 1**)

จากผลการศึกษาพบผู้ป่วยโรค GD เพศหญิงมากกว่าเพศชาย เป็นผู้ป่วยหญิง 39 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.1 และเพศชาย 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.9 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้ประมาณ 38.42 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 15.56) พบว่าน้ำหนักตัวเฉลี่ยและดัชนีมวลกายของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบซ้ำ (relapsed GD) มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก (1st diagnosis GD) แต่ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (61.74 ± 7.25 kg เทียบกับ 57.44 ± 8.49 kg, $p = 0.116$ และ 23.5 ± 2.83 kg/m² เทียบกับ 21.41 ± 3.18 kg/m², $p = 0.054$ ตามลำดับ) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีโรคประจำตัวใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 37.9 กับร้อยละ 40, $p = 0.872$) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุดคือ โรคความดันโลหิตสูง มีทั้งหมด 8 ราย รองลงมาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่สอง 4 ราย ไชมันในเลือดผิดปกติ และหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation จำนวน 3 รายทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มโรคที่มีการกำเริบซ้ำส่วนใหญ่ ร้อยละ 93.3 ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์มาก่อน มีเพียง 2 รายที่ได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบภาวะ thyroid storm และ thyrotoxic periodic paralysis เป็นอาการแสดงขณะได้รับการวินิจฉัยโรค GD จำนวนใกล้เคียงกัน รวมไปถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทั้งระดับของฮอร์โมนไทรอยด์ (TSH, FT3 และ FT4), TRAb level และวิตามินดี 25(OH)D level ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาพบความชุก (prevalence) ของภาวะการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรค Graves' disease ที่มีภาวะวิตามินดีในร่างกายต่ำกว่าปกติ (25(OH)D < 30 ng/mL) ทั้งหมด 51 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.4 และมีภาวะขาดวิตามินดีในร่างกาย (25(OH)D < 20 ng/mL) 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.7 (**ตารางที่ 1**)



แผนภาพที่ 1: แผนภูมิแสดงขั้นตอนการลงทะเบียนอาสาสมัครผู้ป่วย และการดำเนินงานโครงการวิจัย

ตารางที่ 1:

ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษ

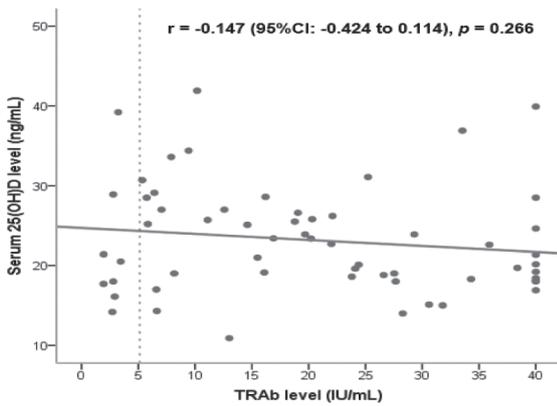
ข้อมูลทั่วไป และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ทั้งหมด จำนวน = 59 (ร้อยละ)	1 st diagnosis GD (n = 29)	Relapsed GD (n = 30)	p-value
อายุ (ปี)	38.42 ± 15.56	36.1 ± 11.97	40.6 ± 14.34	0.264
เพศหญิง	39 (66.1)	19 (65.5)	20 (66.67)	0.926
น้ำหนัก (kg)	59.63 ± 10.48	57.44 ± 8.49	61.74 ± 7.25	0.116
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	22.47 ± 4.15	21.41 ± 3.18	23.5 ± 2.83	0.054
โรคประจำตัว	23 (39.0)	11(37.9)	12 (40)	0.872
Hypertension	8 (13.6)	5 (17.2)	3 (10)	-
Diabetes mellitus	4 (6.8)	2 (6.9)	2 (6.67)	-
Dyslipidemia	3 (5.1)	1 (3.4)	2 (6.67)	-
Atrial fibrillation	3 (5.1)	0 (0.0)	3 (10)	-
โรคอื่น ๆ	11 (18.6)	3 (10.3)	2 (6.67)	-
ประวัติการรักษาเดิม (n=30)				
Medication	28 (93.3)	-	28 (93.3)	-
Radioactive iodine	2 (6.7)	-	2 (6.7)	-
Thyroid storm	8 (13.6)	3 (10.3)	5 (16.67)	0.482
Thyrotoxicosis periodic paralysis	4 (6.8)	2 (6.9)	2 (6.67)	0.414
Thyroid function test				
TSH (0.358 - 3.74 IU/mL)	0.013 ± 0.017	0.009 ± 0.003	0.017 ± 0.015	0.073
FT3 (2.18 - 3.98 pg/mL)	16.22 ± 9.70	17.89 ± 9.14	14.6 ± 8.16	0.196
FT4 (0.76 - 1.46 ng/mL)	4.63 ± 2.68	4.98 ± 2.53	4.29 ± 2.28	0.332
TRAb level (0.00 - 1.75 IU/mL)	20.35 ± 13.20	19.21 ± 10.18	21.45 ± 12.55	0.520
Vitamin D, 25(OH)D (ng/mL)	23.18 ± 6.78	24.06 ± 5.77	22.31 ± 4.75	0.325
25(OH)D > 30 ng/mL	8 (13.6)	5 (17.2)	3 (10)	0.421
25(OH)D 20 - 30 ng/mL	27 (45.8)	14 (48.3)	13 (43.33)	0.706
25(OH)D < 20 ng/mL	24 (40.6)	10 (34.5)	14 (46.67)	0.345

Data are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

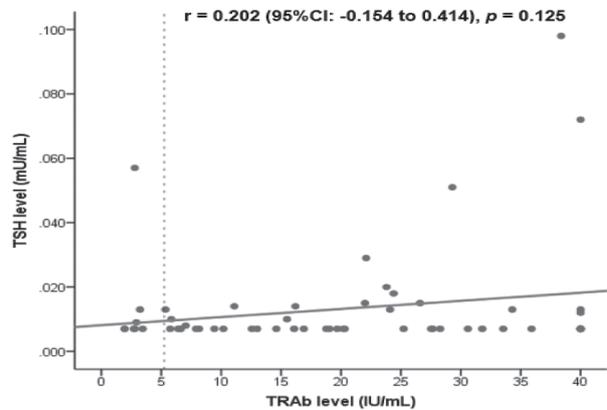
ผลการศึกษาค้นหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TRAb กับระดับวิตามินดี และฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยโรค Graves' disease ทุกรายพบว่าระดับภูมิคุ้มกัน TRAb กับระดับวิตามินดี 25(OH)D ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = -0.147$, 95%CI:-0.424 to 0.114, $p = 0.266$) พบความสัมพันธ์เชิงบวกระดับต่ำของ TRAb กับฮอร์โมนไทรอยด์ชนิด FT4 ($r = 0.264$, 95%CI:-0.005 to 0.501, $p = 0.043$) และ FT4 ($r = 0.379$, 95%CI:0.131 to 0.582, $p = 0.003$) (แผนภาพที่ 2A-2D) เมื่อพิจารณาทั้งสองกลุ่ม

ก็พบว่าระดับ TRAb และวิตามินดีในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ และกลุ่มที่มีโรคกำเริบซ้ำไม่มีความสัมพันธ์กัน ในแง่ของความสัมพันธ์ระหว่าง TRAb กับระดับฮอร์โมนไทรอยด์มีเพียงกลุ่มโรค GD ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์เชิงบวกระดับปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง TRAb กับระดับของ FT4 ($r = 0.504$, 95%CI:-0.199 to 0.761, $p = 0.005$) และ FT3 ($r = 0.555$, 95%CI:0.248 to 0.799, $p = 0.002$) ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

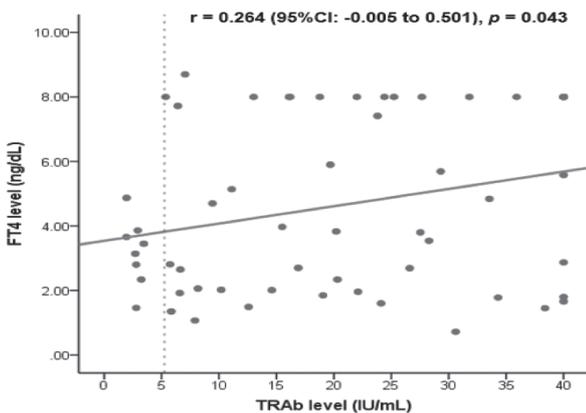
A. TRAb vs 25(OH)D



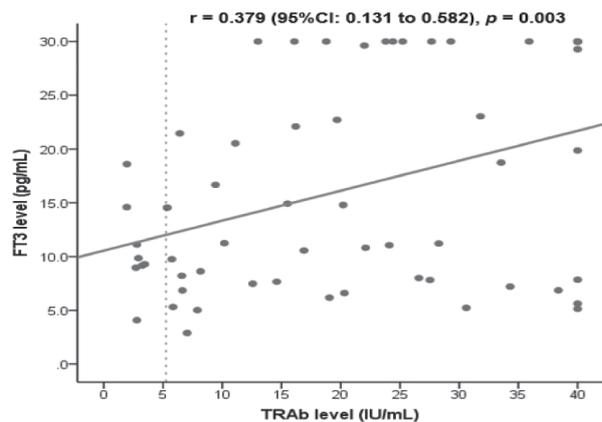
B. TRAb vs TSH



C. TRAb vs FT4



D. TRAb vs FT3



แผนภาพที่ 2A-2D: กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับ TRAb กับวิตามินดี 25(OH)D และความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TRAb กับฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยโรค Graves' disease

ตารางที่ 2:

การวิเคราะห์สหสัมพันธ์ด้วยวิธี Pearson correlation ระหว่าง TRAb กับระดับวิตามินดี และฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยโรค Graves' disease

Variables	Total (จำนวน = 59)		First Diagnosis (จำนวน = 29)		Relapsed (จำนวน = 30)	
	Correlation (95% CI)	p-value	Correlation (95% CI)	p-value	Correlation (95% CI)	p-value
TRAb vs 25(OH)D	-0.147 (-0.424 to 0.114)	0.266	-0.148 (-0.532 to 0.298)	0.443	-0.132 (-0.494 to 0.221)	0.488
TRAb vs TSH	0.202 (-0.154 to 0.414)	0.125	-0.012 (-0.329 to 0.266)	0.952	0.254 (-0.221 to 0.569)	0.176
TRAb vs FT4	0.264 (-0.005 to 0.501)	0.043	0.504 (-0.199 to 0.761)	0.005	0.082 (-0.285 to 0.472)	0.668
TRAb vs FT3	0.379 (0.131 to 0.582)	0.003	0.555 (0.248 to 0.799)	0.002	0.266 (-0.100 to 0.592)	0.155

วิจารณ์

จากการศึกษาที่พบความชุกของภาวะพร่องของวิตามินดี 25(OH)D level < 30 ng/mL ในผู้ป่วยโรค Graves' disease สูงถึงร้อยละ 84 และภาวะขาดวิตามินดี 25(OH)D level < 20 ng/mL ร้อยละ 40.7 สอดคล้องกับการศึกษา meta-analysis ปี 2015 ซึ่งรวบรวมการศึกษาระดับวิตามินดี ในผู้ป่วยโรค Graves' disease โดยพบภาวะการขาดวิตามินดี ในผู้ป่วยโรค Graves' disease มากกว่าในคนปกติ 2.24 เท่า⁷ ปัจจุบันมีการศึกษาที่ยืนยันว่าภาวะการขาดวิตามินดีสัมพันธ์กับโรค autoimmune ได้แก่ โรค multiple sclerosis (MS), rheumatoid arthritis (RA), diabetes mellitus type 1 (T1DM), inflammatory bowel disease and systemic lupus erythematosus (SLE)⁹⁻¹¹ โดยอธิบายกลไกจากการที่มี vitamin D receptor (VDR) อยู่ที่ nucleus ของ lymphocyte และ monocyte ซึ่งจะมีผลกับการเจริญ และการทำงานของทั้ง B-lymphocyte และ T-lymphocyte ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ T-helper 2 cell (Th2) และเพิ่มจำนวนของ regulatory T cell รวมถึงยังมีผลกับการลดปริมาณของ pro-inflammatory cytokine ดังนั้น

ภาวะที่วิตามินดีลดลงจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ T-cell และ B-cell เพิ่มการสร้างสาร cytokines จนทำให้ระดับของ autoantibody เพิ่มขึ้น เชื่อว่าอาจเป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดการกระตุ้นการกำเริบของโรค autoimmune

อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาที่กลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง TRAb กับระดับวิตามินดีของผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด GD ทั้งกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่และกลุ่มที่เกิดโรคกำเริบซ้ำ ต่างจากการศึกษาของ Hong Zhang และคณะ⁸ ที่ประเทศจีนในปี 2015 ซึ่งการศึกษากลุ่มประชากรที่มีภาวะขาดวิตามินดี จำนวน 140 คน ทั้งที่เป็นไทรอยด์เป็นพิษและคนปกติที่ไม่ได้เป็นโรค มาตรวจระดับ TRAb และหาความสัมพันธ์ โดยพบกลุ่มผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษที่มีระดับ TRAb เป็นบวก 35 คน และ ผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษที่มีระดับ TRAb ให้ผลลบจำนวน 35 คน คนปกติ 70 คน มีระดับ TRAb ให้ผลลบทั้งหมด จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างระดับ TRAb และระดับวิตามินดี เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษที่มีระดับ TRAb ให้ผลบวกเท่านั้น โดยระดับค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) คือ -0.5 ($p = 0.002$) และไม่พบ

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TRAb กับระดับวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มไทรอยด์เป็นพิษที่ TRAb ให้ผลลบและกลุ่มประชากรปกติ ผลที่ไม่สอดคล้องกับงานวิจัยนี้อาจเกิดจากกลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างกัน คือในการศึกษาของ Hong Zhang และคณะ เลือกศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่ขาดวิตามินดีเพียงอย่างเดียว และพบความสัมพันธ์ในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษที่ยังไม่ได้รับการรักษาที่ระดับ TRAb ให้ผลบวก แต่ในโครงการวิจัยนี้ได้ศึกษาเฉพาะผู้ป่วย Graves' disease ที่มีระดับ TRAb ให้ผลบวก โดยไม่ได้แยกระดับวิตามินดีก่อนเข้าศึกษา รวมถึงมีการเริ่มยารักษาไทรอยด์เป็นพิษมาในระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน เนื่องจากการได้รับยาต้านไทรอยด์อาจส่งผลต่อระดับ TRAb ให้ลดลง

เมื่อพิจารณาข้อมูลเฉพาะกลุ่มวินิจฉัยโรค Graves' disease ครั้งแรก (1st diagnosis GD) จำนวน 29 ราย พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงบวกระดับปานกลางระหว่าง TRAb และ FT3 มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) เท่ากับ 0.555 ($p = 0.002$) และเป็นไปในแนวทางเดียวกับความสัมพันธ์ของ TRAb และ FT4 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) เท่ากับ 0.504 ($p = 0.005$) แสดงให้เห็นว่าระดับ TRAb level ที่ผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยครั้งแรก สามารถบอกความรุนแรงของระดับไทรอยด์ฮอร์โมนได้ เพราะไปในทิศทางเดียวระดับฮอร์โมน FT3 และ FT4 นอกจากนี้ อาจเกิดจากการที่ระดับของ TRAb ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนผู้ป่วยเกิดการอาการครั้งแรก โดยทั่วไปจะใช้เวลา 1-2 เดือน จึงจะพบแพทย์เพื่อรับการรักษา ต่างจากผู้ป่วยที่เกิดโรคกำเริบซ้ำที่มีความรู้เกี่ยวกับอาการของโรคมักกว่า จึงทำให้มาตรวจรักษาเร็ว ซึ่งอาจเป็นระยะที่ TRAb ยังไม่สูงมากเกินไป และจากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบแนวทางการตรวจ TRAb ในผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบซ้ำของโรค เช่นเดียวกับผลของงานวิจัยนี้ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์กันระหว่างระดับของ TRAb กับค่าฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วย relapsed GD

เมื่อพิจารณาภาวะขาดวิตามินดี 25(OH)D < 20 ng/mL ของผู้ป่วย GD ที่เกิดโรคกำเริบซ้ำร้อยละ 46.67 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่เกิดโรคครั้งแรกร้อยละ 34.5 ดังนั้นการขาดวิตามินดีอาจไม่ใช่ตัวแปร

สำคัญที่ใช้ทำนายการเกิดโรคกำเริบซ้ำ ต่างจากการศึกษา observational study ที่ประเทศเกาหลีของ Yun Jae Chung และคณะ¹² เรื่องปัจจัยที่ทำนายการกำเริบซ้ำหลังการรักษาโดยยาต้านไทรอยด์ในโรค Graves' disease จำนวน 143 ราย พบว่าผู้ป่วยโรค Graves' disease ที่มีระดับวิตามินดีที่ต่ำกว่า 14.23 ng/mL ก่อนการหยุดยามีโอกาสที่จะเกิดโรคกำเริบมากกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลวิตามินดีก่อนหยุดการรักษาครั้งแรก อีกทั้งเชื้อชาติและถิ่นที่อยู่อาศัยที่แตกต่างกันอาจส่งผลต่อระดับวิตามินดีในแต่ละบุคคล ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลการศึกษาได้โดยตรง

จุดแข็งของโครงการวิจัยนี้คือมีการรวบรวมลักษณะผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่เป็นผู้ป่วยโรค Graves' disease รายใหม่ และผู้ป่วยที่เกิดโรคกำเริบซ้ำ (relapsed GD) โดยยืนยันการวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องจากการมีระดับของ TRAb ให้ผลบวก เนื่องจากในปัจจุบันถือว่าเป็นวิธีทดสอบที่ให้ผลบวกกับโรค Graves' disease สูงเกินร้อยละ 95

ข้อจำกัดของโครงการวิจัยนี้ได้แก่ เป็นการศึกษาขนาดเล็ก และไม่มียุคของผู้ป่วย GD ที่ TRAb ให้ผลลบรวมไปถึงผู้ป่วย GD ที่อยู่ในระยะโรคสงบ (remission GD) เป็นตัวเปรียบเทียบทั้งระดับของ TRAb และระดับวิตามินดี อีกทั้งยังมีข้อจำกัดในด้านการวิเคราะห์ระดับ TRAb และฮอร์โมนไทรอยด์ เนื่องจากตัวเครื่องที่ใช้ในการตรวจวัดระดับ TRAb สามารถตรวจระดับ TRAb ได้มากที่สุดคือ 40 IU/mL, ค่า FT3 จำกัดที่ 30 pg/mL และค่า FT4 จำกัดที่ 8 ng/dL และ TSH จำกัดค่าต่ำสุดที่ 0.007 mIU/mL จึงทำให้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ที่วิเคราะห์ออกมาอาจไม่ตรงกับค่าจริงที่ควรจะเป็น รวมถึงมีผู้ป่วยบางรายที่ได้เริ่มรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ไปแล้วไม่เกิน 3 เดือน อาจส่งผลต่อผลการตรวจระดับ TRAb และวิตามินดีของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ การศึกษาต่อไปข้างหน้าควรมีการปรับปรุงข้อจำกัดที่บางประการในการศึกษานี้ โดยเฉพาะข้อจำกัดเรื่องค่าสูงสุดที่เครื่องทำการตรวจวิเคราะห์ได้ เพื่อให้การวิเคราะห์ความสัมพันธ์มีความเที่ยงตรงมากขึ้นเพื่อนำไปสู่การศึกษาในขั้นต่อไป และจากผลการศึกษานี้พบว่าระดับ TRAb มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับ FT4 และ FT3 ในผู้ป่วยโรค Graves' disease

รายใหม่ ซึ่งอาจนำไปปรับใช้เพื่อการดูแลผู้ป่วยรายใหม่ที่มีระดับ FT4 และ FT3 ที่สูงอาจเพิ่มความระวังในการหยุดยา เนื่องจากระดับ TRAb สูงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการกำเริบซ้ำของโรค Graves' disease หลังการหยุดยา แต่การตรวจวัดระดับ TRAb ยังไม่สามารถวัดได้แพร่หลายในผู้ป่วยทุกราย

สรุป

จากการศึกษานี้พบว่าระดับ TRAb และระดับวิตามินดีในผู้ป่วยโรค Graves' disease ไม่มีความสัมพันธ์กัน ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค Graves' disease ครั้งแรก และผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกำเริบซ้ำ (relapsed GD) แต่กลับพบว่าคุณค่า TRAb มีความสัมพันธ์ระดับปานกลางกับฮอร์โมนไทรอยด์ FT3 และ FT4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยไทรอยด์เป็นพิษ

ข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาโครงการวิจัยนี้พบภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรค Graves' disease ร้อยละ 40.7 และยังไม่พบความสัมพันธ์ของ TRAb และระดับของวิตามินดีอย่างชัดเจน ดังนั้นการส่งตรวจระดับ 25(OH)D หรือการให้วิตามินดีชัดเจนในผู้ป่วย GD ที่มีภาวะขาดวิตามินดีร่วมด้วยยังไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ว่ามีประโยชน์หรือไม่ คงต้องรอการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับระดับของวิตามินดีและผู้ป่วยโรค GD เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

กิจกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากกองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนวมินทราชินราชมงคลธัญบุรี คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมและควบคุมการวิจัย คณบดีคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ หัวหน้าแผนกอายุรศาสตร์ต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ที่อนุญาตให้เสนอผลงานวิจัยนี้ นักสถิติ เจ้าหน้าที่ของศูนย์ส่งเสริมการวิจัย และพยาบาลประจำหอผู้ป่วยหลายแผนกที่ให้ความร่วมมือ

คอยช่วยซักถามหาผู้ป่วยเข้าการศึกษา ซึ่งมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งที่ทำให้การวิจัยนี้สำเร็จลงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011;2(3):135-44.
2. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016;375(16):1552-65.
3. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE, et al. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* 2005;15(9):1047-54.
4. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. *Systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev* 2012;12(2):107-13.
5. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2247-55.
6. Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(5):652-7.
7. Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients* 2015;7(5):3813-27.
8. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocr Pract* 2015;21(3):258-63.

9. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45(2):256-66.
10. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):127-36.
11. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med* 2006;23(8):920-3.
12. Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(31):e7700.