

วิตามินอีในการบรรเทาโรคกระดูกพรุนบนหลักฐานเชิงประจักษ์

วรัชญา เอื้อวัฒนะสกุล, เดียนา กรีมี่

งานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

วิตามินอีเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ได้รับความสนใจอย่างมากในการนำมาใช้ป้องกันภาวะกระดูกพรุน โดยเฉพาะในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการสูญเสียมวลกระดูก จากหลักฐานในสัตว์ทดลองและระดับเซลล์พบว่า tocotrienols สามารถลดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ปรับสมดุลการทำงานของโปรตีน RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin) ยับยั้งวิถี NF-KB (nuclear factor kappa B) และกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) ได้ กลไกเหล่านี้ส่งผลให้การสร้างเซลล์สลายกระดูกลดลงและเพิ่มการสร้างกระดูกใหม่ ซึ่งส่งผลดีต่อโครงสร้างจุลภาคของกระดูก (microarchitecture) และช่วยลดระดับสารบ่งชี้การสลายกระดูกในเลือด นอกจากนี้ งานวิจัยทางคลินิกในมนุษย์ยังให้ผลที่สอดคล้องกัน โดยพบว่าการเสริมวิตามินอีในรูปแบบ mixed tocopherols สามารถลดสารบ่งชี้การสลายกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลจากการศึกษาเชิงสังเกตยังชี้ให้เห็นว่า ผู้ที่บริโภควิตามินอีในระดับสูงมีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนลดลง โดยเฉพาะในกลุ่มที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน อย่างไรก็ตาม หลักฐานจากการวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในมนุษย์ยังคงมีข้อจำกัดทั้งในด้านจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย ระยะเวลาศึกษา และการแยกศึกษาชนิดย่อย (isoform) ของวิตามินอี ทำให้ปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปประสิทธิผลของวิตามินอีต่อการเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกได้อย่างชัดเจน ดังนั้น เภสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำที่ถูกต้องเกี่ยวกับการใช้วิตามินอี เพื่อใช้เป็นทางเลือกเสริมในการดูแลสุขภาพกระดูกร่วมกับการรักษามาตรฐาน

คำสำคัญ: วิตามินอี โทโคไตรอีนอล โรคกระดูกพรุน ความหนาแน่นของมวลกระดูก สารต้านอนุมูลอิสระ บทบาทของเภสัชกร

รับต้นฉบับ: 16 ธ.ค. 2568, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 28 มี.ค. 2569, รับลงตีพิมพ์: 1 เม.ย. 2569

ผู้ประสานงานบทความ: เดียนา กรีมี่ งานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10700 E-mail: ph.dianaka@gmail.com

Vitamin E in Osteoporosis Management: An Evidence-Based Perspective

Waratchaya Uawattanasakul, Diana Karimee

Outpatient Pharmacy Division, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Vitamin E is an antioxidant that has attracted considerable interest for the prevention of osteoporosis, particularly among postmenopausal women who are at high risk of bone loss. Evidence from animal models and cellular studies indicates that tocotrienols can reduce oxidative stress, modulate the RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin) pathway, inhibit NF- κ B (nuclear factor kappa B) signaling, and stimulate osteoblast activity. These mechanisms collectively lead to a reduction in osteoclast formation and an increase in bone synthesis, thereby improving bone microarchitecture and reducing systemic bone resorption markers. In addition, clinical studies in humans have shown consistent findings, with mixed tocopherol supplementation significantly reducing bone resorption markers. Observational studies also suggest that individuals with higher vitamin E intake have a lower risk of osteoporosis, particularly among those with a prior history of fractures. However, evidence from randomized controlled trials in humans remains limited in terms of sample size, short study duration, and a lack of differentiation between vitamin E isoforms. Consequently, the efficacy of vitamin E in increasing bone mineral density cannot yet be clearly concluded. Therefore, pharmacists play an important role in providing accurate guidance on vitamin E use as a complementary option for bone health alongside standard medical treatment.

Keywords: vitamin E, tocotrienols, osteoporosis, bone mineral density, antioxidants, role of pharmacists

บทนำ

โรคกระดูกพรุนเป็นภาวะความผิดปกติของระบบโครงร่างที่ส่งผลให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลงและเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้ง่าย โรคนี้จัดเป็นปัญหาสุขภาพสำคัญที่มีความรุนแรงขึ้นตามจำนวนประชากรผู้สูงอายุทั่วโลก ความชุกของโรคในผู้สูงอายุทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 21.7 เมื่อจำแนกตามเพศกลุ่มผู้สูงอายุ เพศหญิงมีอัตราความชุกสูงถึงร้อยละ 35.3 ในขณะที่เพศชายอยู่ที่ร้อยละ 12.5 โดยเฉพาะภูมิภาคเอเชียพบว่า มีอัตราความชุกสูงถึงร้อยละ 24.3 ซึ่งสูงกว่าค่าเฉลี่ยรวมของโลก (1) โรคกระดูกพรุนไม่เพียงแต่เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้กระดูกหักเท่านั้น แต่ยังเป็นโรคอันดับต้น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องตกอยู่ในภาวะติดเตียง

พร้อมกับภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ในกลุ่มผู้สูงอายุ

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้โดยอาศัยค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density : BMD) หากผู้ป่วยมี T-score ของค่านี้อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 จะจัดอยู่ในภาวะกระดูกบาง (osteopenia) และหากค่า T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) (2) ปกติแล้วกระดูกของมนุษย์จะมีการสร้างและสลายตัวอยู่ตลอดเวลาผ่านกระบวนการปรับแต่งกระดูก (bone remodeling) ซึ่งเป็นการทำงานร่วมกันอย่างสมดุลระหว่างเซลล์สร้างกระดูก

(osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) (3) เมื่ออายุมากขึ้นหรือเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลงจะทำให้กระบวนการสลายกระดูกทำงานมากกว่าการสร้างกระดูก กระดูกจึงเปราะบางและอาจเกิดรอยร้าวระดับจุลภาค (microdamage) ได้ง่าย (4)

ปัจจุบัน การรักษาโรคกระดูกพรุนอาศัยยาเป็นหลัก โดยเฉพาะยากดยับยั้งการสลายกระดูก เช่น bisphosphonates (5) อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่มนี้มีข้อจำกัดหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตาย (osteonecrosis of the jaw) หรือภาวะกระดูกต้นขาหักผิดปกติ (atypical femur fracture) หากใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน (6) ข้อจำกัดเหล่านี้ส่งผลให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยลดลงในระยะยาว ด้วยเหตุนี้การใช้สารอาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีความปลอดภัยสูงจึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่น่าสนใจ โดยเฉพาะในปัจจุบันที่แนวทางการรักษาเริ่มให้ความสำคัญกับวิตามินทางเลือกอื่น ๆ นอกเหนือจากวิตามินดี 3 (vitamin D3) รวมถึงการมุ่งเป้าไปที่การลดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ในเนื้อเยื่อกระดูก (7,8) บทความทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้จึงมุ่งเน้นรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับบทบาทของวิตามินอีในการบรรเทาและป้องกันโรคกระดูกพรุน

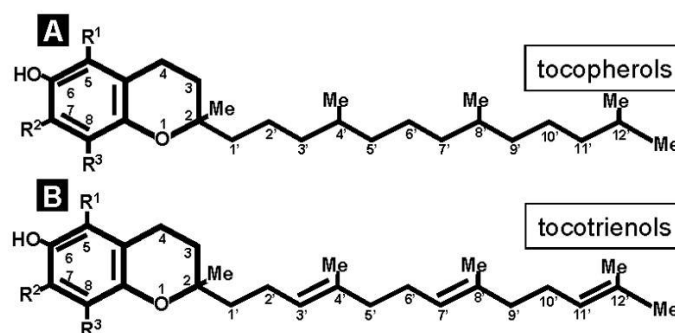
กลไกของวิตามินอีต่อระบบกระดูก

วิตามินอีในธรรมชาติประกอบด้วย 2 กลุ่มหลัก คือ tocopherols (TF) และ tocotrienols (T3) ซึ่งแต่ละกลุ่มจะมีไอโซฟอร์มย่อยแบ่งออกเป็น α , β , γ และ δ โดยกลุ่ม tocopherols พบมากในน้ำมันพืชและในจมูกข้าว ส่วนกลุ่ม tocotrienols พบมากในน้ำมันปาล์ม เมล็ดธัญพืช และรำข้าว (9) แม้ว่าจะงานวิจัยในอดีตมักจะมุ่งเน้นไปที่ α -tocopherol แต่หลักฐานในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่า tocotrienols

(โดยเฉพาะ γ -tocotrienol) อาจมีประสิทธิภาพในการปกป้องกระดูกที่เหนือกว่ากลุ่ม tocopherols (9) ความแตกต่างนี้เกิดจากโครงสร้างทางเคมีของ tocotrienols ที่มีพันธะคู่ในสายหาง (isoprenoid tail) ทำให้โมเลกุลสามารถแทรกตัวและเคลื่อนที่ในเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดีกว่า จึงออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระได้ดีกว่า (10) ดังแสดงในรูปที่ 1 tocopherols และ tocotrienols มีโครงสร้างวง chromanol เช่นเดียวกัน (คือ benzene ring และ pyran ring ที่เชื่อมติดกัน) แต่แตกต่างกันที่สายโซ่ด้านข้าง โดย tocotrienols มีพันธะคู่ในสายหาง (isoprenoid tail) ทำให้โมเลกุลสามารถแทรกตัวและเคลื่อนที่ในเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดีกว่า (10)

นอกจากนี้ tocotrienols ยังมีกลไกเฉพาะตัวในการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase หรือการยับยั้ง mevalonate pathway (11) ซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งต่อการอยู่รอดและการทำงานของเซลล์สลายกระดูก การเลือกใช้นิตของวิตามินอีที่แตกต่างกันจึงอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผลลัพธ์ของการวิจัยทางคลินิกบางรายงานมีความขัดแย้งกัน จากหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันพบว่า วิตามินอีมีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลกระดูกผ่าน 3 กลไกหลักดังสรุปในตารางที่ 1 โดยมีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม tocopherols และ tocotrienols ดังนี้

1. กลไกการยับยั้งการสลายกระดูก (anti-resorptive mechanism) ทำหน้าที่ลดจำนวนและยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก: วิตามินอีโดยเฉพาะกลุ่ม tocotrienols ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกผ่านการขัดขวางวิถีสัญญาณ receptor activator of nuclear factor kappa-B/receptor activator of nuclear factor- kappa-B Ligand (RANK/RANKL) (12) โดยจะไปกดการแสดงออกของ RANKL ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดไม่สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์สลายกระดูกที่สมบูรณ์ได้ (13) นอกจากนี้ tocotrienols ยังมีฤทธิ์ด้านการสลายกระดูกที่



รูปที่ 1. โครงสร้างของ tocopherols และ tocotrienols

โดดเด่นผ่านการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ในวิถี Mevalonate pathway ซึ่งเป็นการตัดวงจรการเจริญเติบโตและการอยู่รอดของเซลล์สลายกระดูก ทำให้การทำลายมวลกระดูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (11)

2. กลไกส่งเสริมการสร้างกระดูก (anabolic mechanism) เน้นการกระตุ้นประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก: วิตามินอีมีส่วนช่วยกระตุ้นการสร้างกระดูกใหม่โดยการส่งเสริมวิถีสัญญาณ Wnt/ β -catenin ซึ่งเป็นเส้นทางหลักที่ควบคุมการสร้างและเพิ่มมวลกระดูก (14) การกระตุ้นวิถีสัญญาณนี้ผลักดันให้ mesenchymal stem cells (MSCs) พัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกเพิ่มมากขึ้น (12) พร้อมกันนี้ยังไปกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่สำคัญต่อการสร้างและสะสมแร่ธาตุในเนื้อกระดูก เช่น RUNX-2 (runt-related transcription factor 2), ALP (alkaline phosphatase), osteocalcin และ osterix ทำให้

ประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์สร้างกระดูกในการสร้างเนื้อกระดูกใหม่เพิ่มสูงขึ้น (12)

3. กลไกปกป้องและต้านอนุมูลอิสระ (protective & antioxidant mechanism) ป้องกันเซลล์กระดูกจากภาวะเครียดออกซิเดชัน: โครงสร้างโมเลกุลของวิตามินอีทำให้วิตามินอีสามารถแทรกซึมเข้าสู่ชั้นไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดี และทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพสูง (10) ซึ่งช่วยปกป้องเซลล์สร้างกระดูกจากการถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species: ROS) และภาวะเครียดออกซิเดชัน (9) ยิ่งไปกว่านั้น วิตามินอียังช่วยรักษาระดับเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์ เช่น SOD (superoxide dismutase) และ CAT (catalase) รวมถึงลดการทำงานของเอนไซม์ caspase-3 จึงมีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสลายตัวของเซลล์ (anti-apoptosis) ทำให้เซลล์สร้างกระดูกสามารถรอดชีวิตและทำงานได้อย่างต่อเนื่อง

ตารางที่ 1. สรุปกลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินอีต่อเนื้อเยื่อกระดูก

	กลไก		
	การยับยั้งการสลายกระดูก	การส่งเสริมการสร้างกระดูก	การปกป้องและต้านอนุมูลอิสระ
ตัวรับที่เกี่ยวข้องและเซลล์ที่พบ	- วิถีสัญญาณ RANK/RANKL (12) - เอนไซม์ HMG-CoA reductase (11) (พบในเซลล์ต้นกำเนิด และเซลล์สลายกระดูก)	- วิถีสัญญาณ Wnt/ β -catenin (14) (พบใน MSCs และเซลล์สร้างกระดูก)	- ชั้นไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ (10) (พบในเซลล์สร้างกระดูก)
สารนำ (cytokine) หรือสารเคมีที่เกี่ยวข้อง	- RANKL (12) - เอนไซม์ HMG-CoA reductase (11)	- ยีน RUNX-2, ALP, Osteocalcin และ Osterix (12)	- อนุมูลอิสระ (ROS) (9) - เอนไซม์ SOD, CAT และ caspase-3 (12)
บทบาทวิตามินอีที่มีต่อตัวรับ (เช่น agonist, antagonist)	antagonist (ตัวยับยั้ง) - ขัดขวางวิถีสัญญาณและลดการแสดงออกของ RANKL (12,13) - ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase (11)	agonist (ตัวกระตุ้น) - ส่งเสริมและกระตุ้นวิถีสัญญาณ Wnt/ β -catenin (14) - กระตุ้นการแสดงออกของยีนที่สำคัญต่อการสร้างกระดูก (12)	scavenger/antagonist /biphasic effect - ทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (10) - ยับยั้งการทำงานของ caspase-3 (12)
ผลทางชีวภาพ	เซลล์ต้นกำเนิดไม่สามารถพัฒนาเป็นเซลล์สลายกระดูกที่สมบูรณ์ได้ (13) และเป็นการตัดวงจรการเจริญเติบโต/การอยู่รอดของเซลล์สลายกระดูก ทำให้การทำลายมวลกระดูกลดลง (11)	ผลักดันเซลล์ต้นกำเนิด MSCs ให้พัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกเพิ่มมากขึ้น และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานในการสร้างและสะสมแร่ธาตุในเนื้อกระดูกใหม่ (12)	ปกป้องเซลล์จากภาวะเครียดออกซิเดชัน (9) และมีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสลายตัวของเซลล์ (12) แต่หากได้รับ γ -tocotrienol ปริมาณสูงเกินไปอาจเพิ่มการตายของเซลล์ได้ (15)

(12) อย่างไรก็ตาม การใช้ γ -tocotrienol ในปริมาณที่สูงเกินไปอาจให้ผลตรงกันข้ามและส่งผลเสียต่อเซลล์ได้ โดยอาจไปเพิ่มการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและการตายของเซลล์สร้างกระดูกแทนที่จะเป็นการปกป้องเซลล์ (15)

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในสัตว์ทดลอง

การศึกษาในสัตว์ทดลองเป็นแหล่งข้อมูลสำคัญที่ยืนยันประสิทธิภาพของวิตามินอีได้อย่างชัดเจน Johnson และคณะ (16) ศึกษาในโมเดลหนูที่ถูกตัดรังไข่พบว่า การเสริม d- α -tocopherol acetate ทุกขนาด (300, 525 และ 750 mg ต่ออาหาร 1 กิโลกรัม) เป็นเวลา 100 วัน สามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของเซลล์สลายกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยเฉพาะที่ขนาด 300 mg/อาหาร 1 กิโลกรัมให้ผลดีที่สุด นอกจากนี้ วิตามินอียังช่วยลดการผลิตเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด monocyte และ lymphocyte ซึ่งทำหน้าที่เป็นเซลล์ต้นกำเนิดสำคัญในกระบวนการสลายกระดูก (16)

หลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบระบุว่า การเสริมวิตามินอีทั้งในรูป tocopherols และ tocotrienols มีศักยภาพในการป้องกันความเสื่อมของโครงสร้างกระดูกระดับจุลภาค (bone microarchitecture) และรักษาความสมบูรณ์ของเนื้อกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับวิตามินอีเสริม (9) นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการรักษาความสมบูรณ์ของเนื้อกระดูกแล้ว สัตว์ทดลองที่ได้รับวิตามินอียังมีความแข็งแรงทางชีวกลศาสตร์ (biomechanical strength) ของกระดูกที่ดีขึ้น ทำให้กระดูกทนทานต่อแรงกดทับได้มากขึ้น (17) Shuid และคณะ (17) ประเมินประสิทธิภาพในการสร้างกระดูก (anabolic action) ของวิตามินอี โดยการเสริมวิตามินอีในหนูแรทเพศผู้ปกติเป็นเวลา 4 เดือน โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับ α -tocopherol และกลุ่มที่ได้รับ γ -tocotrienol ในปริมาณ 60 mg/kg พบว่า การเสริมวิตามินอีทั้งสองชนิดช่วยปรับปรุงโครงสร้างภายในของกระดูกให้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยช่วยเพิ่มปริมาตรของกระดูก เพิ่มความหนาของกระดูก เพิ่มจำนวนของกระดูก และลดช่องว่างระหว่างกระดูกเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามิน แต่เมื่อพิจารณาถึงความแข็งแรงของกระดูกผ่านการทดสอบทางชีวกลศาสตร์พบว่า กลุ่มที่ได้รับ γ -tocotrienol มีผลลัพธ์ที่ดีกว่า โดยสามารถเพิ่มความแข็งแรงได้ในทุกด้าน ทั้งแรงกดสูงสุดที่กระดูกสามารถรับได้ ความแข็งแรง

ของกระดูก รวมถึงความทนทานต่อแรงเค้นและแรงเครียด ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ α -tocopherol สามารถปรับปรุงความแข็งแรงได้เพียงบางส่วนเท่านั้น ผลการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าวิตามินอีโดยเฉพาะในรูปแบบ γ -tocotrienol มีศักยภาพในการเป็นสารช่วยสร้างกระดูกที่ทำให้กระดูกมีความแข็งแรงมากขึ้น (17)

Chin และคณะ (18) ทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับประสิทธิภาพของ tocotrienol ในการเป็นสารป้องกันโรคกระดูกพรุน (osteoporosis-preventing agent) โดยรวบรวมการศึกษาในแบบจำลองหนูทดลองชนิดต่าง ๆ เช่น หนูที่ถูกตัดต่อมเพศ (เพื่อจำลองภาวะขาดฮอร์โมน) หรือหนูที่ได้รับยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ นิโคติน หรือสารก่ออนุมูลอิสระ ซึ่งกระบวนการทดสอบได้ใช้วิเคราะห์โครงสร้างกระดูกระดับจุลภาค (bone histomorphometry) การวัด BMD และการทดสอบความแข็งแรงทางชีวกลศาสตร์ ผลการศึกษาโดยภาพรวมระบุว่า การเสริม tocotrienols ในขนาด 60 mg/kg ต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์สามารถป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยช่วยเพิ่มจำนวนเซลล์สร้างกระดูก และการสะสมแร่ธาตุ พร้อมทั้งยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก ซึ่งส่งผลให้โครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูกแข็งแรงขึ้น กลไกเชิงชีวภาพและหลักฐานจากสัตว์ทดลอง/เซลล์ศึกษาแสดงอยู่ในตารางที่ 2

หลักฐานเชิงคลินิกต่อโรคกระดูกพรุนในมนุษย์

เพื่อประเมินประสิทธิผลของวิตามินอีในทางคลินิกอย่างรอบด้าน การทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้จึงเน้นพิจารณาผลลัพธ์ใน 3 ด้าน ได้แก่ อัตราการเกิดกระดูกหัก BMD และการเปลี่ยนแปลงของสารบ่งชี้กระบวนการสร้างและสลายกระดูก (4) โดยมีรายละเอียดดังนี้

การลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก

ข้อมูลเชิงระบาดวิทยาสรุปชัดเจนว่า ภาวะพร่องวิตามินอีส่งผลเสียโดยตรงต่อความแข็งแรงของกระดูก ผู้ที่มีระดับ α -tocopherol ในเลือดต่ำที่สุด จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักพุ่งสูงถึง 1.86 เท่าและกระดูกตำแหน่งอื่นหัก 1.20 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับวิตามินอีสูงสุด ยิ่งไปกว่านั้น ในกลุ่มผู้สูบบุหรี่ที่ได้รับวิตามินอีต่ำกว่า 6.2 มิลลิกรัมต่อวัน ความเสี่ยงต่อกระดูกหักจะเพิ่มขึ้นถึง 3.0 เท่า (4) ตัวเลขดังกล่าวไปเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาขนาดใหญ่ในกลุ่มผู้สูงอายุชาวอเมริกันกว่า 5,800

ตารางที่ 2. สรุปกลไกเชิงชีวภาพและหลักฐานจากสัตว์ทดลอง/เซลล์ศึกษา

การศึกษา	ประเภทการศึกษา	ประชากร/รูปแบบและขนาดวิตามินอี	ผลลัพธ์หลัก
Johnson และคณะ (16)	in vivo	หนูเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่ เสริม d- α -tocopherol acetate ขนาด 300, 525 และ 750 mg/อาหาร 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 100 วัน	- d- α -tocopherol acetate ลด osteoclastogenesis, monocytes และ lymphocytes ในหนูที่ถูกตัดรังไข่เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยขนาด 300 mg/kg diet ทำให้ระดับ osteoclast ลดลงมากที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม
Shuid และคณะ (17)	in vivo	ฤทธิ์ในการสร้างกระดูกในหนูปกติ หนูเพศผู้สุขภาพปกติ γ -tocotrienol และ α -tocopherol ขนาด: 60 มก./กก./วัน นาน 4 เดือน	γ -tocotrienol แสดงฤทธิ์เป็นสารสร้างกระดูก โดยเพิ่มความแข็งแรงทางชีวกลศาสตร์ และปรับปรุงโครงสร้างกระดูกฟองน้ำให้ดีขึ้น
Chin และคณะ (18)	in vivo	สัตว์หลายรูปแบบ เช่น สัตว์ที่ถูกตัดต่อมเพศ (เพื่อจำลองภาวะขาดฮอร์โมน) หรือสัตว์ที่ได้รับยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์, นิโคติน หรือสารก่ออนุมูลอิสระเสริม tocotrienols ขนาด 60 มก./กก./วัน นาน 8 สัปดาห์	- tocotrienols เพิ่มจำนวนเซลล์สร้างกระดูก ส่งเสริมการสร้างกระดูก การสะสมแร่ธาตุ ปรับปรุงโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูกในหนูที่มีภาวะมวลกระดูกน้อย ลดจำนวนเซลล์สลายกระดูก และลดการสีกกร่อนของกระดูก

รายที่ช่วยยืนยันว่าการบริโภควิตามินอีในปริมาณสูงมีส่วนช่วยลดโอกาสการเกิดโรคกระดูกพรุนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio (OR) = 0.96; 95% CI: 0.93–0.98) (19)

ความสัมพันธ์กับ BMD

หลักฐานต่าง ๆ ชี้ให้เห็นความเชื่อมโยงเชิงบวกระหว่างวิตามินอีและ BMD อย่างชัดเจน งานวิจัยที่ติดตามกลุ่มตัวอย่างตั้งแต่ช่วงอายุ 77 ปีจนถึง 82 ปี (20) รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ α -tocopherol ในเลือด ภาวะความเครียดออกซิเดชัน (ประเมินจากระดับสาร 8-iso-PGF₂ α ในปัสสาวะ) และค่า BMD ทุก ๆ 1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ของสารก่อความเครียดที่เพิ่มขึ้น จะตั้งให้มวลกระดูกทั่วร่างกาย รวมถึงกระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกต้นขาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวบรวมได้ 2–4 ($P < 0.001$) จุดที่น่าสนใจคือ ในกลุ่มผู้ชายที่มีระดับความเครียดออกซิเดชันสูง หากมีระดับ α -tocopherol ต่ำกว่าค่ามัธยฐานร่วมด้วย จะยังพบการสูญเสียมวลกระดูกที่รุนแรงขึ้น โดยมวลกระดูกสันหลังส่วนเอวจะต่ำกว่าปกติถึงร้อยละ 7 และต้นขาต่ำกว่าปกติร้อยละ 5 (20)

การลดระดับสารบ่งชี้การสลายกระดูก

แม้การเปลี่ยนแปลงของ BMD ต้องอาศัยระยะเวลาติดตามผลที่ยาวนาน แต่หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial: RCT) กลับแสดงให้เห็นผลลัพธ์ระยะสั้นที่น่าพอใจ งานวิจัยของ Vallibhakara และคณะ (21) ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกบางพบว่า การให้เสริมวิตามินอีชนิด mixed tocopherols ขนาด 400 IU ต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ สามารถลดระดับสารบ่งชี้การสลายกระดูก (C-terminal telopeptide of type I collagen: CTX) ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) โดยไม่พบรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง ผลลัพธ์นี้สอดคล้องกับงานวิจัย RCT อีกหลายฉบับที่ยืนยันตรงกันว่า การเสริมวิตามินอีช่วยลดตัวบ่งชี้การสลายกระดูกทั้งในเลือดและปัสสาวะได้จริง (12,21) ข้อมูลเหล่านี้สะท้อนให้เห็นจุดเด่นของวิตามินอีว่า แม้ในระยะเวลาอันสั้นที่ค่า BMD ยังไม่ปรากฏการเปลี่ยนแปลง แต่วิตามินอีได้ออกฤทธิ์ชะลอกระบวนการสลายตัวของเนื้อกระดูกไปแล้ว ซึ่งเป็นผลลัพธ์ทางคลินิกที่ตอบสนองและตรวจวัดได้รวดเร็วกว่า

แม้ผลลัพธ์ทางคลินิกเบื้องต้นจะแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ดีของวิตามินอีในการบรรเทาโรคกระดูกพรุน แต่การนำมาใช้จริงยังคงมีข้อจำกัดที่ต้องพิจารณา คือ ข้อมูลด้านการลดความเสี่ยงกระดูกหักส่วนใหญ่ยังคงเป็นเพียงการศึกษาเชิงระบาดวิทยาหรือเชิงสังเกตซึ่งบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ แต่ไม่อาจสรุปความเป็นเหตุเป็นผลได้ชัดเจนเท่ากับการศึกษาแบบ RCT อีกทั้งการประเมินผลลัพธ์จากค่า BMD มีข้อจำกัดที่ต้องติดตามผลอย่างยาวนาน ทำให้การศึกษาระยะสั้นมักไม่เห็นความเปลี่ยนแปลงของค่านี้ นอกจากนี้แม้การศึกษาแบบ RCT จะยืนยันได้ว่าวิตามินอีช่วยลดระดับสารบ่งชี้การสลายกระดูกได้อย่างรวดเร็ว แต่ยังคงต้องการการศึกษาติดตามผลในระยะยาวเพื่อยืนยันให้แน่ชัดว่า การลดลงของสารบ่งชี้การสลายกระดูกเหล่านี้จะนำไปสู่การเพิ่ม BMD และลดอุบัติการณ์กระดูกหักได้จริงในทางคลินิกหรือไม่ สรุปผลลัพธ์ทางคลินิกและข้อจำกัดของการใช้วิตามินอีในมนุษย์แสดงอยู่ในตารางที่ 3

บทบาทของเภสัชกรในทางคลินิก

วิตามินอีจัดเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีความปลอดภัยและประชาชนสามารถเข้าถึงได้ง่าย เภสัชกรในฐานะผู้เชี่ยวชาญด้านยาจึงมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการดูแลและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ต้องการใช้วิตามินอีเป็นทางเลือกเสริม (9) โดยบทบาทหลักครอบคลุมถึงประเด็นดังต่อไปนี้

1. การคัดเลือกรูปแบบและขนาดที่เหมาะสม: เภสัชกรควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับความแตกต่างของชนิด

(ไอโซฟอร์ม) ของวิตามินอี โดยให้ข้อมูลเชิงประจักษ์ว่ากลุ่ม tocotrienols มีแนวโน้มให้ผลลัพธ์ต่อกระดูกที่เหนือกว่ากลุ่ม tocopherols รวมถึงการแนะนำขนาดยาที่ปลอดภัยและเหมาะสมต่อวัน (9,12) เภสัชกรควรพิจารณาชีวประสิทธิผล (bioavailability) และแหล่งที่มาของวิตามินอีด้วย โดยต้องอธิบายถึงความแตกต่างระหว่างวิตามินอีธรรมชาติ (RRR- α -tocopherol) และรูปแบบสังเคราะห์ (all-racemic- α -tocopherol) โดยรูปแบบธรรมชาติมีค่าการดูดซึมและการนำไปใช้ในร่างกายสูงกว่ารูปแบบสังเคราะห์ประมาณ 1.36 ถึง 2 เท่า ซึ่งความแตกต่างนี้ส่งผลต่อระดับความเข้มข้นของวิตามินในพลาสมาและเนื้อเยื่อกระดูกอย่างมีนัยสำคัญ (22)

2. การเฝ้าระวังอันตรกิริยาระหว่างยา: แม้วิตามินอีจะมีความปลอดภัยโดยมีปริมาณสารอาหารที่แนะนำต่อวัน อยู่ที่ 15 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า 22.4 IU สำหรับรูปแบบธรรมชาติและ 33.3 IU สำหรับรูปแบบสังเคราะห์) อย่างไรก็ตาม การใช้วิตามินอีในขนาดสูง (มากกว่า 400 IU ต่อวัน) อาจส่งผลต่อการแข็งตัวของเลือด ดังนั้นเภสัชกรจึงต้องซักประวัติและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (เช่น warfarin) หรือยาต้านเกล็ดเลือด เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกผิดปกติ (4, 6)

3. การส่งเสริมความร่วมมือในการรักษา: เภสัชกรต้องเน้นย้ำให้ผู้ป่วยเข้าใจว่า วิตามินอีเป็นเพียงการรักษาเสริมซึ่งไม่สามารถใช้ทดแทนยาต้านการสลายกระดูกที่เป็นมาตรฐานหลักได้ นอกจากนี้ เภสัชกรยังมีบทบาทในการให้ความรู้เพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary

ตารางที่ 3. สรุปผลลัพธ์ทางคลินิกและข้อจำกัดของการใช้วิตามินอีในมนุษย์

ผลลัพธ์ทางคลินิก	แนวโน้มของผลการศึกษา	ข้อจำกัดและประเด็นที่ต้องศึกษาเพิ่มเติม
การลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก (4,19)	ภาวะพร่องวิตามินอีสัมพันธ์กับความเสี่ยงการเกิดกระดูกสะโพกหักและกระดูกตำแหน่งอื่นที่เพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุและผู้ที่มีสุขภาพไม่ดี	ข้อมูลส่วนใหญ่ยังจำกัดอยู่ในการศึกษาเชิงระบาดวิทยาหรือเชิงสังเกต จำเป็นต้องมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ขนาดใหญ่เพื่อยืนยันประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกหักโดยตรง
ความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) (20)	ระดับวิตามินอีในเลือดที่ต่ำ ร่วมกับภาวะเครียดออกซิเดชันที่สูง มีความเชื่อมโยงกับการสูญเสียมวลกระดูกทั้งบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกต้นขา	การเปลี่ยนแปลงของค่า BMD ต้องอาศัยระยะเวลาดูติดตามผลที่ยาวนาน การศึกษาระยะสั้นจึงมักไม่พบความแตกต่างที่ชัดเจนทางสถิติ ทำให้ประเมินประสิทธิภาพได้ยากในระยะเวลานาน
สารบ่งชี้การสลายกระดูก (12,21)	การเสริมวิตามินอีสามารถลดระดับสารบ่งชี้การสลายกระดูกในเลือดและปัสสาวะลงได้อย่างมีนัยสำคัญและตอบสนองได้รวดเร็ว	ต้องการการศึกษาติดตามผลทางคลินิกระยะยาวเพื่อยืนยันว่าการลดลงของสารบ่งชี้เหล่านี้ จะส่งผลให้ต่อเนืองไปสู่การเพิ่ม BMD และลดอัตราการเกิดกระดูกหักได้จริง

fracture prevention) ซึ่งเป็นเป้าหมายสำคัญของการดูแลทางคลินิกในปัจจุบัน การให้ความรู้ที่ถูกต้องจะช่วยป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยหยุดยาเอง ซึ่งจะส่งผลดีต่อผลลัพธ์การรักษาระยะยาว (5, 6, 23)

4. การพิจารณาความปลอดภัยและข้อควรระวัง: ปัจจุบันหลักฐานทางคลินิกเกี่ยวกับความปลอดภัยของการบริโภควิตามินอีเสริมยังคงมีข้อสรุปที่ไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษามีข้อแนะนำที่ควรระวังดังนี้

ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง: ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง: ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองเป็นพิษเนื่องจากวิตามินอีมีผลสองด้านที่แตกต่างกันตามชนิดของโรค โดยพบว่าการเสริมวิตามินอีช่วยลดความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) ลงร้อยละ 10 แต่ในทางกลับกัน เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองแตก (hemorrhagic stroke) สูงถึงร้อยละ 22 (24)

ความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก: การเสริมวิตามินอีในรูปแบบ all racemic- α -tocopheryl acetate ขนาด 400 IU ต่อวัน เพิ่มอุบัติการณ์มะเร็งต่อมลูกหมากในเพศชาย โดยพบเพิ่มขึ้น 1.6 ราย ต่อ 1,000 คนต่อปี ดังนั้นในผู้ป่วยเพศชายที่มีปัจจัยเสี่ยงควรปรึกษาแพทย์ก่อนเริ่มใช้ (25)

อัตราการเสียชีวิตโดยรวม: แม้ข้อมูลจะยังมีความขัดแย้งกันในการศึกษา แต่มีหลักฐานชี้ว่า การบริโภควิตามินอีในขนาดสูง (มากกว่า 400 IU ต่อวัน) อาจส่งผลเสียโดยการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) (26) ดังนั้นไม่แนะนำให้บุคคลทั่วไปที่มีสุขภาพดีบริโภควิตามินอีเสริมในขนาดสูงเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคมะเร็ง หากไม่มีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ที่ชัดเจน (26) เนื่องจากการพิจารณาเพียงผลลัพธ์ในภาพรวมอาจบดบังอุบัติการณ์ของความเสี่ยงเฉพาะโรคที่รุนแรงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง (24) และเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมลูกหมากในเพศชาย (25)

5. กลไกเชิงลบจากการได้รับขนาดสูง: การเสริม α -tocopherol ในขนาดที่สูงเกินไปอาจส่งผลเสียผ่าน 3 กลไกสำคัญ โดยเฉพาะการเกิด antagonistic effect ต่อวิตามินที่ละลายในไขมัน (27)

การรบกวนวงจรวิตามินเค: α -tocopherol ขนาดสูงจะเร่งกระบวนการขับวิตามินเคออกจากร่างกายและยับยั้งเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการเปลี่ยนรูปวิตามินเคให้อยู่ใน

สภาวะพร้อมใช้งาน (active form) ส่งผลให้กระบวนการ carboxylation ของ osteocalcin บกพร่อง ซึ่งเป็นโปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจนที่สำคัญในโครงสร้างพื้นฐานของกระดูก (bone matrix)

การขัดขวางวิตามินอีไอโซเมอร์ชนิดอื่น: α -tocopherol ขนาดสูงจะแย่งจับกับโปรตีนขนส่ง ทำให้วิตามินอีรูปแบบอื่นที่มีประโยชน์ต่อกระดูก (เช่น γ -tocopherol) เข้าสู่กระแสเลือดได้ลดลง

ภาวะส่งเสริมอนุมูลอิสระ (prooxidant effect): ในสภาวะที่เข้มข้นสูงเกินไป α -tocopherol อาจเปลี่ยนบทบาทเป็นสารช่วยเร่งอนุมูลอิสระ ก่อให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์กระดูกได้โดยตรง (27) อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบข้อมูลยืนยันแน่ชัดในมนุษย์ที่สรุปได้ว่า α -tocopherol มีบทบาทต่อกระดูกหากได้รับในปริมาณที่เหมาะสม แต่มีข้อมูลว่าส่งผลลบหากได้รับในขนาดที่สูงเกินไป ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า ผลเสียของ α -tocopherol ต่อกระดูกมักปรากฏชัดเจนเฉพาะในสัตว์ทดลองที่ได้รับวิตามินขนาดสูง (500–600 IU/kg) (27) อย่างไรก็ตาม การนำผลการศึกษาจากสัตว์ทดลองมาปรับใช้ในมนุษย์มีข้อจำกัดสำคัญด้านขนาดของวิตามินอีที่ใช้ โดยในหนูทดลองมักใช้ขนาดที่ใช้ในการรักษา (pharmacological dose) เช่น 60 mg/kg (18) เมื่อคำนวณตามหลักพื้นที่ผิวร่างกายเพื่อหาค่าปริมาณที่เทียบเท่าในมนุษย์ จะพบว่าเป็นปริมาณที่สูงกว่าการได้รับจากอาหารปกติหลายเท่าตัว และอาจสูงจนเกินขีดจำกัดความปลอดภัยสูงสุด ซึ่งในทางปฏิบัติมนุษย์ไม่สามารถรับประทานได้ถึงระดับนั้นได้จริง ความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในกระแสเลือดนี้เองที่เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผลลัพธ์ในมนุษย์ไม่แสดงผลชัดเจนเท่าในแบบจำลองสัตว์ (18, 28)

สรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า วิตามินอี โดยเฉพาะในกลุ่ม tocotrienols มีศักยภาพสูงในการเป็นทางเลือกเสริมเพื่อป้องกันและชะลอความรุนแรงของโรคกระดูกพรุน กลไกหลักเกิดจากการลดภาวะเครียดออกซิเดชัน การปรับสมดุลการทำงานของโปรตีน RANKL/OPG และการยับยั้ง mevalonate ซึ่งกลไกเหล่านี้ทำงานร่วมกันในการลดการทำงานของเซลล์สลายกระดูก และส่งเสริมเซลล์สร้างกระดูก (9,12) แม้ว่าหลักฐานในสัตว์ทดลองจะยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่

ชัดเจน แต่ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์เกี่ยวกับผลของวิตามินอีต่อการเพิ่ม BMD ที่ไม่ชัดเจน และต้องการการศึกษาแบบ RCT เพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม การเสริมวิตามินอีพบว่ามีส่วนช่วยลดระดับสารบ่งชี้การสลายกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญ (21) เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำที่ถูกต้อง คัดเลือกไอโซฟอร์มที่เหมาะสม และเฝ้าระวังความปลอดภัย เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้วิตามินอีเป็นทางเลือกเสริมร่วมกับการใช้ยาแผนปัจจุบันได้อย่างเกิดประโยชน์สูงสุด

เอกสารอ้างอิง

- Salari N, Darvishi N, Bartina Y, Larti M, Kiaei A, Hemmati M, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16: 669.
- Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. WHO Scientific Group Technical Report. Geneva: World Health Organization; 2007.
- Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017; 26: e12740.
- Guralp O. Effects of vitamin E on bone remodeling in perimenopausal women: Mini review. *Maturitas* 2014; 79: 476-80.
- Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016; 374: 254-62.
- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016; 31: 16-35.
- Skalny AV, Aschner M, Tsatsakis A, Rocha JBT, Santamaria A, Spandidos DA, et al. Role of vitamins beyond vitamin D3 in bone health and osteoporosis. *Int J Mol Med.* 2024; 53: 9.
- Marcucci G, Domazetovic V, Nediani C, Ruzzolini J, Favre C, Brandi ML. Oxidative stress and natural antioxidants in osteoporosis: Novel preventive and therapeutic approaches. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12: 373.
- Mohamed IN, Borhanuddin B, Shuid AN, Mohd Fozi NF. Vitamin E and bone structural changes: an evidence-based review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012: 250584.
- Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci.* 2006; 78: 2088-98.
- Deng L, Ding Y, Peng Y, Wu Y, Fan J, Li W, et al. γ -Tocotrienol protects against ovariectomy-induced bone loss via mevalonate pathway as HMG-CoA reductase inhibitor. *Bone* 2014; 67: 200-7.
- Wong SK, Mohamad NV, Ibrahim NI, Chin KY, Shuid AN, Ima-Nirwana S. The molecular mechanism of vitamin e as a bone-protecting agent: A review on current evidence. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 1453.
- Ha H, Lee JH, Kim HN, Lee ZH. α -Tocotrienol inhibits osteoclastic bone resorption by suppressing RANKL expression and osteoclast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 406: 546-51.
- Manolagas SC. Wnt signaling and osteoporosis. *Maturitas* 2014; 78: 233-7.
- Abd Manan N, Mohamed N, Shuid AN. Effects of low-dose versus high-dose gamma-tocotrienol on bone cells exposed to hydrogen peroxide-induced oxidative stress and apoptosis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012: 680834.
- Johnson SA, Feresin RG, Soung DY, Elam ML, Arjmandi BH. Vitamin E suppresses ex vivo osteoclastogenesis in ovariectomized rats. *Food Funct.* 2016; 7: 1628-1633.
- Shuid AN, Mehat MZ, Mohamed N, Muhammad N, Soelaiman IN. Vitamin E exhibits bone anabolic actions in normal male rats. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28: 149-156.
- Chin KY, Ima Nirwana S. The biological effects of tocotrienol on bone: a review on evidence from rodent models. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 2049-61.
- Zhuang R, Hou W, Zhang T, Wang T. Association between dietary vitamin E and osteoporosis in older

- adults in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1410581.
20. Ostman B, Michaelsson K, Helmersson J, Byberg L, Gedeberg R, Melhus H, et al. Oxidative stress and bone mineral density in elderly men: antioxidant activity of alpha-tocopherol. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 668-73.
 21. Vallibhakara SA, Nakpalat K, Sophonsritsuk A, Tantitham C, Vallibhakara O. Effect of vitamin E supplementation on bone turnover markers in postmenopausal osteopenic women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021; 13: 4226.
 22. Proleggente AR, Turner R, Majewicz J, Rimbach G, Minihane AM, Krämer K, et al. Noncompetitive plasma biokinetics of deuterium-labeled natural and synthetic alpha-tocopherol in healthy men with an apoE4 genotype. *J Nutr*. 2005; 135: 1063-9.
 23. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022; 33: 2049-102.
 24. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c5702.
 25. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549- 56.
 26. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 37-46.
 27. Chin KY, Ima-Nirwana S. The effects of α -tocopherol on bone: a double-edged sword? *Nutrients*. 2014; 6:1424-41.
 28. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008; 22: 659-61