

บทความพินิจวิชา

A Rational Approach in the Management of Osteoporosis

สมชาย พัฒนอาจกุล

แผนกต่อมไร้ท่อ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคกระดูกพรุนพบได้บ่อยในหญิงวัยหมดประจำเดือน¹ และพบมากขึ้นในผู้สูงอายุทั้งหญิงและชาย จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าจำนวนประชากรผู้สูงอายุในประเทศไทยเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ประชากรที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5.4 ในปี พ.ศ. 2540 เป็นร้อยละ 7.3 หรือ 4.6 ล้านคนในปี พ.ศ. 2548² ดังนั้นโรคกระดูกพรุนจึงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทย ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการค้นพบยาใหม่ๆ ในการรักษาโรคกระดูกพรุนออกมามากมาย มีการแข่งขันทางการตลาดสูงมากจนทำให้การประชุมวิชาการต่างๆ มุ่งเน้นแต่การโฆษณาเป็นหลัก ไม่ได้ให้ความสำคัญของการหาสาเหตุของโรคกระดูกพรุน การปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้หกล้ม การฟื้นฟูสมรรถภาพของผู้ป่วย รวมทั้งการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย องค์ประกอบเหล่านี้ล้วนมีความสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าการให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน

บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อให้ผู้อ่านเห็นความสำคัญของการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนแบบองค์รวม จะกล่าวถึงแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอย่างมีเหตุมีผล ทั้งนี้จะนำเสนอในลักษณะการตอบคำถามเพื่อกระตุ้นให้ผู้อ่านได้คิดตามไปด้วย โดยได้รวบรวมคำถามที่ซักถามแพทย์ประจำบ้าน หรือคำถามที่ได้รับการถามบ่อยๆ จากแพทย์ประจำบ้าน และผู้ป่วย ทั้งนี้ได้สอดแทรกความรู้ใหม่ๆ ในปัจจุบันไว้ด้วยเพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจง่าย และนำไปใช้ได้ในเวชปฏิบัติ

โรคกระดูกพรุนคืออะไร

โรคกระดูกพรุนหมายถึงโรคที่มีมวลของกระดูกลดลง และมีโครงสร้างของกระดูกผิดปกติ ทำให้กระดูกเปราะบาง และหักง่าย^{3,4}

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 7 เมษายน 2549 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 14 มิถุนายน 2549
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท.สมชาย พัฒนอาจกุล กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

โรคกระดูกพรุนเกิดจากอะไร

สาเหตุของโรคกระดูกพรุนอาจแบ่งได้ primary osteoporosis และ secondary osteoporosis

Primary osteoporosis หมายถึงโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม หรือการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติ ได้แก่ เชื้อชาติ ประวัติโรคกระดูกพรุนในครอบครัว อายุมากขึ้น และการหมดประจำเดือน

กระดูกประกอบด้วยหน่วยย่อยๆ เรียกว่า bone remodeling unit (BMU) ซึ่งมีขบวนการปรับเปลี่ยนโครงสร้างตลอดเวลา ประกอบด้วย 4 ระยะ ได้แก่ การสลายกระดูก (bone resorption) โดย osteoclast ใช้เวลาประมาณ 3 สัปดาห์ ติดตามด้วยระยะปรับเปลี่ยน (reversal phase) หลังจากนั้นจะมีการสร้างเสริมกระดูก (bone formation) โดย osteoblast ซึ่งใช้เวลานานประมาณ 3 เดือน ก่อนเข้าสู่ระยะพัก (resting stage) ในวัยเด็ก และวัยรุ่น bone formation จะมากกว่า bone resorption ทำให้มีการเสริมสร้างกระดูก และมีมวลกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จนถึงวัยหนุ่มสาว และเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยจนถึงจุดที่มีมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ในผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 30 ปี หลังจากนั้น bone resorption จะมากกว่า bone formation ทำให้มวลกระดูกลดลงอย่างช้าๆ ในวัยกลางคน และลดลงเรื่อยๆ เมื่อเข้าสู่วัยชรา ดังนั้นโรคกระดูกบาง และกระดูกพรุนจึงพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ

Secondary osteoporosis หมายถึงโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากโรค และการรักษา โรค หรือภาวะต่างๆ ที่ทำให้เกิด secondary osteoporosis^{4,5} ได้แก่

1. โรคทางต่อมไร้ท่อ ได้แก่ thyrotoxicosis primary hyperparathyroidism Cushing's syndrome hypogonadism hyperprolactinemia anorexia nervosa และ acromegaly
2. โรคต่างๆ ที่มีความผิดปกติของการดูดซึมแคลเซียมจาก

อาหาร ได้แก่ malabsorption syndrome partial gastrectomy cirrhosis alcoholism และ vitamin D deficiency

3. Rheumatological diseases และ collagen metabolism disorders ต่างๆ เช่น rheumatoid arthritis ankylosing spondylitis osteogenesis imperfecta homocystinuria Ehler-Danlos syndrome และ Marfan syndrome

4. ยาชนิดต่างๆ ที่เพิ่ม bone resorption ได้แก่ corticosteroids thyroxine loop diuretic Cytotoxic therapy และยากันชักบางชนิดเช่น phenytoin และ phenobarbita¹⁶ เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนมีอะไรบ้าง

ปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ได้แก่

ปัจจัยทางพันธุกรรม ผู้ที่มีประวัติโรคกระดูกพรุนในครอบครัว เช่น มารดา และ พี่น้อง จะมีโอกาสเป็นโรคกระดูกพรุน มากกว่าผู้ที่ไม่ประวัติครอบครัว^{7,8}

เพศหญิง ผู้หญิงเข้าสู่วัยรุ่น (puberty) เร็วกว่าผู้ชาย แต่มีระยะเวลาของช่วงวัยรุ่นสั้นกว่าผู้ชายทำให้เวลาในการเสริมสร้างมวลกระดูกสั้นกว่าผู้ชาย นอกจากนี้ผู้ชายมีฮอร์โมน androgen ซึ่งเพิ่ม cortical bone size โดยกระตุ้นทั้ง longitudinal growth และ radial growth ทำให้กระดูกในผู้ชายมีขนาดใหญ่กว่า และมี peak bone mass มากกว่าผู้หญิง^{9,10}

มีโครงร่างเล็ก และผอมบาง ผู้ที่มีภาวะทุพโภชนาการ (BMI ≥ 19) จะมี peak bone mass ต่ำ และเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน

การบริโภคแคลเซียมต่ำ ผู้ป่วยที่บริโภคอาหารที่มีแคลเซียมต่ำตั้งแต่วัยเด็ก และวัยรุ่นจะมี peak bone mass ต่ำกว่าผู้ที่บริโภคแคลเซียมอย่างเพียงพอ¹¹⁻¹³

การไม่ออกกำลังกาย การออกกำลังกายสม่ำเสมอช่วยกระตุ้น bone remodeling cycle ทำให้มีการเสริมสร้างมวลกระดูกเพิ่ม

ขึ้นบริเวณที่ออกกำลัง^{13,14} อย่างไรก็ตามถ้าออกกำลังกายหักโหมมากเกินไปในวัยเด็ก และวัยรุ่นกลับจะทำให้มี peak bone mass ต่ำ

ความผิดปกติทางฮอร์โมน และต่อมไร้ท่อ ผู้หญิงที่ late menarche มี irregular cycles (anovulatory) จะมี peak bone mass ต่ำ ผู้หญิงที่มี premature menopause ผู้ป่วยที่มีโรคทางต่อมไร้ท่อบางชนิดในวัยเด็ก และวัยรุ่นอาจมี peak bone mass ต่ำได้เช่นกัน¹⁵

Premature menopause ผู้ที่มีประจำเดือนหมดก่อนวัยอันควรจะมีระดับ estradiol ในเลือดลดลงอย่างรวดเร็วเป็นผลให้ osteoblast มีอายุขัยสั้นลง และ มีการเพิ่มจำนวน และกระตุ้นการทำงานของ osteoclast¹⁶⁻²⁰ ดังนั้น จึงมี bone resorption มากกว่า bone formation นอกจากนี้การขาด estrogen ยังลดการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้อีกด้วย ทั้งหมดนี้ทำให้มีมวลกระดูกลดลงอย่างรวดเร็วจนทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้

การสูบบุหรี่ และการดื่มสุราเป็นประจำ ทำให้มี bone resorption มากขึ้น และเกิดโรคกระดูกพรุนได้

จะวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนได้อย่างไร

การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนทำได้โดยการตรวจความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD)³ การรายงานผล BMD จะรายงานทั้งค่า T-score ซึ่งหมายถึงค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานของผู้ป่วย (standard deviation) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของประชากรช่วงอายุ 20-35 ปี เชื้อชาติเดียวกัน และเพศเดียวกัน และค่า Z-score ซึ่งหมายถึงค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานของผู้ป่วย (standard deviation) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของประชากรช่วงอายุเดียวกับผู้ป่วย มีเชื้อชาติ และเพศเดียวกัน การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนใช้ค่า T-score เป็นเกณฑ์ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 WHO definition of osteoporosis based on bone mass measurement at any site

Classification	T-Score
Normal	above -1
Osteopenia	- 1.0 to - 2.5
Osteoporosis	- 2.5 and below

ตารางที่ 2 วิธีการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก

วิธีการตรวจ	ตำแหน่งที่ตรวจ	Precision error	Radiation Dose (mrem)
Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)	spine, femur, radius	Spine 1-1.5% Femur 1.5-3%	5
Single energy X-ray absorptiometry (SPA)	Forearm, os calcis	1-2%	1
Single photon absorptiometry (SPA)	Radius, heel	1-3	10-20
Quantitative computerized tomography (QCT)	Spine, femur, radius	3%	100-1000
Quantitative ultrasound (QUS)	os calcis, patella	4%	0

การตรวจความหนาแน่นของกระดูกมีวิธีใดบ้าง และ วิธีใดที่ดีที่สุด

การตรวจความหนาแน่นของกระดูกมีหลายวิธีดังแสดงในตารางที่ 2^{21,22}

วิธีที่ดีเป็นมาตรฐาน หรือ gold standard สำหรับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนคือ Dual Energy X-ray absorptiometry (DEXA) เนื่องจากมีจุดเด่นหลายประการ ได้แก่ มีค่า precision error ต่ำที่สุดจึงมีความแม่นยำสูงที่สุด ใช้เวลาในการตรวจไม่นาน ผู้ป่วยได้รับรังสีระหว่างตรวจน้อยมาก นอกจากนี้ยังตรวจความหนาแน่นของกระดูกได้หลายตำแหน่งทั้ง axial bone และ peripheral bone ได้แก่ lumbar spine (L1-L4) AP view, lateral lumbar spine, Total body BMD, hip และ wrist (forearm)²¹⁻²⁴ อย่างไรก็ตามก็มีข้อจำกัดคือเครื่องตรวจมีราคาแพงมาก มีใช้เฉพาะในโรงเรียนแพทย์ และโรงพยาบาลบางแห่งเท่านั้น

Quantitative computerized tomography (Q-CT) มีค่า precision error สูง มีความแม่นยำต่ำ และผู้ป่วยจะได้รับปริมาณรังสีสูงกว่าวิธี DEXA มาก จึงไม่เหมาะสมในการนำมาวินิจฉัยและติดตามการรักษาโรคกระดูกพรุน^{23,24}

Quantitative ultrasound เป็นการตรวจวัด speed of sound และ broad band ultrasonic attenuation ของกระดูก มีค่า precision error สูง มีความแม่นยำต่ำจึงไม่เหมาะสมในการนำมาวินิจฉัย และ ติดตามการรักษาโรคกระดูกพรุน Quantitative ultrasound ไม่สามารถวัดค่า BMD ที่บริเวณ spine และ hip (proximal femur) ได้ จึงใช้ประเมินค่า BMD ได้เฉพาะ

บริเวณ ข้อมือ หรือ สันเท้า เท่านั้น อย่างไรก็ตามก็มีข้อดีคือเครื่องมีขนาดเล็ก พกพาสะดวก จึงอาจมีประโยชน์ในการตรวจคัดกรองเพื่อหาผู้ที่เสี่ยงต่อการเป็นโรคกระดูกพรุน ส่วนการวินิจฉัยที่แน่นอนควรใช้วิธี DEXA

การตรวจความหนาแน่นของกระดูกควรตรวจที่กระดูกส่วนใด

เมื่อแพทย์ส่งตรวจ BMD ทางแผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์จะตรวจให้ 2 ตำแหน่งคือที่ lumbar spine (L1-L4) และที่ hip แต่ถ้ามืดข้อจำกัดเครื่องงบประมาณอาจส่งตรวจเพียงตำแหน่งเดียวโดยเลือกตรวจที่ lumbar spine ในสตรีที่เพิ่งหมดประจำเดือนไม่นาน เนื่องจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนจะทำให้มีการสลาย trabecular bone หรือ cancellous bone มากกว่า cortical bone ดังนั้นกระดูกสันหลังซึ่งมี trabecular bone มากจะมีความหนาแน่นของกระดูกลดลงก่อนกระดูกสะโพกซึ่งมีทั้ง trabecular bone และ cortical bone ส่วนในผู้สูงอายุควรตรวจที่สะโพกเนื่องจากเป็นช่วงอายุที่มีกระดูกสะโพกหักได้บ่อย นอกจากนี้ในผู้สูงอายุพบ osteoarthritis ของ vertebral spine และพบ calcification ของ aorta ได้บ่อยซึ่งจะทำให้การวัดความหนาแน่นของกระดูกที่กระดูกสันหลังได้ค่าสูงกว่าความเป็นจริง ในกรณีนี้ที่สงสัย primary hyperparathyroidism ควรตรวจ BMD ที่ wrist ด้วยเนื่องจากจะพบความผิดปกติชัดเจนกว่าบริเวณอื่นๆ และอาจเป็นข้อบ่งชี้สำหรับ parathyroidectomy ในผู้ป่วย asymptomatic primary hyperparathyroidism²⁵⁻²⁷

การตรวจภาพรังสีของกระดูกช่วยในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนหรือไม่

การตรวจภาพรังสีไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนเนื่องจากไม่วิพพอ จะต้องมีการลดลงของมวลกระดูกอย่างน้อยร้อยละ 40^{28,29} จึงจะตรวจพบว่ามี osteopenia อย่างไรก็ตามการตรวจภาพรังสีช่วยในการวินิจฉัยภาวะกระดูกหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง vertebral fracture ซึ่งอาจไม่มีอาการชัดเจน และวินิจฉัยไม่ได้จากการตรวจ BMD

โรคกระดูกพรุนมีอาการ และอาการแสดงอย่างไร

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ และอาการแสดงผิดปกติ จะมีอาการ และอาการแสดงก็ต่อเมื่อมีกระดูกหัก และมีโรคแทรกซ้อนต่างๆ ตามมา ได้แก่อาการปวด ทูพพลภาพ พิการ คุณภาพชีวิตลดลง และอายุขัยสั้นลง ตำแหน่งของกระดูกหักพบได้ทุกที่ แต่ตำแหน่งที่พบบ่อย และมีความสำคัญทางคลินิกมี 3 แห่ง ได้แก่ hip fracture, vertebral fracture และ wrist (Colle's) fracture ซึ่งจะมีอาการ และอาการแสดงต่างๆ ตามมาดังนี้

อาการปวด เป็นปัญหาสำคัญสำหรับ vertebral fracture และ wrist fracture โดยปกติจะเกิดขึ้นในระยะหลังจากกระดูกหักใหม่ๆ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดเรื้อรังเนื่องจากมี post traumatic arthritis และ muscle spasm เนื่องจากมี kyphosis หรือ scoliosis

ทูพพลภาพ ได้แก่ หลังค่อม เตี้ยลง ในผู้ป่วยที่มี vertebral fractures นอกจากนี้ vertebral fractures ยังทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่ายเนื่องจากปริมาตรในช่องทรวงอกลดน้อยลง และมี abdominal protrusion เนื่องจาก thoracic cage เลื่อนตัวลงซึ่งเป็นผลจาก collapsed vertebral spine ผู้ป่วยหลายรายรู้สึกว้าววนขึ้น ทั้งๆ ที่น้ำหนักตัวไม่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการแน่นท้อง อิ่มง่าย บางรายมีอาการท้องผูก ผู้ป่วยที่มีหลังค่อมมากจะมีการทรงตัวไม่ดีและหกล้มง่าย มีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักสูง

พิการ (disability) และต้องพึ่งพาผู้เดิน มักพบในผู้ป่วยที่มี hip fracture เนื่องจาก hip fracture ทำให้เดินไม่ได้เหมือนปกติ ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถประกอบอาชีพได้ หรือต้องเปลี่ยนอาชีพให้เหมาะสมกับกายภาพของตนเอง

ใครบ้างที่ควรได้รับการส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูก

ข้อบ่งชี้ในการในการส่งตรวจ BMD^{4,22,30,31} ได้แก่

1. ผู้ป่วยหญิงก่อนวัยหมดประจำเดือน และ ผู้ป่วยชายทุกรายทุกรายที่มี hypogonadism
2. ผู้ป่วยทุกรายที่มีกระดูกหักโดยไม่มีแรงกระแทกรุนแรง (low trauma fracture)
3. ผู้ป่วยทุกรายที่มีปัญหา malabsorption หรือ inflammatory bowel disease
4. ผู้ป่วย primary hyperparathyroidism ทุกราย
5. ผู้ป่วยทุกรายที่กำลังจะได้รับการรักษาด้วย glucocorticoids ระยะยาว
6. ผู้ป่วยที่กำลังจะได้รับการรักษาด้วย organ transplantation
7. ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีกระดูกบางจากภาพถ่ายรังสี
8. ผู้หญิงอายุมากกว่า 65 ปีทุกราย

ในประเทศสหรัฐอเมริกา ผู้หญิงที่อายุมากกว่า 65 ปี ทุกคนสามารถขอตรวจ BMD ได้โดยบริษัทประกันสุขภาพจะจ่ายค่าตรวจให้ แต่ถ้าอายุ 50 ปี หรือเพิ่งหมดประจำเดือนใหม่ๆ จะต้องมีการจ่ายเลี้ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนอื่นๆ นอกเหนือจากเพศหญิง และ menopause อย่างน้อยอีก 1 ข้อจึงจะเบิกค่าตรวจจากบริษัทประกันสุขภาพได้

ในประเทศไทยยังไม่สามารถให้แนวทางที่แน่ชัดได้เนื่องจากเครื่อง DEXA ยังมีไม่แพร่หลาย และยาที่รักษาโรคกระดูกพรุนส่วนใหญ่มีราคาแพง ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ ดังนั้นในทางปฏิบัติให้ส่งตรวจ BMD เฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ มีความต้องการรับการรักษาโรคกระดูกพรุน และไม่มีปัญหาเรื่องค่ารักษาเท่านั้น

ผู้ที่สมควรส่งตรวจ BMD ได้แก่ เด็ก และ วัยรุ่น สตรีก่อนหมดประจำเดือน และ ผู้ชายอายุต่ำกว่า 65 ปีที่มีสุขภาพดีเนื่องจากไม่เข้ากลุ่มเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนในผู้ชายแตกต่างจากผู้หญิงหรือไม่ อย่างไร

โรคกระดูกพรุนในผู้ชายแตกต่างจากผู้หญิงดังนี้

1. ผู้ชายพบ primary osteoporosis น้อยกว่าผู้หญิงมาก เนื่องจากมี peak bone mass สูงกว่าผู้หญิง ไม่มีระยะหมดกระดูก

ซึ่งมีการลดลงของมวลกระดูกอย่างรวดเร็วเหมือนในผู้หญิง แต่มีการลดลงของมวลกระดูกตามอายุที่เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ผู้ชายยังมีอายุขัยสั้นกว่าผู้หญิง ดังนั้นโรคกระดูกพรุนในผู้ชายจึงพบน้อยกว่าผู้หญิงมาก และมักพบในวัยสูงอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป³²

2. พบ secondary osteoporosis บ่อยกว่า ร้อยละ 80 ของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงเป็น Primary osteoporosis มีเพียงร้อยละ 20 เท่านั้นที่เป็น secondary osteoporosis แตกต่างจากในผู้ชายซึ่งร้อยละ 40 ของโรคกระดูกพรุนเป็น secondary osteoporosis ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องค้นหาสาเหตุต่างๆ ของ secondary osteoporosis ก่อนที่จะสรุปว่าเป็น primary osteoporosis³³⁻³⁵ สาเหตุของโรคกระดูกพรุนที่พบบ่อยในเพศชายได้แก่ hypogonadism alcoholism และ multiple myeloma

3. ผู้ป่วยชายที่เป็นโรคกระดูกพรุน มักได้รับการวินิจฉัยและรักษาบ่อยกว่าผู้หญิง นอกจากนี้ถ้ามีกระดูกสะโพกหักแล้วจะมีอัตราเสียชีวิตมากกว่าผู้หญิง

เมื่อใดจึงควรจะทำ secondary cause ของโรคกระดูกพรุน

ควรคิดถึง secondary osteoporosis ในผู้ป่วยต่อไปนี้

1. มีอาการ และ อาการแสดงที่เป็นสาเหตุของ secondary osteoporosis ตามที่กล่าวมาแล้ว
2. โรคกระดูกพรุนที่เกิดในวัยหนุ่มสาว และโรคกระดูกพรุนในผู้ชาย
3. ผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูกพบว่า Z-score ต่ำกว่า -2 ซึ่งบ่งชี้ว่าค่าความหนาแน่นของกระดูกต่ำผิดปกติมากเมื่อเทียบกับเพศ และวัยเดียวกัน

ทำไมต้องรักษาโรคกระดูกพรุน

เหตุผลที่ต้องรักษาโรคกระดูกพรุนมี 3 ประการได้แก่

1. มวลกระดูกของผู้ป่วยยังคงลดลงต่อไปตามอายุที่เพิ่มขึ้น ทำให้กระดูกเปราะบางมากขึ้น และมีความเสี่ยงที่จะมีกระดูกหักได้ ผู้ป่วยที่มีกระดูกหักแล้วมีความเสี่ยงที่จะมีกระดูกหักใหม่เกิดขึ้นได้อีก
2. ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกหักแล้วมีอายุขัยสั้นลง และคุณภาพชีวิตลดลง พบว่าร้อยละ 20 ของผู้ที่มี hip fracture เสียชีวิตจากโรคแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดตามหลัง hip fracture

ภายใน 1 ปีแรกหลังจากที่กระดูกหัก^{36,37} สาเหตุของการเสียชีวิตมักเกิดจากโรคประจำตัวอื่นๆ ของผู้ป่วย 38-40 ร้อยละ 50 ของผู้ที่รอดชีวิตไม่สามารถกลับไปดำรงชีวิตได้เหมือนปกติ มีทุพพลภาพ และต้องพึ่งพาผู้อื่น³⁸⁻⁴⁴ ผู้ป่วย vertebral fracture มีอายุขัยลดลงเช่นกันเนื่องจาก โรคแทรกซ้อนหรือโรค ประจำตัวของผู้ป่วย แต่ไม่ลดลงมากในระยะ 1 ปีแรกเหมือน hip fracture⁴⁵ ส่วน Colle's fracture ไม่ทำให้อายุขัยสั้นลงแต่อย่างใด^{46,47} แต่มีผลต่อการทำงานด้วยมือโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีข้อที่หักเป็นข้อที่ถนัด ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลง สูญเสียความมั่นใจในตนเอง และมีอาการซึมเศร้า เนื่องจากต้องพึ่งพาผู้อื่น มีความลำบากในการทำกิจวัตรประจำวัน เช่น การปรุงอาหาร การจ่ายตลาด การขึ้นลงบันได การขึ้นลงจากรถยนต์ และไม่สามารถดำรงชีวิตอย่างอิสระได้เหมือนปกติ⁴⁸

3. ในปัจจุบันมียาที่ได้ผลดีมากในการยับยั้ง bone resorption และ เพิ่ม bone formation ซึ่งนอกจากจะลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักใหม่แล้ว ยังเพิ่มมวลกระดูกอีกด้วย

เมื่อพบผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนควรประเมินผู้ป่วยอย่างไร

การประเมินผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ประกอบด้วย

1. การซักประวัติ ได้แก่การซักประวัติเพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน อาการของโรคต่างๆ ที่อาจเป็นสาเหตุของ secondary osteoporosis และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีกระดูกสะโพกหักได้แก่ การทรงตัวไม่ดี และ หกล้มง่าย และประวัติการมีกระดูกหักในอดีต
2. การตรวจร่างกาย ได้แก่การวัดส่วนสูง การชั่งน้ำหนัก การสังเกตท่าเดิน และการทรงตัวของผู้ป่วย การตรวจโครงกระดูกทั่วไปรวมทั้งกระดูกสันหลังเพื่อตรวจหาว่ามีกระดูกหักหรือไม่ การพบว่ามีส่วนสูงลดลงจากเดิม มี kyphosis หรือ kyphoscoliosis บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมี vertebral fracture นอกจากนี้ควรตรวจว่ามีลักษณะ Cushingoid habitus หรือไม่ รวมทั้งการคลำต่อมไทรอยด์ และตรวจดูว่ามี thyrotoxicosis หรือไม่
3. การประเมินความรุนแรงของโรคกระดูกพรุน ได้แก่ การตรวจ BMD โดยยึดเกณฑ์การวินิจฉัยตามที่กล่าวมาแล้ว
4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการในกรณีที่ยังสงสัย secondary osteoporosis ควรส่งตรวจ serum calcium ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็น asymptomatic hypercalcemia อาจเกิด severe hypercalcemia ขึ้นภายหลังการให้แคลเซียม การตรวจ

นอกเหนือจากนี้ควรส่งตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยโรคใดโรคหนึ่งเป็นรายๆ ไป เช่น การตรวจ CBC, serum/urine protein electrophoresis และ urinary Bence-Jones protein ในกรณีที่มีสงสัย multiple myeloma การตรวจ thyroid function test ในกรณีที่มีสงสัย hyperthyroidism การตรวจ serum calcium, phosphate และ alkaline phosphatase ในผู้ป่วยที่สงสัย primary hyperparathyroidism หรือ osteomalacia เป็นต้น

Bone marker คืออะไร การตรวจ bone marker มีความจำเป็นหรือไม่

Bone markers หมายถึงโปรตีนชนิดต่างๆ ที่เป็นส่วนประกอบของ bone matrix เมื่อมี bone remodeling จะมีการเพิ่มขึ้นของโปรตีนชนิดต่างๆ ที่ bone matrix และทันออกมาในกระแสเลือด และบางส่วนถูกขับออกมาทางปัสสาวะ ทำให้สามารถตรวจระดับของโปรตีนเหล่านี้ได้จากเลือด และปัสสาวะ Bone markers แบ่งเป็น 2 กลุ่ม⁴⁹⁻⁵³ ได้แก่

Bone resorption markers ได้แก่ 24 hr urinary pyridinoline (pyr), deoxypyridinoline (Dpd) Serum and urine cross-linking telepeptides of type 1 collagen : N-terminal และ C-terminal

Bone formation markers ได้แก่ serum osteocalcin และ bone-specific alkaline phosphatase

การตรวจ biochemical markers มักใช้เฉพาะในการวิจัยเท่านั้น เนื่องจากมีค่าแตกต่างกันมากถึงร้อยละ 20-30 ในคนๆ เดียวกันเมื่อตรวจต่างวันกัน และความแม่นยำของการตรวจยังไม่ดีนัก ยังไม่มีการตรวจแพร่หลาย ดังนั้นจึงไม่ใช้ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ในทางคลินิกการตรวจ bone marker มีประโยชน์ใน 2 กรณี ได้แก่

1. การประเมินผลของการรักษาของ antiresorptive agents ซึ่งจะมีระดับ bone resorption markers ลดลงภายหลังการรักษา หรือมีระดับ bone formation markers เพิ่มขึ้นหลังจากให้ bone forming agent การประเมินโดยใช้ bone markers มีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนในเวลา 3 เดือน แตกต่างจาก BMD ซึ่งต้องใช้เวลา 1-2 ปี จึงจะเห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน

2. การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี bone resorption เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (fast bone losers) เพื่อประกอบการพิจารณาให้การรักษาด้วยยา

องค์ประกอบในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมีอะไรบ้าง

การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำรงชีวิตเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน การให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน การรักษาโรคแทรกซ้อนต่างๆ ของโรคกระดูกพรุน และการปรับสิ่งแวดล้อมเพื่อลดอันตรายจากการหกล้ม หรือเกิดอุบัติเหตุที่ทำให้กระดูกหัก

การปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำรงชีวิตเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนทำได้อย่างไร

การปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำรงชีวิตเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ทำได้ดังนี้

1. การบริโภคอาหารที่มีแคลเซียมสูง เช่น นม และผลิตภัณฑ์จากนม กุ้งฝอย ปลาตัวเล็ก ตัวน้อยที่รับประทานพร้อมกระดูก และ ผักใบเขียวชนิดต่างๆ เป็นต้น เลือกรับประทานอาหารที่อ่อนเค็ม และ ลดการบริโภคโปรตีนจากสัตว์โดยทดแทนด้วยโปรตีนจากพืช เช่น ถั่วชนิดต่างๆ และเต้าหู้ เป็นต้น^{54,55} การบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอเป็นหัวใจสำคัญของการรักษาโรคกระดูกพรุน เนื่องจากการให้การรักษาด้วยยาจะไม่ได้ผลถ้าผู้ป่วยขาดแคลเซียม และ vitamin D⁵⁶⁻⁵⁸ อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยแคลเซียมเพียงอย่างเดียวช่วยชะลอการลดลงของมวลกระดูกลงได้เท่านั้น ไม่สามารถเพิ่ม BMD ได้

2. การงดเว้นการบริโภคอาหาร หรือสารซึ่งเป็นผลเสียต่อกระดูก ได้แก่ การงดสูบบุหรี่ การงดดื่มสุรา หรือดื่มแต่พอประมาณ และ จำกัดการดื่มกาแฟไม่ให้เกิน 2-3 แก้วในแต่ละวัน หลีกเลี่ยงการใช้ยา sedatives, hypnotics, diuretics และ methyl dopa โดยไม่มีความจำเป็น เนื่องจากยาเหล่านี้ทำให้ปฏิกิริยาการป้องกันตนเอง เวลาหกล้ม (postural reflex) ซึ่งจะช่วยลดการออกกำลังกายให้สม่เสมอ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายโดยสม่เสมอ

3. การออกกำลังกายเพื่อช่วยเพิ่ม BMD การออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อส่วนที่ออกกำลัง ทำให้การเดินมั่นคงขึ้น และไม่หกล้มง่าย ชนิดของการออกกำลังกายควรเป็น weight bearing exercise^{59,60} แต่ไม่จำเป็นต้องหักโหม ตัวอย่างเช่น การเดินไปมา เดินขึ้นลงบันไดแทนการใช้ลิฟท์ การจอดรถให้ห่างจากตึกที่ทำงานเพื่อจะได้เดินมากขึ้น และการวิ่ง jogging ซึ่งจะช่วยเพิ่ม BMD และ เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อบริเวณสะโพก⁶¹ เป็นต้น

มีวิธีลดปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนอื่นๆหรือไม่ อย่างไร

การลดปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนอื่นๆได้แก่ การรักษา secondary osteoporosis และการปรับ หรือลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ทำให้หกล้มหรือเกิดอุบัติเหตุได้ง่าย

การรักษา secondary osteoporosis ผู้ป่วยที่ทราบสาเหตุของ osteoporosis ชัดเจน ควรให้การรักษาโรคที่เป็นสาเหตุเหล่านั้นด้วย เช่นการหยุดยา corticosteroids การทำ parathyroidectomy ในผู้ป่วย primary hyperparathyroidism เป็นต้น การรักษา secondary osteoporosis บางชนิดจะทำให้ BMD เพิ่มขึ้นและอาจกลับมาปกติได้

การปรับ หรือ ลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ทำให้หกล้มหรือเกิดอุบัติเหตุได้ง่ายได้แก่

- การเก็บของเข้าที่ให้เรียบร้อย
- เก็บกวาดเศษอาหาร ถูพลาสติค เศษลวดบนพื้นให้สะอาด ไม่ทิ้งของเกะกะ
- ทำความสะอาดพื้นทันทีเมื่อมีน้ำมันหกลงบนพื้น เพื่อป้องกันไม่ให้ลื่นล้ม
- ถูพรมบนพื้นควรยึดพรมให้เรียบและติดพื้น เพื่อป้องกันการเดินสะดุดล้ม
- ออกแบบพื้นบ้านและพื้นห้องน้ำไม่ให้ลื่น
- ติดตั้งราวช่วยการทรงตัวบริเวณใกล้ชักโครก หรืออ่างอาบน้ำ
- ติดตั้งหลอดไฟฟ้าบริเวณหัวเตียงและบริเวณทางเดินจากเตียงนอนไปห้องน้ำ เพื่อลดการเกิดอุบัติเหตุเวลาเดินเข้าห้องน้ำกลางดึก ติดตั้งหลอดไฟฟ้าบริเวณทางขึ้นลงบันได และทางเดินในบ้านซึ่งเปิดปิดได้สะดวก
- ควรสวมใส่รองเท้าส้นต่ำและมีการทรงตัวที่ดีเพื่อป้องกันการสะดุดล้ม
- ผู้ที่มีการทรงตัวไม่ดี เช่น เข่าไม่ดี หลังค่อม หรือเป็นอัมพาต ควรมีไม้เท้าช่วยการทรงตัวในเวลาเดิน

ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาในปัจจุบัน มียาอะไรบ้าง

ยารักษาโรคกระดูกพรุนแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ antiresorptive drugs, bone forming drug และ dual acting drug

Antiresorptive drugs ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสลายกระดูกเป็นสำคัญ แต่มีผลช่วยเพิ่มมวลกระดูกได้ถ้าได้รับยาเป็นเวลานาน ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ calcium และ vitamin D, bisphos-

phonates, raloxifene และ calcitonin

Bone forming drug ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม bone formation ได้แก่ parathyroid hormone

Dual acting drug ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม bone formation และลด bone resorption ในปัจจุบันมียาชนิดเดียวคือ strontium ranelate

แคลเซียม และ vitamin D มีความสำคัญในการรักษาโรคกระดูกพรุนอย่างไร

การบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอเป็นหัวใจสำคัญของการรักษาโรคกระดูกพรุน เนื่องจากการให้การรักษาด้วย antiresorptive drugs จะไม่ได้ผล ถ้าผู้ป่วยขาดแคลเซียม และ vitamin D^{62,63} การให้แคลเซียมเสริมในผู้สูงอายุที่บริโภคแคลเซียมน้อยช่วยชะลอการลดลงของมวลกระดูกและ ลดการเกิดกระดูกหักได้⁶⁴⁻⁶⁶ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยแคลเซียมเพียงอย่างเดียวไม่สามารถเพิ่ม BMD ได้

ความสำคัญของการให้ vitamin D มีการศึกษาผลของการให้ vitamin D เสริมในผู้ป่วยที่ขาด vitamin D ในสถานสงเคราะห์คนชราในประเทศฝรั่งเศสพบว่าลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่สะโพกได้ถึงร้อยละ 29^{67,68} อย่างไรก็ตามการศึกษาโดยการให้ vitamin D เสริมในผู้ป่วยที่มีก่อนหน้าสุขภาพดีไม่พบว่าลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักลง^{69,70} อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามี vitamin D deficiency เช่นผู้สูงอายุที่อยู่กับบ้านตลอดเวลา ควรให้รับประทาน vitamin D เสริม เนื่องจากการตรวจ serum 25(OH)D มีการตรวจเฉพาะการวิจัยในโรงเรียนแพทย์เท่านั้น ดังนั้นในทางปฏิบัติอาจให้ผู้ป่วยสูงอายุรับประทาน multivitamin วันละ 1-2 เม็ด ซึ่งจะได้ vitamin D 400-800 IU เพียงพอสำหรับการรักษา osteoporosis⁷¹⁻⁷⁴ ไม่ควรใช้ active form ของ vitamin D เช่น 1,α-(OH)D (one alphaR) และ 1,25(OH)₂D (Rocaltrol[®]) ในการรักษา osteoporosis เนื่องจากขนาดยาที่มีอยู่ในเม็ดยาสูงเกินไปทำให้เกิด vitamin D intoxication ได้ง่าย^{75,76} และยังมีราคาแพงอีกด้วย

ยา bisphosphonates ที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนมีอะไรบ้าง

Bisphosphonates ที่ได้รับการรับรองให้นำมาใช้รักษาโรคกระดูกพรุนได้แก่ alendronate, risedronate และ iban-

dronate ยา bisphosphonate มีโครงสร้างคล้ายกับ pyrophosphate ที่อยู่ในกระดูก จะจับกับ hydroxyapatite crystal ที่กระดูก และมีฤทธิ์ยับยั้งการสลายตัวของกระดูกโดยยับยั้งการทำงานของ osteoclast และ เกิด apoptosis ของ osteoclast^{77,78} การรับประทานทั้ง 3 ตัวนี้จะต้องรับประทานร่วมกับน้ำเปล่า 1 แก้ว (240 มล.) ก่อนอาหารเข้านอนอย่าง น้อย 1/2 ชม. ห้ามรับประทานยาพร้อมกับอาหารทุกชนิด เนื่องจากจะลดการดูดซึมของยาลงมาก ภายหลังจากรับประทานยาควรลุกนั่ง ไม่ควรนอนราบ หรือนอนตะแคงเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชม. เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด reflux esophagitis^{77,78} ทั้ง alendronate และ risedronate ลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักลงทั้งที่กระดูกสันหลัง และที่สะโพกดีกว่า antiresorptive drugs ตัวอื่น⁷⁹⁻⁸⁷ นอกจากนี้ยาทั้ง 2 ตัวนี้ยังได้ผลดีในการรักษา glucocorticoid-induced osteoporosis^{88,89} ทั้ง alendronate และ risedronate สามารถรับประทานยาเพียงสัปดาห์ละ 1 เม็ดได้โดยรับประทาน alendronate ขนาด 70 mg และ risedronate 35 mg สัปดาห์ละครั้ง⁹⁰⁻⁹² ประสิทธิภาพในการรักษาของยาทั้ง 2 ตัวไม่ต่างกัน Risedronate มีข้อดีกว่าคือทำให้เกิด reflux esophagitis น้อยกว่า alendronate^{93,94} แต่ alendronate เป็นยาที่นำมาใช้รักษา ก่อนจึงมีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของยามากกว่า^{95,96}

Ibandronate เป็นยา bisphosphonate ตัวใหม่ซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้ป้องกัน หรือรักษาโรคกระดูกพรุนมีวิธีบริหารยาได้หลายแบบ ได้แก่ การรับประทานขนาด 2.5 mg วันละครั้ง หรือรับประทานยาเม็ดขนาด 150 mg เพียงเดือนละครั้ง^{97,98} นอกจากนี้ยังเป็นยา bisphosphonate ชนิดเดียวในปัจจุบันที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนโดยการฉีดขนาด 3 mg ทุก 3 เดือน ซึ่งเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถอยู่ในท่านั่งได้เป็นเวลานานภายหลังจากรับประทานยา ยานี้มีประสิทธิภาพในการลด vertebral fracture ได้ดี แต่ไม่มีข้อมูลว่าลด non-vertebral fractures ยกเว้นในผู้ป่วยที่มี T-score น้อยกว่า -3⁹⁷

Bisphosphonates ทั้ง 3 ชนิดมีคุณสมบัติ และประสิทธิภาพแตกต่างกันอย่างไร

Bisphosphonates ทั้ง 3 ชนิดมีคุณสมบัติ และประสิทธิภาพแตกต่างกันดังสรุปไว้ในตารางที่ 3 และ 4

Raloxifene มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุน และมี

อาการไม่พึงประสงค์อย่างไร

Raloxifene (Celvista[®]) เป็นยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs) มีฤทธิ์จับกับ estrogen receptor และทำหน้าที่เป็น agonist ที่กระดูก แต่เป็น antagonist ที่เต้านม และ มดลูก จึงได้ผลในการยับยั้ง bone resorption แต่ไม่ทำให้เป็นมะเร็งเต้านม และ มะเร็งมดลูก^{99,100} ผลข้างเคียงที่สำคัญของยานี้ได้แก่ hot flushes และ อาการตะคริวที่ขา นอกจากนี้ยังเพิ่มอุบัติการณ์ของ thromboembolism เช่นเดียวกับ estrogen ยานี้ลด total cholesterol และ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ได้เช่นเดียวกับ estrogen แต่ไม่เพิ่ม high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)^{100,101} Raloxifene ลดอุบัติการณ์ของ vertebral fractures ผลการศึกษาจาก MORE study (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) ซึ่งศึกษาผลในการลดการเกิดกระดูกหักของ raloxifene ในหญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 7705 รายเป็นเวลา 3 ปี พบว่าสามารถลดการเกิด vertebral fractures ขึ้นใหม่ลงร้อยละ 30 ในผู้ที่เคยมี vertebral fractures และ ลดลงร้อยละ 50 ในผู้ที่ไม่เคยมี vertebral fractures¹⁰² อย่างไรก็ตามไม่ลด non-vertebral fractures และ hip fractures^{102,103} Raloxifene มีข้อดีประการหนึ่งคือลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมลงถึงร้อยละ 70^{104,105}

Calcitonin มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุน และมีอาการไม่พึงประสงค์อย่างไร Calcitonin เป็น peptide ซึ่งสร้างจาก thyroid C cells ลด bone resorption โดยยับยั้งการทำงานของ osteoclast การศึกษาผลของ calcitonin ในการรักษาโรคกระดูกพรุนมีเพียง PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) study¹⁰⁶ ซึ่งเปรียบเทียบผลของ nasal calcitonin ขนาด 100 IU/วัน 200 IU/วัน และ 400 IU/วัน กับยาหลอกในการรักษา postmenopausal osteoporosis พบว่า nasal calcitonin ขนาด 200 IU/วัน ได้ผลดีในการลด vertebral fractures ลงร้อยละ 33 แต่ขนาด 100 IU/วัน และ 400 IU/วัน ไม่ได้ผล Calcitonin ไม่ได้ผลในการลด non-vertebral fractures และ hip fracture^{107,108} PROOF study มีปัญหาเรื่องความน่าเชื่อถือเนื่องจากมี dropout rate ของผู้ที่เข้าร่วมการศึกษามากถึงร้อยละ 59 นอกจากนี้ยังไม่ใช่ double blinded study จึงอาจเป็นสาเหตุที่ผลการศึกษาดูออกมาแปลกๆ กล่าวคือ ขนาด 200 IU/วัน ได้ผล แต่ขนาด 400 IU/วัน ไม่ได้

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบคุณสมบัติของยา Alendronate, Ibandronate, and Risedronate

Agent	Alendronate	Ibandronate	Risedronate
Available Products	Fosamax 5-mg, 10-mg, 35-mg, 40-mg, and 70-mg tablets Fosamax Plus D: 70 mg alendronate and 2,800 IU vitamin D ₃	Boniva 2.5-mg and 150-mg tablets	Actonel 5-mg, 30-mg, and 35-mg tablets Actonel With Calcium supplied in 28-day blister pack containing four 35-mg Actonel tablets and 24 1,250-mg calcium carbonate (500 mg of elemental calcium) tablets
Pharmacokinetics	Bioavailability: 0.64% for doses ranging from 5 to 70 mg when administered after an overnight fast and 2 hrs before a standard breakfast. Bioavailability decreased ~40% when administered 0.5 to 1 hr before eating vs. 2 hrs before eating Distribution: Protein binding ~78% Metabolism: Not metabolized Elimination: Renally cleared; plasma concentrations fall by more than 95% within 6 hrs; the terminal half-life in bone is estimated to exceed 10 yrs	Bioavailability: 0.6% for dose of 2.5 mg when administered after an overnight fast and at least 1 hr before a meal. Bioavailability decreased ~90% when administered with food Distribution: Protein binding has been observed to range from 85.7% to 99.5% Metabolism: Not metabolized Elimination: Renally cleared with ~50% to 60% of the absorbed dose excreted in the urine; the terminal half-life (in plasma) for the 150-mg tablet ranges from 37 to 157 hrs	Bioavailability: 0.63% for dosing of the 35-mg tablet when administered after an overnight fast. Bioavailability is decreased by 55% when administered 0.5 hrs before breakfast vs. when no food is eaten for 4 hrs following a dose Distribution: Protein binding ~24%; about 60% of the dose is distributed to the bone Metabolism: Not metabolized Elimination: Half of the absorbed dose excreted in the urine within 24 hrs; once absorbed, initial serum half-life of 1.5 hrs and terminal half-life in serum of 480 hrs
Pharmacodynamics in Postmeno-pausal Women	Markers of bone turnover significantly reduced within 30 days, maximally reduced (nadir of 50% to 70% below baseline, varied by marker) within 3 to 6 months of treatment and remained stable with continued treatment. Changes in markers of turnover returned towards baseline values as early as 3 weeks following therapy discontinuation	Markers of bone turnover significantly reduced within 30 days, maximally reduced (nadir of 64% below baseline) within 6 months of treatment and remained stable with continued treatment for 3 yrs	Markers of bone turnover significantly reduced within 14 days, maximally reduced (nadir of 40% below baseline) within 6 months of treatment and remained stable with continued treatment for 3 yrs

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุน

Agent	Clinical Trials	Vertebral Fracture Efficacy	Nonvertebral Fracture Efficacy
Alendronate	Fracture Intervention Trial (FIT)- in Women with Osteoporosis ⁷⁹	48% reduction in risk for radiographically diagnosed vertebral fracture 45% reduction in risk for clinical vertebral fracture 30% reduction in risk for all clinical fractures	53% reduction in risk for hip fracture
	Fracture Intervention Trial (FIT) - Women with low BMD and without prior fracture ⁸⁰	36% reduction in risk for clinical fractures in patients with T-score < -2.5 44% reduction in risk for developing new vertebral fracture	56% reduction in risk for hip fracture in women with baseline femoral neck T-score of \leq -2.5.
Ibandronate	Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE) ⁹⁷	62% reduction in risk for new morphometric vertebral fractures with 2.5-mg dose vs. placebo 50% reduction in risk for new morphometric vertebral fractures with 20-mg intermittent dosing vs. placebo 49% and 48% reduction in risk for clinical vertebral fractures for 2.5-mg daily and 20-mg intermittent dosing, respectively, vs. placebo	69% reduction in risk for nonvertebral fracture in women with baseline femoral neck T-score of < -3.0 with 2.5-mg daily dosing (finding for 20-mg intermittent dosing not significant)
	Monthly Oral Ibandronate In Ladies (MOBILE) Trial ⁹⁸	None. The primary end point was change in BMD at the lumbar spine region after 1 yr of treatment. The secondary end point was change in BMD at both the lumbar spine region and the proximal femur at 2 yrs	
Risedronate	The Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group ⁸⁴ North America	41% reduction in risk for new vertebral fractures with 5-mg dose vs. placebo	39% reduction in risk for nonvertebral fracture with 5-mg dose vs. placebo over 3 yrs
	The Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group ⁸⁷ Multi-National	49% reduction in risk for new vertebral fractures vs. placebo over 3 yrs 61% reduction in risk for new vertebral fractures with 5-mg dose following the first year of treatment	Nonvertebral fractures not significantly reduced.
	Hip Intervention Program (HIP) Study Group ⁸⁵	Vertebral fracture risk not evaluated	40% reduction in risk for hip fracture with 2.5-mg and 5-mg doses vs. placebo over 3 yrs. 60% reduction in risk for hip fracture with 2.5-mg and 5-mg doses vs. placebo if patient had at least 1 vertebral fracture at baseline. When the doses were evaluated separately, the 2.5-mg dose resulted in a 50% reduction in hip fracture. The 5-mg dose did not result in a significant reduction in hip fracture risk.

ผล ดังนั้นจึงไม่ควรเลือกใช้เป็นยาตัวแรกเนื่องจากผลการรักษาไม่ดีเมื่อเทียบกับยาอื่น และยังมีราคาแพงอีกด้วย อาการข้างเคียงสำหรับชนิดฉีดคือ คลื่นไส้ อาเจียน (พบประมาณร้อยละ 10) อาจมีอาการ flushing และชาบริเวณมือ การรักษาด้วยยาชนิดพ่นไม่พบอาการดังกล่าวแต่อาจมีอาการระคายเคืองต่อเยื่อจมูก มีน้ำมูกไหล และอาการคัดจมูกได้

Parathyroid hormone มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุนอย่างไร

Parathyroid hormone (PTH) ที่นำมาใช้ในทางคลินิกมี 2 ชนิด ได้แก่ PTH (1-34) ซึ่งเรียกว่า teriparatide และ PTH (1-84) ยาที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนชนิดเดียวคือ teriparatide ส่วน PTH (1-84) ยังอยู่ระหว่างการศึกษผลในการลด fractures PTH เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มมวลกระดูกสูงสุด ได้ผลดีมากในการลด vertebral fractures แต่ยังไม่เชื่อข้อมูลสำหรับ hip fracture¹⁰⁹⁻¹¹³ เนื่องจากเป็นยาใหม่มีระยะเวลาซึ่งนำมาใช้รักษาไม่นานพอที่จะประเมินผลเกี่ยวกับ hip fracture ไม่ควรใช้นานเกิน 2 ปี เนื่องจากยังต้องติดตามผลการรักษาระยะยาวเพื่อให้แน่ใจเรื่องความปลอดภัยของยา

ก่อนเริ่มการรักษาด้วย parathyroid hormone ควรส่งตรวจหาห้องปฏิบัติการอะไรบ้าง

ควรส่งตรวจระดับ serum calcium, albumin, creatinine, uric acid, parathyroid hormone และควรตรวจระดับ serum 25(OH)D ถ้าสามารถตรวจได้

Parathyroid hormone มีข้อบ่งชี้ในการใช้ และข้อห้ามใช้อย่างไร

ข้อบ่งชี้ในการใช้ parathyroid hormone เพื่อรักษาโรคกระดูกพรุน¹⁰⁷ ได้แก่

1. ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่มี prevalent vertebral fractures (มีอาการปวดหลังร่วมกับตรวจพบว่ามี vertebral fractures) และมีความหนาแน่นของกระดูกต่ำ (T-score \leq -2.5)
2. Severe osteoporosis ได้แก่ มี fragility fractures มากกว่า 1 แห่ง และมีความหนาแน่นของกระดูกต่ำ (T-score \leq -2.5)
3. มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำมาก (T-score \leq -3.5) และยังคงมีกระดูกหักเกิดขึ้นใหม่แม้ว่าจะได้รับ bisphosphonates

มาไม่ต่ำกว่า 2 ปี¹⁰⁷

4. เป็น second-line therapy สำหรับเป็นโรคกระดูกพรุนในเพศชายที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และมี severe osteoporosis หรือ corticosteroid-induced osteoporosis ร่วมกับมี prevalent fractures

ข้อห้ามในการใช้ parathyroid hormone¹⁰⁷ ได้แก่

- เด็ก และวัยรุ่น
- ผู้ป่วยที่มี ระดับ PTH ในเลือดสูง ไม่ว่าจะ เป็น primary, secondary หรือ tertiary hyperparathyroidism
- ผู้ป่วย Paget's disease และผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณกระดูก
- ผู้ป่วยที่มี vitamin D deficiency
- ผู้ป่วยโรค Gout

Strontium ranelate มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุนอย่างไร

Strontium ranelate มีฤทธิ์ลด bone resorption¹¹⁴ กระตุ้น bone formation¹¹⁵ ผลการศึกษาในผู้ป่วย postmenopausal osteoporosis พบว่าการรับประทานยาติดต่อกันเป็นเวลา 3 ปี เพิ่ม bone mineral density ที่กระดูกสันหลัง และสะโพกเท่ากับร้อยละ 14.4 และ 8.3 ตามลำดับ และลดอุบัติการณ์ของ vertebral fractures ลงร้อยละ 41 ในผู้ที่ไม่มี vertebral fracture อยู่เดิม และลดลงร้อยละ 45 ในผู้ที่ไม่มี vertebral fracture^{116,117} Strontium ranelate ลดอุบัติการณ์ของ hip fractures ลงมากถึงร้อยละ 36 ในผู้ป่วย postmenopausal osteoporosis ที่มีอายุ \geq 74 ปี และมี BMD ที่ femoral neck น้อยกว่า -3¹¹⁸ นอกจากนี้ยังลดทั้ง vertebral fractures และ nonvertebral fractures ในผู้ป่วย postmenopausal osteoporosis ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี¹¹⁹

งบออกข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนชนิดต่างๆ

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาชนิดต่างๆ สรุปได้ดังตารางที่ 5

การรักษาโรคแทรกซ้อนต่างๆ ของโรคกระดูกพรุนทำได้อย่างไร

การรักษาโรคแทรกซ้อนของโรคกระดูกพรุน ประกอบด้วย การบรรเทาอาการปวดในผู้ที่มีกระดูกหัก ได้แก่ การให้ยาแก้ปวด เช่น acetaminophen, non steroidal anti-inflammatory

ตารางที่ 5 ยาที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน

ยา	ขนาดที่ใช้	ข้อบ่งชี้
Alendronate (Fosamax ^R)	10 mg วันละครั้ง หรือ 70 mg สัปดาห์ละครั้ง	ใช้รักษา postmenopausal osteoporosis
	5 mg วันละครั้ง หรือ 35 mg สัปดาห์ละครั้ง	ใช้ป้องกัน postmenopausal osteoporosis
	5 หรือ 10 mg วันละครั้ง	ใช้รักษา glucocorticoid-induced osteoporosis
Risedronate (Actonel ^R)	5 mg วันละครั้ง หรือ 35 mg สัปดาห์ละครั้ง	ใช้รักษา และป้องกัน postmenopausal osteoporosis
	5 mg วันละครั้ง	ใช้รักษา และ ป้องกัน glucocorticoid-induced osteoporosis
Ibandronate (Bonviva ^R)	2.5 mg วันละครั้ง หรือ 150 mg เดือนละครั้ง	ใช้รักษา และป้องกัน postmenopausal osteoporosis
	2.5 mg วันละครั้ง หรือ 150 mg เดือนละครั้ง หรือ 3 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ในเวลา 15-30 วินาที) ทุก 3 เดือน	ใช้รักษา postmenopausal osteoporosis
Raloxifene (Celvista ^R)	60 mg วันละครั้ง	ใช้รักษา และป้องกัน postmenopausal osteoporosis
Strontium ranelate (Protaxos ^R)	1 ซอง (2 gm) ละลายในน้ำเปล่า 1 แก้ว รับประทานก่อนนอนวันละครั้ง	ใช้รักษา postmenopausal osteoporosis
Calcitonin (Miacalcic ^R)	200 IU พ่นทางจมูกวันละครั้ง	ใช้รักษา postmenopausal osteoporosis
Teriparatide (Forteo ^R)	20 µg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง	ใช้รักษา severe osteoporosis

drug, muscle relaxant, tricyclic antidepressant¹²⁰ อาการปวดมักจะทุเลาลง และหายไปภายในเวลา 3-6 เดือน¹²¹ ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดมาก การให้การรักษาดูด้วย Calcitonin ในระยะ 2-3 เดือนอาจช่วยลดอาการปวดลงได้โดย calcitonin กระตุ้นให้มีการหลั่ง endorphin¹²² นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ calcitonin โดยวิธีพ่นจมูกลดอาการปวดได้ดีกว่าวิธีฉีด¹²²⁻¹²⁴

การรักษาทาง Orthopedic ได้แก่การใช้เข็มหมุดและแผ่นโลหะยึดกระดูก (internal fixation) การใส่เฝือก (casting) ในกรณีที่มี fracture การผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก (arthroplasty)¹²⁵⁻¹²⁷

และการใส่เฝือกเกาะ (bracing) เพื่อพยุงกระดูกสันหลัง การใส่เฝือกนิยมใช้กรณีที่กระดูกข้อมือหัก การทำ internal fixation และ arthroplasty นิยมใช้ในกรณีกระดูกสะโพกหัก การใส่เฝือกเกาะใช้ในกรณีที่มีกระดูกสันหลังหักเพื่อช่วยป้องกันการก้มโค้งของกระดูกสันหลัง และลดแรงกระแทกต่อกระดูกสันหลัง ควรเลือกใช้ชนิดที่มีน้ำหนักเบา ไม่ควรใช้ติดต่อกันนานเกิน 3 เดือนเนื่องจากอาจทำให้มีแผลกดทับที่ผิวหนัง และกล้ามเนื้อหลังลีบลงเนื่องจากไม่ได้ใช้งาน นอกจากนี้ยังอาจทำให้ช่องทรวงอกขยายตัวได้ไม่เต็มที่อีกด้วย ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการคิดค้นวิธีการ

รักษา vertebral compression โดยการผ่าตัดแบบ minimal invasive technique ได้แก่การทำ percutaneous vertebroplasty และ kyphoplasty

Percutaneous vertebroplasty ใช้เข็มที่ใส่ทำ bone marrow biopsy แขนงเข้าไปในกระดูกสันหลังที่มีการยุบตัว (collapsed vertebra) โดยใช้ fluoroscopy หรือ computed tomography ช่วยระหว่างการแทงเข็มแล้วฉีดสาร methylmethacrylate cement เข้าไปในกระดูกสันหลังที่หัก และยุบตัว วิธีนี้ได้ผลดีในการลดการปวดของผู้ป่วยที่มี vertebral fracture ถึงร้อยละ 90-100 อย่างไรก็ตามไม่ช่วยในการแก้ไขอาการหลังค่อม¹²⁸⁻¹³⁰ อย่างไรก็ตามพบปัญหาการรั่วของ cement ได้มากถึงร้อยละ 50-67 ซึ่งทำให้เกิด neurologic deficit อาการปวดรุนแรงบริเวณ psoas muscle และอาจเกิด pulmonary embolism ได้ถ้า cement รั่วเข้าไปใน inferior vena cava¹³¹⁻¹³³ ดังนั้นการรักษาด้วยวิธีนี้จึงควรใช้ในกรณีที่มีอาการปวดหลังรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเท่านั้น¹³⁴

Kyphoplasty เป็นวิธีใหม่ซึ่งเริ่มนำมาใช้ในปี ค.ศ. 1998 สำหรับรักษา compression fracture ในโรคกระดูกพรุน การรักษาประกอบด้วยการสอดกระดูกขึ้นเล็กๆ (inflatable bone tamp) เข้าไปในกระดูกสันหลังที่หัก เพื่อช่วยพยุงให้กระดูกที่ยุบตัวขยายออก หลังจากนั้นใส่ methylmethacrylate cement เข้าไปในเนื้อกระดูกสันหลังเพื่อให้กระดูกมีความอยู่ตัวเปรียบได้กับการใส่เปลือกภายในกระดูกสันหลัง วิธีนี้ลดอาการปวดหลังได้ดีเช่นเดียวกับ percutaneous vertebroplasty^{135,136} แต่มีข้อดีกว่าคือทำให้ vertebral height เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 50 ช่วยป้องกัน หรือลดอาการหลังค่อมในกรณีที่เกิด compression fracture ไม่นาน แต่ไม่ช่วยเพิ่ม vertebral height ถ้ามี compression fracture มาเป็นเวลานาน นอกจากนี้ยังมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าวิธี percutaneous vertebroplasty มากเนื่องจาก การฉีดสาร methylmethacrylate ในวิธีนี้ใช้ความดันต่ำจึงไม่ค่อยพบปัญหาการรั่วของ cement^{135,136} ดังนั้นการรักษาด้วยวิธี Kyphoplasty จึงได้ผลดีกว่าวิธี percutaneous vertebroplasty

การป้องกันการหกล้ม ได้แก่ การหลีกเลี่ยงการใช้ยาบางอย่างที่ทำให้หกล้มง่ายขึ้นได้แก่ ยาในกลุ่ม sedatives, hypnotics และยาที่ทำให้มี postural hypotension^{137,138} และการกำจัดหรือลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่ทำให้หกล้ม และ เกิดอุบัติเหตุง่าย¹³⁹⁻¹⁴⁰

การฝึกการทรงตัว (Postural training) และหัดเดินในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก และการทำกายภาพบำบัดหลังจากที่มีกระดูกหัก เพื่อช่วยให้มีการทรงตัวที่ดี เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และ ลดอาการปวดในผู้ป่วยที่มี collapsed vertebral fractures และมีอาการหลังค่อม¹⁴¹

คนไทยควรบริโภคแคลเซียมวันละเท่าใด

ปริมาณแคลเซียมที่ควรได้ในแต่ละวันตามคำแนะนำของประเทศสหรัฐอเมริกา และ ประเทศในทวีปยุโรปบางประเทศ เท่ากับ 1000 mg สำหรับสตรีที่ยังไม่หมดระดูหรือได้รับ estrogen ร่วมกับ และผู้ชายที่อายุไม่เกิน 65 ปี สำหรับสตรีที่หมดระดูแล้ว และไม่ได้รับ estrogen รวมทั้งผู้ชายที่อายุมากกว่า 65 ปี ควรได้รับแคลเซียมวันละ 1500 mg¹⁴² ในประเทศไทยยังไม่มี การศึกษาดังกล่าว ความต้องการแคลเซียมในคนไทยอาจไม่มากเท่าชาวตะวันตก เนื่องจากคนไทยบริโภคโปรตีนและเกลือแร่ น้อยกว่าชาวตะวันตก ทำให้มีการสูญเสียแคลเซียมทางปัสสาวะน้อยกว่าชาวตะวันตก ดังนั้นปริมาณแคลเซียมที่ควรบริโภคควรอยู่ระหว่าง 800-1,200 mg/วัน¹⁴³ คนไทยส่วนใหญ่บริโภคแคลเซียมจากอาหารไม่เพียงพอ จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยบริโภคอาหารที่มีแคลเซียมสูง ถ้ายังได้ปริมาณแคลเซียมไม่เพียงพอจึงให้ยาแคลเซียมเสริม

ยาแคลเซียมชนิดใดดีที่สุด

ยาชนิดที่ดีที่สุดคือยาที่มีปริมาณธาตุแคลเซียมต่อเม็ดสูงสุด ทำให้รับประทานวันละไม่กี่เม็ด มีราคาถูก ยาที่นิยมใช้มากที่สุดคือ Calcium carbonate เนื่องจากมี elemental calcium สูงสุด ผู้สูงอายุบางรายมีปัญหา achlorhydria ทำให้การดูดซึมของยา calcium carbonate ไม่ดี ในกรณีนี้อาจเลือกใช้ยา Calcium citrate แทน¹⁴⁴ หรือให้รับประทานยา calcium carbonate พร้อมอาหารจะช่วยให้การดูดซึมของยาดีขึ้น¹⁴⁵

ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนควรได้รับวิตามินดีหรือไม่

มักมีความเชื่อกันว่าคนไทยไม่มีปัญหาการขาด vitamin D เนื่องจากเป็นประเทศที่อยู่ในเขตร้อน ประชากรได้รับแสงแดดเพียงพอ และร่างกายสามารถสังเคราะห์ vitamin D ได้เองที่ผิวหนัง จึงไม่จำเป็นต้องให้รับประทาน vitamin D เสริม อย่างไรก็ตามจากการศึกษาระดับ serum 25(OH)D ในหญิงวัยทองที่มา

รับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ของ สุกรี และ ศุภศิลาภรณ์ สุนทรภา พบความชุกของภาวะ vitamin deficiency สูงถึงร้อยละ 60.2¹⁴⁶ โดยหญิงสูงอายุที่อยู่ในเขตเมืองมีความเสี่ยงของ vitamin deficiency มากกว่าหญิงในเขตชนบทถึง 4 เท่า¹⁴⁷

เนื่องจากการตรวจระดับ serum 25(OH)D มีเฉพาะในโรงเรียนแพทย์บางแห่งเท่านั้น และตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการวิจัยเท่านั้น ดังนั้นในผู้ป่วยที่สงสัยว่าอาจมี vitamin D deficiency เช่นผู้สูงอายุที่อยู่กับบ้าน หรือสถานพักฟื้นคนชราตลอดเวลา และผู้ที่มี malabsorption ควรให้รับประทาน vitamin D เสริมโดยให้ multivitamin วันละ 1-2 เม็ด ซึ่งจะได้ vitamin D 400-800 IU เพียงพอสำหรับการรักษา osteoporosis ไม่ควรใช้ active form ของ vitamin D เช่น 1,α-(OH)D (one alpha^R) และ 1,25(OH)₂D (Rocaltrol^R) เนื่องจากขนาดยาที่มีอยู่ในเม็ดยาสูงเกินไปทำให้เกิด vitamin D intoxication ได้ง่าย และยังมีราคาแพงมากอีกด้วย

Hormone replacement therapy (HRT) มีที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนหรือไม่

ในระยะ 6-10 ปีก่อนเมื่อก้าวถึงยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนใน postmenopausal osteoporosis HRT จะเป็ดยากลุ่มแรกที่จะเลือกใช้เนื่องจากมีข้อมูลทางระบาดวิทยาที่แสดงว่าผู้ใช้ HRT อย่างต่อเนื่องมีอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่กระดูกสันหลังลดลงร้อยละ 50 และอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่สะโพกลดลงร้อยละ 30¹⁴⁸⁻¹⁵¹ อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับ HRT ที่มีอยู่ส่วนใหญ่ล้วนแต่เป็น observational studies ทั้งสิ้นซึ่งอาจมีปัญหา selection bias หรือ subject bias กลุ่มที่ใช้ HRT อยู่เป็นประจำมีระดับการศึกษา สถานะความเป็นอยู่ และ ความเอาใจใส่เรื่องสุขภาพดีกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ยา จึงทำให้ผลต่างๆ ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ยา

ในปี ค.ศ. 2002 มีการตีพิมพ์ผลการศึกษานิต prospective study และ randomized control ขนาดใหญ่ โดยติดตามผลระยะยาวของ HRT ต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก และอุบัติการณ์ของกระดูกหักภายหลังการรักษาได้แก่ The Women Health Initiative (WHI)¹⁵² ซึ่งศึกษาผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มี coronary heart disease (primary prevention) จำนวน 27,000 ราย เปรียบเทียบผลของ placebo กับ HRT (ใช้ con-

jugated equine estrogen ร่วมกับ medroxy progesterone acetate) หรือ ERT โดยติดตามผู้ป่วยไปนาน 9 ปี คณะผู้วิจัยได้ยุติการศึกษาในกลุ่มที่ได้ HRT หลังจากติดตามผู้ป่วยไปนาน 5.2 ปี เนื่องจากพบวากลุ่มที่ได้ HRT มี hazard ratio ของโรคต่างๆ เพิ่มขึ้นดังนี้ coronary heart disease (CHD) 1.29 (1.02-1.63), breast cancer 1.26 (1.00-1.59), stroke 1.41 (1.07-1.85), pulmonary embolism (PE) 2.13 (1.39-3.25) แต่มี hazard ratio ลดลงสำหรับ colorectal cancer 0.63 (0.43-0.92) และ hip fracture, 0.66 (0.45-0.98) อาจกล่าวให้เข้าใจง่ายขึ้นคือ ผู้ป่วยที่ได้รับ HRT ทุก 10,000 รายจะเกิด CHD เพิ่มขึ้น 7 ราย เกิด stroke เพิ่มขึ้น 8 ราย เกิด PE เพิ่มขึ้น 8 ราย invasive breast cancer เพิ่มขึ้น 8 ราย เกิด colorectal cancer ลดลง 6 ราย และ hip fracture ลดลง 5 ราย WHI เป็น randomized control study แรกที่แสดงให้เห็นว่า HRT ลดอุบัติการณ์ของ hip fracture ลง HRT ไม่มีผลในด้าน primary prevention สำหรับ CHD นอกจากนี้การได้รับเป็นเวลานานมีผลเสียมากกว่าผลดี ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ HRT สำหรับการป้องกัน และรักษาโรคกระดูกพรุน อย่างไรก็ตาม WHI เป็นการศึกษาในสตรีสูงอายุจึงไม่อาจนำมาใช้เป็นข้อสรุปกับสตรีที่มี premature menopause หรือมี hypogonadism การให้ HRT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีข้อบ่งชี้อยู่ และได้ประโยชน์มากกว่าโทษ

ท่านมีแนวทางในการเลือกใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนอย่างไร

การเลือกใช้ยาต้องพิจารณาถึงจุดอ่อน และ จุดแข็งของยาชนิดต่างๆ และพิจารณาลักษณะของผู้ป่วยประกอบซึ่งสรุปได้ดังตารางที่ 6 และ 7

จากการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาชนิดต่างๆ รวมทั้งจุดแข็ง และ จุดอ่อนของยาชนิดต่างๆ ทำให้สรุปการพิจารณาเลือกใช้ยาได้ดังตารางที่ 8

ควรให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนไปนานเท่าใด

ในปัจจุบันยังไม่มีคำตอบที่แน่ชัดว่าควรจะให้ยาไปนานเท่าใด เนื่องจากยังมีข้อมูลการรักษาด้วยยาไม่นานพอ ยาที่มีผลการศึกษาระยะยาวที่สุดคือ alendronate ซึ่งมีผลการติดตามผู้ป่วยนาน 10 ปี โดยหลักการแล้วเมื่อหยุดยา ผลในการลด bone resorption ก็จะหมดไป และจะทำให้ BMD ลดลง ขณะเดียวกันก็มีข้อ

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบจุดแข็ง และจุดอ่อนของยาชนิดต่างๆ ที่ใช้การใช้อย่างรักษาโรคกระดูกพรุน

ยา	จุดแข็ง	จุดอ่อน
Alendronate (Fosamax [®])	<ul style="list-style-type: none"> มีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของทั้ง vertebral fracture และ non-vertebral fracture รวมทั้ง hip fracture ได้ผลดีในการป้องกันการโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มี osteopenia ได้ผลดีในการรักษา glucocorticoid-induced osteoporosis และโรคกระดูกพรุนในผู้ชาย มีผลการศึกษาการให้ยาระยะยาวถึง 10 ปีซึ่งยืนยันว่ายายังมีประสิทธิภาพในการลด bone marker และ เพิ่ม BMD ได้ต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่รับประทานยา ฤทธิ์ของยาในการลด bone marker ยังคงอยู่แม้ว่าจะหยุดยาไปนานเป็นปี ทำให้ BMD ไม่ลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากหยุดยา รับประทานขนาด 70 mg เพียงสัปดาห์ละ 1 เม็ดได้ผลดีเท่ากับการรับประทานขนาด 10 mg ทุกวัน 	<ul style="list-style-type: none"> ต้องรับประทานก่อนอาหารเช้าอย่างน้อย 30 นาที และห้ามนอนราบอย่างน้อย 1 ชม. หลังจากรับประทานยา การที่ยาสะสมอยู่ทีกระดูกเป็นเวลานานหลายปีทำให้เกิดข้อหวงไขว้อาจมีผลต่อ bone quality ทำให้กระดูกหักง่าย มีผลการศึกษาวาถ้าใช้ร่วมกับ PTH จะลดประสิทธิภาพของ PTH ลง ดังนั้นถ้าให้ยาไปนานๆ อาจเสียโอกาสในการรักษาด้วย bone forming drug ในภายหลัง
Risedronate (Actonel [®])	<ul style="list-style-type: none"> มีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของทั้ง vertebral fracture และ non-vertebral fracture รวมทั้ง hip fracture ยามีประสิทธิภาพดี ได้ผลในการลดอุบัติการณ์ของทั้งการเกิดกระดูกหักใหม่ภายในเวลา 1 ปี ได้ผลดีในการรักษา glucocorticoid-induced osteoporosis และโรคกระดูกพรุนในผู้ชาย ยาสะสมที่กระดูกน้อยกว่า alendronate ดังนั้นจึงมีข้อหวงไขว้อาจมีผลกระทบบระยะยาวต่อ bone quality น้อยกว่า alendronate รับประทานขนาด 35 mg เพียงสัปดาห์ละ 1 เม็ดได้ผลดีเท่ากับการรับประทานขนาด 5 mg ทุกวัน 	<ul style="list-style-type: none"> ต้องรับประทานก่อนอาหารเช้าอย่างน้อย 30 นาที และห้ามนอนราบอย่างน้อย 1 ชม. หลังจากรับประทานยา
Ibandronate (Bonviva [®])	<ul style="list-style-type: none"> รับประทานยาเพียงเดือนละ 1 เม็ด ช่วยให้ผู้ป่วยรับประทานยาน้อยลง และ compliance ดีขึ้น มียาชนิดฉีดทุก 3 เดือน เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถนั่งได้นานหลังจากรับประทานยา ต้องรับประทานก่อนอาหารเช้าอย่างน้อย 30 นาที และห้ามนอนราบอย่างน้อย 1 ชม. หลังจากรับประทานยา 	<ul style="list-style-type: none"> ไม่มีข้อมูลในการป้องกัน non-vertebral fracture ยกเว้นผู้ป่วยที่มี T-score < -3
Strontium (Protaxos [®])	<ul style="list-style-type: none"> เป็นยาตัวเดียวที่มีผลทั้งเพิ่ม bone formation และลด bone resorption มีอาการไม่พึงประสงค์น้อย 	<ul style="list-style-type: none"> Strontium จะไปแทนที่ calcium ที่กระดูกทำให้ค่าความหนาแน่นของกระดูกสูงเกินจริง และอาจมีปัญหาในการประเมินประสิทธิภาพของยาภายหลังการรักษา
Raloxifene (Celvista [®])	<ul style="list-style-type: none"> มีประสิทธิภาพดีได้ผลในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน มี extraskeletal effect ได้แก่ การลดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านม และลดระดับ serum LDL cholesterol ในกลุ่มที่ได้รับยาเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 	<ul style="list-style-type: none"> มีอาการ flushing ได้บ่อย ทำให้มีปัญหาในการใช้รักษาผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนใหม่ๆ เพิ่มอุบัติการณ์ของ thromboembolism ไม่ได้ผลในการป้องกัน non-vertebral fracture
Calcitonin (Miacalcic [®])	<ul style="list-style-type: none"> มี analgesic effect ช่วยลดอาการปวดหลังในระยะที่มี vertebral fracture เกิดขึ้นใหม่ มี adverse effect น้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น 	<ul style="list-style-type: none"> ไม่ได้ผลในการป้องกัน non-vertebral fracture ผลในการเพิ่ม BMD น้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น ยาชนิด nasal spray มีราคาแพง
Teriparatide (Forteo [®])	<ul style="list-style-type: none"> เป็น bone forming drug ตัวเดียวที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน เพิ่ม BMD ได้ดีกว่ายาตัวอื่นๆ ได้ผลดีในผู้ป่วยสูงอายุ 	<ul style="list-style-type: none"> เกิด osteosarcoma ในหนูทดลองที่ได้รับขนาดสูงเป็นเวลานาน ต้องฉีดยาทุกวัน และราคาแพงมาก ไม่มีข้อมูลการรักษาเกินกว่า 2 ปี

ตารางที่ 7 ประสิทธิภาพของยาชนิดต่างๆในการลดอุบัติการณ์ของ vertebral fractures^{153,154}

ชนิดของยา	ระยะเวลาที่ ได้รับยา (ปี)	postmenopausal osteoporosis ที่มี * 1 vertebral fracture			
		กลุ่มที่ได้รับยาหลอก	กลุ่มที่ได้รับยาจริง	Risk reduction (%)	NNT
Without prevalent fracture					
Raloxifene (MORE)	3	4.5	2.3	49	46
Alendronate (FIT 2)	4.2	3.8	2.1	45	60
With prevalent fracture					
Raloxifene (MORE)	3	21.2	14.7	31	16
Alendronate (FIT 1)	3	15.0	8	47	14
Risedronate (VERT)	3	16.3	11.3	31	20
Risedronate (VERT MN)	3	29.0	18.1	38	10
Calcitonin (PROOF)	5	25.9	17.8	31	12

ตารางที่ 8 การเลือกใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน

ลักษณะของผู้ป่วย	ยาที่ควรเลือก
ผู้ป่วย premature menopause หรือผู้ป่วยอายุน้อยที่มี hypogonadism	Hormone replacement therapy
Postmenopausal osteoporosis < 65 ปี	Alendronate หรือ risedronate หรือ ibandronate หรือ raloxifene
Postmenopausal osteoporosis > 65 ปี	Alendronate หรือ risedronate หรือ ibandronate
โรคกระดูกพรุนในผู้ชาย	Alendronate หรือ risedronate หรือ ibandronate ถ้ามี hypogonadism ให้ androgen replacement therapy
Severe osteoporosis	Parathyroid hormone

หวังไว้ว่าถ้าให้ antiresorptive drug ไปนานๆจะมีผลให้ bone quality ลดลง และกระดูกเปราะ และหักง่ายหรือไม่ ในปัจจุบันยังไม่มีการสรุปชัดเจนว่าควรหยุดยาเป็นเวลา 1-2 ปี หลังจากให้ยาทุก 3-5 ปีหรือไม่

จะติดตามผลการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอย่างไร

การติดตามผลการรักษา ผู้ป่วย osteoporosis หรือผู้ป่วยที่มี osteopenia ประกอบด้วย

1. การซักประวัติเกี่ยวกับ อาการแทรกซ้อนของ osteoporosis เช่น อาการปวด กระดูกหัก การรับประทานยาที่เหมาะสม โดยเน้นอาหารที่มีแคลเซียมสูง อาการข้างเคียงของยาชนิดต่างๆ ที่ใช้ในการรักษา osteoporosis การรับประทานยาชนิดต่างๆ และการสูบบุหรี่หรือ การดื่มสุราซึ่งมีผลทำให้ osteoporosis เป็นมากขึ้น หรือ การรับประทานยาชนิดต่างๆ ซึ่งทำให้มีโอกาสหักล้มมากขึ้น

2. การตรวจร่างกาย ควรวัดส่วนสูงของผู้ป่วยอย่างน้อยปีละครั้งที่มาตรวจ ตรวจหาอาการแสดงของ secondary osteoporosis รวมทั้งการตรวจอาการแทรกซ้อนของ osteoporosis เช่น fractures, kyphosis และ scoliosis เป็นต้น

3. การตรวจ bone mineral density จะทำก็ต่อเมื่อผลการตรวจมีผลเปลี่ยนแปลงการรักษาผู้ป่วย ได้แก่ การพิจารณาเริ่มให้การรักษาผู้ป่วยถ้าหากค่า BMD ลดลงมาก การติดตามผลการรักษาและพิจารณาเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาถ้าหากไม่ตอบสนองต่อการรักษา ความถี่ในการตรวจขึ้นอยู่กับผล BMD ก่อนการรักษาของผู้ป่วย

T-score ปกติ หรือสูงกว่า -1 ไม่จำเป็นต้องตรวจ BMD ซ้ำอีกเลยภายในเวลา 5 ปี จะตรวจ BMD ซ้ำก็ต่อเมื่อมีปัจจัยเสี่ยงของ osteoporosis เพิ่มขึ้นหรือสงสัยว่าจะเป็น osteoporosis

T-score -1 → -1.5 ตรวจ BMD ซ้ำทุก 2-3 ปี

T-score -1.5 → -2.5 ให้การรักษาแบบป้องกันสำหรับ osteoporosis และ ตรวจ BMD ซ้ำทุก 2 ปี จนกว่าจะไม่มีการลดลงของ BMD จากนั้น ตรวจทุก 2-3 ปี

T-score < -2.5 ให้การรักษา osteoporosis และ ตรวจ BMD ซ้ำทุก 2 ปี จนกว่าจะไม่มีการลดลงของ BMD จากนั้น ตรวจทุก 2-3 ปี

ผู้ป่วยที่มีการสูญเสียของมวลกระดูกอย่างรวดเร็วมาก เช่น ผู้ที่รับประทานยา glucocorticoids ขนาดสูงเป็นเวลานาน ควร

ตรวจ BMD ซ้ำทุก 1 ปี

4. การแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับการปฏิบัติตนให้ถูกต้องทั้งการบริโภคอาหาร และ การออกกำลังกายที่เหมาะสม

มียาอะไรบ้างที่มีแนวโน้มจะได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในอนาคต

ในปัจจุบันมีผลการศึกษาการใช้ยาใหม่หลายๆ ชนิดในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ยาที่ได้ผลดี และมีแนวโน้มว่าจะได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ได้แก่

Denosumab (AMG 162) เป็น Rank ligand inhibitor ออกฤทธิ์โดยจับกับ Rank ligand และยับยั้ง differentiation และ activation ของ osteoclast¹⁵⁵ ทำให้ bone resorption ลดลง ยาตัวนี้มีระยะเวลาออกฤทธิ์นาน สามารถฉีดเพียงปีละ 2 ครั้ง ขณะนี้กำลังอยู่ใน phase-III study

Lasofloxifene และ arzoxifene เป็นยาตัวใหม่ในกลุ่ม SERMs มีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกับ raloxifene^{156,157} แต่ใช้ขนาดยาน้อยกว่า ดังนั้นอาการที่ไม่พึงประสงค์ต่างๆจะน้อยกว่า raloxifene

Zoledronate เป็น bisphosphonate ที่มีฤทธิ์แรงกว่า alendronate risdronate และ ibandronate มาก และยาสะสมอยู่กระดูกนานมาก ทำให้สามารถให้ยาเพียงปีละ 1 ครั้ง¹⁵⁸

ยาอื่นๆ ที่กำลังอยู่ในการศึกษา ได้แก่ cathepsin K inhibitors และ sclerostin¹⁵⁷

Combination therapy มีประโยชน์หรือไม่ อย่างไร

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษายืนยันว่าการให้ ยาหลายตัวร่วมกันจะลดการเกิดกระดูกหักได้ดีกว่าการให้ยาตัวเดียว มีหลายการศึกษา การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การให้ยาตัวร่วมกัน 2 ชนิด เช่น PTH และ HRT หรือ PTH และ raloxifene¹¹⁰ ลด bone marker ลง และเพิ่ม BMD แต่ไม่มีผลยืนยันว่าลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักลง ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ Combination therapy นอกจากนี้การให้ PTH ร่วมกับ alendronate ยังลดประสิทธิภาพของ PTH ลงอีกด้วย^{159,160}

เมื่อใดจึงควรส่งต่อผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

ควรส่งต่อผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะในกรณีต่อไปนี้

1. มี secondary osteoporosis หรือ มีโรคทางอายุรกรรมอื่นๆ ที่สลับซับซ้อน
2. มีโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคกระดูกพรุน เช่น กระดูกหัก ควรปรึกษาแพทย์ทางออร์โธปิดิกส์
3. ไม่แน่ใจในการใช้ antiresorptive drugs ได้แก่ bisphosphonates raloxifene และ calcitonin เนื่องจากการรักษาผู้ป่วย osteoporosis จำเป็นต้องให้ยาต่อเนื่องระยะยาว antiresorptive drugs ต่างๆ เหล่านี้มีอาการข้างเคียงมากมาย และส่วนใหญ่มีราคาแพง ดังนั้นในกรณีที่ไม่คุ้นเคยกับยาเหล่านี้ จึงควรส่งผู้ป่วยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องโรคกระดูกพรุนดูแลต่อ
4. โรคกระดูกพรุนในผู้ชาย หรือผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่อายุน้อย เนื่องจากมักเป็น secondary osteoporosis และ ยังมีข้อมูลการรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ น้อยมาก
5. ผู้ป่วยมีอาการเลวลงทั้งที่ได้รับการรักษา
6. มีผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน แต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้ เช่น ไม่สามารถส่งตรวจ bone mineral density ได้

สรุป

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคซึ่งให้การวินิจฉัยได้ตั้งแต่ในระยะที่ยังไม่แสดงอาการใดๆ โดยการตรวจความหนาแน่นของกระดูก ในปัจจุบันมียาชนิดใหม่ๆ มากมายซึ่งมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก และลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจะเป็นปรากฏการณ์ทางธรรมชาติที่ไม่จำเป็นต้องยอมรับสภาพโดยไม่ให้การรักษาอีกต่อไป อย่างไรก็ตามยาใหม่ทุกตัวแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพมากแต่ก็มีข้อจำกัดคือราคาแพงซึ่งทำให้ไม่สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยได้อย่างทั่วถึง ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคกระดูกพรุนโดยการส่งเสริมให้เด็ก วัยรุ่น และวัยหนุ่มสาวบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอ ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ งดสูบบุหรี่ และงดดื่มสุราจึงยังมีความสำคัญอย่างมากในการลดการเกิดโรคกระดูกพรุนเมื่อเข้าสู่วัยสูงอายุ และลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เป็นผลจากการรักษาโรคกระดูกพรุน

เอกสารอ้างอิง

1. Limpaphayom K, Taechakraichana N, Jaisamarn U, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Meno-*
2. pause 2001;8:65-9.
3. สถิติกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2548 ศูนย์ข้อมูลข่าวสารสาธารณสุข สำนักนโยบาย และแผนสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข
4. NIH Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
5. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 1996;2:155-71.
6. Fitzpatrick LA. Secondary Causes of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:453-68.
7. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women. A Prospective study. *Neurology* 2004;62:2051-7.
8. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:303-26.
9. Burshell AL, Smith SR. Familial Osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Second edition. Academic Press. San Diego. 2001;2:195-206.
10. New SA. Exercise, bone and nutrition. *Proc Nutr Soc* 2001;60:265-74.
11. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, et al. Androgens and Bone. *Endocrine Review* 2004;25:389-425.
12. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:181-94.
13. Heaney RP. Non-pharmacological prevention of osteoporosis: nutrition and exercise. In Meunier P (ed). *Osteoporosis: Diagnosis and Management*. Mosby. St. Louis. 1998:161-74.
14. Heaney RP. Nutrition and risk for osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 2001;2:669-700.
15. Beck BR, Shaw J, Snow CM. Physical activity and osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 2001;2:701-20.
16. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3951-63.
17. Lindsay R, Cosman F. Estrogens and Osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 2001;2:577-601.
18. Seman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359:1841-50.
19. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
20. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A Unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and

- type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-73.
20. Riggs BL. The mechanism of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000;106:1203-4.
 21. Faulkner KG. Clinical Use of Bone Density. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Second edition. Academic Press. San Diego. 2001:2:433-58.
 22. Johnston C, Slemenda C, Melton L. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991;324:1105-9.
 23. Khan AA, Brown JP, Kendler DL, et al. The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: take home messages. *CMAJ* 2002;167:1141-5.
 24. Brunader R, Shelton DK. Radiologic Bone Assessment in the Evaluation of Osteoporosis. *Am Fam Physician* 2002;65:1357-64.
 25. Potts JT Jr, Fradkin JE, Aurbach GD, et al. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991;6:S1-S165.
 26. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1990;114:593-7.
 27. สมชาย พัฒนองกุล Hyperparathyroidism I: Over View. สุรพงษ์ สุภาภรณ์ สุमित วงษ์เกียรติจักร และ วิชัย วาสนสิริ (บรรณาธิการ) ชัยรอยด์ และ พาราไธรอยด์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า สมาคมวิทยาลัยคัลยแพทย์นานาชาติแห่งประเทศไทย บริษัทโอสถการพิมพ์ จำกัด 2545:586-615.
 28. Jergas MD, Genant HK. Radiology of Osteoporosis. In Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 1999:160-9.
 29. Jergas M, Genant HK. Imaging of Osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Second Edition. Academic Press. San Diego. 2001:2:411-31.
 30. National Osteoporosis Foundation. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. 2003.
 31. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
 32. สมชาย พัฒนองกุล Current Knowledge and Management of Osteoporosis Part I. โรคต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ การอบรมวิชาการต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติครั้งที่ 17 วันที่ 17-19 กค 2545 สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย หน้า 268-83.
 33. Seeman E. Osteoporosis in men. In Geusens P. (ed). *Osteoporosis in Clinical Practice: A Practical Guide for Diagnosis and Treatment*. Springer.London. 1998:129-36.
 34. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995;98:75S-87S.
 35. Haddad JG. Osteoporosis in men. *Rev Rhum (Engl. Ed.)* 1997; 64:81S-83S.
 36. Sanders KM, Nicholson GC, Ugon AM, et al. The increasing health burden of hip and the fractures in Australia. *Med J Aust* 1999;170:467-70.
 37. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: observational study. *Lancet* 1999;353:878-82.
 38. Cooper C, Melton LJ III. Magnitude and Impact of Osteoporosis and Fractures. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 1996:419-34.
 39. Mullen JO, Mullen NL. Hip fracture mortality: A prospective multifactorial study to predict and minimize death risk. *Clin Orthop* 1992;280:214-22.
 40. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop* 1995;319:260-5.
 41. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women.: The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 1996;156:1521-5.
 42. World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Report of a WHO Study Group. (Technical report series 843). 1994.
 43. Johnell O, Obrant KJ. What is the impact of osteoporosis? *Bailliere's Clin Rheumatology* 1997;11:459-78.
 44. Kleerekoper M, Avioli LV. Osteoporosis: Pathogenesis and Therapy. In Avioli LV, Krane SM (eds). *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. Third Edition, Academic Press, San Diego. 1998:387-409.
 45. Greendale GA, Barrett EB. Outcomes of Osteoporotic Fractures. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 1996:635-44.
 46. Arden N, Cooper C. Present and future of osteoporosis: epidemiology. In Meunier P (ed). *Osteoporosis: Diagnosis and Management*. Mosby. St. Louis. 1998:1-16.
 47. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival following osteoporotic fractures. *Am JE pidemiol* 1993;137:1001-5.
 48. Greendale GA, Barrett-Connor E, Ingles S, Haile R. Late physical and functional effects of osteoporotic fractures in women: The Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:955-61.
 49. Garnero P, Delmas PD. Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Second edition.Academic Press. San Diego. 2001: 2:459-77.
 50. Garnero P, Delmas PD. Bone markers. *Baillieres Clin Rheumatol*

- 1997;11:517-37.
51. Delmas PD. What do we know about biochemical bone markers? *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:817-30.
 52. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:1-18.
 53. Garnero P, Delmas PD. New Developments in Biochemical Markers for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59:2-9.
 54. สุรัตน์ โคลินทร์ *Calcium Metabolism and Nutrition หนังสือประกอบการบรรยายอบรมระยะสั้น Metabolic Bone Disease 28-29 มี.ค. 2539 หน้า 39-45.*
 55. สมชาย พัฒนอังกุล บทบาทของแคลเซียม ในการป้องกัน และรักษา โรคกระดูกพรุน สารขอมูลยา 1999;1:9-17.
 56. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992;305:1124-8.
 57. Heaney RP. Nutrition and risk for osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 1996:483-509.
 58. Nordin BEC. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997;13:664-86.
 59. Snow CM, Matkin CC, Shaw JM. Physical activity and risk for osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 1996:511-28.
 60. Heaney RP. Non-pharmacological prevention of osteoporosis: nutrition and exercise. In Meunier P (ed). *Osteoporosis:Diagnosis and Management*. Mosby. St. Louis. 1998:161-74.
 61. Kemmler W, Lauber D, Weineck J, et al. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteoporotic women: Results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch Intern Med* 2004;164:1084-91.
 62. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992;305:1124-8.
 63. Delmas PD. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
 64. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83.
 65. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-35.
 66. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-66.
 67. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl Med* 1985;313:70-3.
 68. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
 69. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-82.
 70. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-06.
 71. The Record Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
 72. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis-a clinical update. *J intern Med* 2006;259:539-52.
 73. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:301-7.
 74. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effective Analysis*. *Osteoporos Int* 1998;8:1-80.
 75. สมชาย พัฒนอังกุล *Hypercalcemic Crisis วิจัย ประยูรวิวัฒน์ จันทราภา ศรีสวัสดิ์ และ ประสาท เหล่าถาวร (บรรณธิการ) อายุรศาสตร์ฉุกเฉิน การอบรมระยะสั้น อายุรศาสตร์ในเวชปฏิบัติ ครั้งที่ 2 โครงการ ตำรา วพบ. 2544 หน้า 205-19.*
 76. Pattanaungkul S. Hypercalcemia: Past, Present, and Future. *Royal Thai Army Medical Journal*. 1999;52:181-97.
 77. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action and clinical use. In Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds). *Principles of Bone Biology*. Academic Press. San Diego. 1996:1037-52.
 78. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews* 1998;19:80-100.
 79. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis : the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
 80. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077-82.
 81. Crandall C Risedronate: A clinical review. *Arch Intern Med* 2001;161:353-60.
 82. Liberman U, Weiss S, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
 83. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate

- treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
84. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
 85. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
 86. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
 87. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
 88. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
 89. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
 90. Once-a-week alendronate (Fosamax). *Med Lett Drugs Ther (United States)*, Mar 19 2001, 43(1100) p26.
 91. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.
 92. Baran D. Osteoporosis. Efficacy and safety of a bisphosphonate dosed once weekly. *Geriatrics* 2001;56:28-32.
 93. Lanza F, Schwartz H, Sahba B, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3112-7.
 94. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;119:631-8.
 95. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
 96. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
 97. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19: 1241-9.
 98. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315-22.
 99. Lindsay R, Cosman F. Skeletal effects of estrogen analogs. *Osteoporos Int* 1997;7:S40-S42.
 100. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
 101. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
 102. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
 103. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk in postmenopausal women with Osteoporosis: four-year results from a randomized Clinical trial. *J Clin Endocr Metab* 2002;87:3609-17.
 104. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
 105. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
 106. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
 107. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effective Analysis. *Osteoporos Int* 1998;8:1-80.
 108. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: A dose-response study. *BMJ* 1992; 305:556-61.
 109. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in post-

- menopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
110. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systemic review. *CMAJ* 2006;175:52-9.
111. Cranney A, Papaioannou A. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 2006;175:48-51.
112. Tashjian Jr, Gagel RF. Teriparatide (Human PTH 1-34): 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:354-65.
113. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: Bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:782-9.
114. Arlot ME, Roux JP, Boivin G, et al. Effects of strontium salt (S 12911) in both tibial metaphysis and epiphysis in normal growing rats. *J Bone Miner Res* 1995;10(Suppl 1):(Abstract M415).
115. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:607-15.
116. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium Ranelate: Dose-Dependent Effects in Established Postmenopausal Vertebral Osteoporosis-A 2-Year Randomized Placebo Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002;87:2060-6.
117. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The Effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:450-68.
118. Rizzoli R, Reginster JY, Diaz-Curiel M, et al. Patients at high risk of hip fracture benefit from treatment with strontium ranelate. *Osteoporosis Int* 2004;15:S18.
119. Seeman E, Benhamou C, Aquino JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-20.
120. Von Feldt JM. Managing osteoporotic fractures: Minimizing pain and disability. *Rev Rhum (Engl. Ed.)* 1997;64:78S-80S.
121. Lyritis GP, Maysasis B, Tsakalacos N, et al. The natural history of the osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol* 1989;2:66-9.
122. Cornell CN, Lane JM, Poynton AR. Orthopedic management of vertebral and long bone fractures in patients with osteoporosis. *Clin Geriatr Med* 2003;19:433-55.
123. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of calcitonin in the treatment of bone pain associated with osteoporosis (Review). *Calcif Tissue Int* 1991;49:S9-S13.
124. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989;11:205-9.
125. Pontriroli AE, Pajetta E, Calderara A, et al. Intranasal and intramuscular human calcitonin in female osteoporosis and in Paget's disease of bones: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 1991;14:47-51.
126. Lenchik L, Sartoris DJ. Orthopedic Aspects of Metabolic Bone Disease. *Orthopedic Clin North Am* 1998;29:103-34.
127. Brien E, Healey JH. Orthopedic aspects of osteoporosis. In Sartoris DJ (ed). *Osteoporosis: Diagnosis and treatment*. Marcel Dekker, Inc. New Yorks. 1996:97-145.
128. Garfin S, Yuan H, Reiley M. New technologies in spine. Kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine* 2001;14:1511-5.
129. Mathis J, Barr JD, Belkoff S, et al. Percutaneous vertebroplasty: a developing standard of care for vertebral compression fractures *Am J Neuroradiol* 2001;22:373-81.
130. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1897-1904.
131. Cotton A, Bounty N, Cortet B, et al. Percutaneous vertebroplasty: state of the art. *Radiographics* 1998;18:311-23.
132. Daramond H. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: technique, indications, and results. *Radiol Clin North Am* 1998;36:533-16.
133. Watts NB, Harris ST. Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Osteoporosis Int* 2001;12:429-37.
134. Bono CM. Vertebral compression fractures: What time destroys, methacrylate may mend. *Cleveland Clin J Med* 2003;70:88-90
135. Lieberman IH, Duddenev S, Reinhardt MK, Bell G. Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2001;26:1631-8.
136. Phillips FM, Paul R, Lieberman IH. Kyphoplasty for the treatment of osteoporotic and osteolytic vertebral compression fractures. *Adv Osteo Fract Manage* 2001;1:7-11.
137. Monane M, Avron J. Medications and Falls: Causation, Correlation and Prevention. *Clin Geriatric Med* 1996;12:847-57.
138. Grisso JA. Prevention of falls with osteoporosis. *Rev Rhum (Engl. Ed.)* 1997;64:75S-77S.

139. King MB, Tinetti ME. A Multifactorial Approach to Reducing Injurious Falls. *Clin Geriatric Med* 1996;12:745-59.
140. Connell BR. Role of the Environment in Falls Prevention. *Clin Geriatric Med* 1996;12:859-80.
141. Bonner FJ, Chestnut III CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In Delisa JA, Gans BM (eds). *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*. Third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998:1453-75.
142. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. Optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-8.
143. หนังสือแคลเซียม และสุขภาพ กองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2545
144. สมชาย พัฒนองกุล แนวทางในการใช้ยาแคลเซียมให้ปลอดภัยโรคแทรกซ้อน. *เวชสารแพทย์ทหารบก* 2001;54:323-34.
145. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:70-3.
146. Soontrapa S, Soontrapa S, Chailurkit L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among postmenopausal women at Srinagarind Hospital, Khon Kaen province, Thailand. *Srinagarind Med J* 2006;21:23-9.
147. Soontrapa S, Soontrapa S, Chailurkit L. Difference in serum calcidiol and parathyroid hormone levels between elderly urban vs suburban women. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S17-20.
148. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in Postmenopausal women. *N Engl J Med* 1987;317:1169-74.
149. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporosis Int* 1995;5:23-29.
150. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981;95:28-31.
151. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
152. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
153. Dursun N, Dursun E, Yachi S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2001;55:505-9.
154. Lufkin EC, Sarkar S, Kulkarni PM, et al. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: Review of randomized clinical studies and rationale for the Evista Alendronate Comparison (EVA) Trial. *Curr Med Res Opin* 2004;20:351-7.
155. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
156. Bolognese MA, Weiss SR, Ettinger MP, et al. Lasofoxifene: A next generation selective estrogen receptor modulator (SERM) for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2004;15:S11.
157. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-8.
158. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous Zoledronic Acid in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med* 2002;346:653-66.
159. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-175.
160. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.

