เอกสารประกอบการบรรยาย

Metabolic Bone Disease and Geriatric Fracture

ประธานอนุสาขา

รศ.นพ.สัตยา โรจนเสถียร

ที่ปรึกษาอนุสาขา

พ.อ.ศ.ดร.นพ.ทวี ทรงพัฒนาศิลป์

อาจารย์ผู้สอน

รศ.นพ.สัตยา โรจนเสถียร

พ.อ.ศ.ดร.นพ.ทวี ทรงพัฒนาศิลป์

พ.ต.อ.วัชรินทร์ พิภพมงคล

นพ.ธิติ เกิดอรุณสุขศรี

พ.ต.ท.ธนวัฒน์ อำพันทรัพย์

พ.ท.รศ.นพ.องอาจ พฤทธิภาส

พ.ญ.ซายน์ เมธาดิลกกุล

นพ.วรสิทธิ์ สุทัศน์วรวุฒิ

ผู้รวบรวมเอกสาร

พ.ท.รศ.นพ.องอาจ พฤทธิภาส

สารบัญ

1.Approach to metabolic bone disease

นพ.วรสิทธิ์ สุทัศน์วรวุฒิ

2.Epidemiology and burden of osteoporosis

รศ.นพ.สัตยา โรจนเสถียร

3.Diagnosis and risk management in osteoporosis

พ.ท.รศ.นพ.องอาจ พฤทธิภาส

4. Osteoporosis in men

พ.ต.ท.ธนวัฒน์ อำพันทรัพย์

5. Prevention and treatment of osteoporosis and sarcopenia

นพ.ธิติ เกิดอรุณสุขศรี

6. Vitamin D deficiency and osteomalacia

พ.อ.ศ.ดร.นพ.ทวี ทรงพัฒนาศิลป์

7. Osteoporosis in chronic kidney disease

พ.อ.ศ.ดร.นพ.ทวี ทรงพัฒนาศิลป์

8. Periprosthetic fracture: Tip and tricks in surgery

พ.ต.อ.วัชรินทร์ พิภพมงคล

9. Hyperparathyroidism

พ.ญ.ซายน์ เมธาดิลกกุล

Approach to metabolic bone disease

Understanding bone development and physiology

การที่จะเข้าใจโรคกระดูกเมตาบอลิก ควรเริ่มต้นจากพื้นฐานความรู้ทางด้านโครงสร้าง และสรีระวิทยา ของกระดูกและข้อ ซึ่งมีหน้าที่เป็นโครงร่างของร่างกาย(support), ทำหน้าที่ในการเคลื่อนไหว(movement) และป้องกันอวัยวะภายในร่างกาย(protection)

Bone compositions (ส่วนประกอบของกระดูก)

1. Extracellular bone matrix ประกอบด้วย
   1.1 Organic components ประกอบด้วย กลุ่ม collagen fiber ซึ่งประกอบด้วย type I collagen feber เป็นหลัก ทำหน้าที่เป็น scaffold และกลุ่มที่ non-collagenous protein ซึ่งประกอบด้วย sialoproteins, osteonectin, osteocalcin และ alkaline phosphatase นอกจากนี้ยังมีส่วนประกอบของ Bone morphogenetic protein
   1.2 Inorganic components ส่วนประกอบหลักประกอบด้วย calcium และ phosphate ที่จะรวมตัวเป็นผลึก hydroxyapatite
2. Bone cells ประกอบด้วยกัน 3 ชนิด
   2.1 Osteoblast ทำหน้าที่เกี่ยวกับการสร้างกระดูก และทำงานร่วมกับ osteoclast ภายใต้การทำงานของ PTH
   2.2 Osteocyte เชื่อว่าทำหน้าที่ตอบสนองต่อแรงที่มากระทำต่อกระดูก เพื่อสื่อสารไปยัง active osteoblast ซึ่งเกี่ยวข้องกับ bone resorption และ remodelling
   2.3 Osteoclast เป็น multinucleated cells ซึ่งพัฒนามาจาก mononuclear precursors ใน hematopoietic marrow โดยการกระตุ้นผ่าน RANK-RANKL pathway

Bone activities

1. Bone formation ทำหน้าที่โดย Osteoblast โดยมี 2 รูปแบบ ได้แก่ endochondral ossification intramembranous ossification
2. Bone resorption ทำหน้าที่โดย osteoclast ภายใต้การทำงานร่วมกับ stromal cells (osteoblast & osteocyte) โดยมีสารที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ PTH, Vitamin D, Glucocorticoids (หรือ pro-inflammatory cytokines)
3. Bone modelling and remodeling เป็นกระบวนการที่ทำให้กระดูกเข้ารูปร่างให้เหมาะกับการใช้งาน โดยปกติกระดูกจะมีกระบวนการสร้างเพื่อทดแทนเนื้อกระดูกเดิม ซึ่งกระบวนการปรับรูปร่างนี้ทำให้กระดูกชิ้นนั้นๆ สามารถทำงานได้ตามหน้าที่ และทดต่อแรงที่กระทำกระดูกได้

สารเคมีที่เกี่ยวข้องกับ Bone activity

Calcium เป็นเกลือแร่ที่เกี่ยวข้องกับ bone mineralization และกลไกอื่นๆในร่างกาย ได้แก่ blood coagulation, nerve conduction และ muscle contraction ร่างกายมีความต้องการ calcium ที่ต่างกันตามช่วงวัย และการตั้งครรภ์ โดยทั่วไปมีความต้องการอยู่ในช่วงระหว่าง 800-1200 mg ต่อวัน

Phosphorus เป็นเกลือแร่ที่เกี่ยวข้องกับ bone mineralization เช่นกัน การควบคุมของ phosphorus มีความกับ PTH และ active vitamin D นอกจากนี้ยาลดกรด aluminium hydroxide มีผลทำให้ลดการดูดซึมของ phosphorus ที่ลำไส้เล็ก

Vitamin D มีอยู่ 2 ชนิดตามแหล่งที่มา คือ Vitamin D2 (ergocalciferol) มีแหล่งมาจากพืช และ Vitamin D3 (cholecalciferol) มีแหล่งที่มาจากการสังเคราะห์ของร่างกาย และสัตว์ Vitamin D ที่ร่างกายสร้างขึ้น หรือรับจากอาหารจะอยู่ในรูปของ inactive form และจะผ่านกระบวนการในร่างกาย (ไตและตับ) เพื่อเปลี่ยนเป็น active form จึงสามารถออกฤทธิ์ ความต้องการ vitamin D อยู่ที่ 600-800 IU ต่อวัน

Protein เป็นสารอาหารที่จำเป็น โดยความต้องการโปรตีนที่แนะนำอยู่ที่ 2 gm ต่อน้ำหนัก 1 kg ต่อวัน หากได้รับ protein มากหรือน้อยเกินไป จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคกระดูกพรุน

กลุ่ม Hormone ได้แก่ Parathyroid hormone, Calcitonin, Gonadal hormones, Glucocorticoids, Thyroxine เป็นต้น

หากเสียสมดุลในสารเคมีดังกล่าว ก็จะมีผลต่อสมดุลการสร้างกระดูก

Age-related change in bone

อายุมีความเกี่ยวข้องกับความแข็งแรงของกระดูก โดยใน**วัยเด็ก** จะเป็นช่วงที่มีการเพิ่มของขนาด และเปลี่ยนแปลงรูปร่าง **วัยเจริญพันธ์ และช่วงอายุ 30 ปี** จะเป็นช่วงที่เนื้อกระดูกมีความหนา และแข็งแรงที่สุด **วัยหลังอายุ 30 ปี** จะพบว่าเริ่มมีการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูก แต่เป็นไปอย่างช้าๆ **วัยหมดประจำเดือนและ 10 ปีหลังจากนั้น** เป็นช่วงที่มีการลดลงของมวลกระดูกสูงขึ้น **วัย 65 ปีขึ้นไปในผู้หญิง** เป็นช่วงที่มีการลดลงของมวลกระดูกต่อเนื่องแต่เป็นในอัตราที่ช้าลง ในกรณีเพศชายพบว่ามีภาวะสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็วช้ากว่าเพศหญิงประมาณ 15 ถึง 20 ปี

Diagnostic strategies แผนการวินิจฉัยโรคกระดูกเมตาบอลิก

การซักประวัติ

ผู้ป่วยโรคกระดูกเมตาบอลิกสามารถมาพบศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ด้วยปัญหาที่ต่างกันไป แต่ข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญในการซักประวัติ ได้แก่ อายุ เพศ อาชีพ ภาวะหมดประจำเดือนในเพศหญิง ประวัติเจ็บป่วยและประวัติความผิดปกติในครอบครัว

ผู้ป่วยเด็ก มักมาด้วยปัญหาการผิดรูปของรยางค์ล่าง แพทย์จำเป็นต้องหาประวัติพัฒนาการ โภชนาการ

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ มักมาด้วยอาการปวด และอาจมีภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมด้วย

ภาวะกระดูกหักจากภยันตรายที่ไม่รุนแรง (fragility fracture) เป็นปัญหาที่จำเป็นต้องหาข้อมูลเพื่อยืนยันภาวะดังกล่าว

การตรวจร่างกาย

นอกจากการตรวจพบการผิดรูปของกระดูกแล้ว การสังเกตลักษณะภายนอกของผู้ป่วยจะช่วยในการวินิจฉัยโรคทางเมตาบอลิก หรือโรคทางต่อมไร้ท่อได้ เช่น moon face, cushingoid appearance, testicular atrophy เป็นต้น

การส่งภาพทางรังสี

การส่งภาพรังสีทั่วไป (plain film x-ray) สามารถระบุภาวะกระดูกหัก, ภาวะกร่อนของกระดูก, ภาวะสร้างกระดูกมากเกินไป, ลักษณะผิดรูป และ การผิดปกติของความทึบรังสีของกระดูก

Measurement of bone mass (การส่งตรวจมวลกระดูก)

Dual-energy x-ray absorptionmetry (DXA) เป็นวิธีมาตรฐานในปัจจุบันที่บอกถึงมวลกระดูกของผู้รับการตรวจ โดยแบ่งการแปลผลเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ Normal (ปกติ), Osteopenia (กระดูกบาง), และ Osteoporosis (กระดูกพรุน) ตำแหน่งที่เป็นมาตรฐานในการส่งตรวจ ได้แก่ ตำแหน่งสะโพก และกระดูกสันหลัง การตรวจวิธีนี้ใช้ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และใช้ในการติดตามการรักษาโรคกระดูกพรุน (มีค่าเปลี่ยนแปลงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ที่ตำแหน่งสะโพก 5% ต่อปี และ กระดูกสันหลัง 3% ต่อปี) นอกจากนี้ยังมีการนำมาใช้ในการตรวจกระดูกสันหลังหักยุบ และความรุนแรงของการสูญเสียกระดูกจาก hyperparathyroidism ด้วย แต่จะมีข้อจำกัดในการแปล ได้แก่ การมี Osteophyte, spur และ metal implant

ปัจจุบันมีการส่งตรวจรูปแบบอื่นๆ เช่น Quantitative computed tomography (QCT) แต่ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าดีกว่าการส่งตรวจ DXA นอกจากนี้ยังมีการตรวจมวลกระดูกที่ถือว่าเป็นการตรวจคัดกรอง ได้แก่ Quantitative ultrasound, peripheral DXA และ peripheral QCT

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจมวลกระดูก (TOPF 2016)

- Female > 65, male > 70
- Early menopausal (< 45 years old include bilateral oophorectomy)
- Hypoestrogenism > 1 yr before menopause
- Parental hip fracture
- Prolong corticosteroid use (daily prednisolone 7.5 mg or equivalent for at least 3 consecutive months)
- Menopausal woman with BMD < 20 kg/m^2
- Menopausal woman with decrease height at least 4 cm

- Fragility fracture
- Receiving treatment of aromatase inhibitor in woman or androgen deprivation in man
- Imaging show osteopenia
- FRAX: intermediate to high risk
- Intermediate risk in OSTA score or KKOS ≥ 0.3

การประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก

Clinical assessment ถูกนำมาใช้เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดกระดูกหักในอนาคตมากหรือน้อย ซึ่งใช้ในการประกอบการตัดสินใจในเลือกการรักษา FRAX เป็นวิธีประเมินความเสี่ยงที่เป็นที่นิยมมากในปัจจุบัน

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แบ่งเป็นการส่งตรวจพื้นฐานทั่วไป และการส่งตรวจพิเศษ

การส่งตรวจพื้นฐานทั่วไป สามารถช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย หรือทำให้ตระหนักถึงตัวโรคได้มากยิ่งขึ้น การประเมินสภาพผู้ป่วย และการประเมินการรักษา

- Complete blood count ถ้ามีภาวะ pancytopenia อาจจะสงสัย โรคเลือดที่เป็นสาเหตุของโรคกระดูกพรุน คือ multiple myeloma ซึ่งจำเป็นต้องมีการส่งตรวจเพิ่มเติม
- Renal function test ภาวะ CKD มีผลต่อกระดูกโดยตรง
- Calcium และ phosphorus เป็นสารจำเป็นในการกระบวนการต่างๆของกระดูก
- Albumin ใช้ในการ correct serum calcium

การส่งตรวจพิเศษ

- Serum bone alkaline phosphatase ใช้ในการประเมิน osteoblastic activity ซึ่งจะสูงในโรค Osteomalacia
- Beta crosslap ใช้ประเมิน bone resorption
- P1NP ใช้ประเมิน bone formation
- Serum hormone PTH, Gonadal hormone, cortisol
- Vitamin D
- 24-hour urine calcium and phosphorus
- Serum protein electrophoresis
  เป็นต้น

การส่งตรวจพิเศษ มักใช้ในการตรวจเพื่อยืนยันวินิจฉัย และการติดตามผลการรักษา

Bone biopsy

ใช้ในการประเมิน histoligical bone volume, osteoid formation และ formation and resorption surface มักใช้ในการช่วยวินิจฉัย Osteomalacia ที่มีลักษณะ bone turnover สูง และมีการเพิ่มของ uncalcified osteoid

โรคทางกระดูกเมตาบอลิกที่น่าสนใจ

Osteoporosis โรคกระดูกพรุน ถือว่าเป็น systemic disease ซึ่งสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะวัยหมดประจำเดือนในผู้หญิง มีผลทำให้เกิดการลดลงของเนื้อกระดูก และเกิดความอ่อนแอของโครงสร้างกระดูก ซึ่งเพิ่มโอกาสการเกิดกระดูกหักจากภยันตรายที่ไม่รุนแรง สามารถให้การวินิจฉัยโดยใช้ค่า T-score ของ Central BMD ≤ -2.5

Secondary osteoporosis โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ คือ โรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุมาจากโรค หรือจากการใช้ยาที่มีผลทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน พบในเพศชายมีสัดส่วนการเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิมากกว่าเพศหญิง ตัวอย่างสาเหตุของโรคกระดูกพรุนชนิดทุตยิภูมิที่พบบ่อย เช่น การใช้ยาบางชนิด (เช่น steroid, aromatase inhibitor, androgen deprivation), Chronic kidney disease, systemic inflammatory disorder, endocrine disorder, malignant disease เป็นต้น

Rickets & Osteomalacia เป็นโรคที่เกิดจากการบกพร่องของ bone mineralization สัมพันธ์กับการบกพร่อง vitamin D สำหรับ Rickets ที่พบในเด็กจะสัมพันธ์กับ growth plate ด้วย

Chronic kidney disease- mineral bone disease เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากภาวะไตวายเรื้อรัง ซึ่งส่งผลต่อ mineral and bone metabolism ตัวอย่างของโรคในกลุ่มนี้ เช่น renal osteodystrophy

Endocrine disease

- Hyperparathyroidism มี 3 สาเหตุ ได้แก่ primary (adenoma or hyperplasia), secondary (persistant hypocalcemia), tertiary (secondary hyperplasia leads to autonomous overactivity)
- Thyroid dysfunction
- Hypogonadalism

Paget's disease of bone เป็นโรคที่มีการเพิ่มของ bone turnover ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส และพบผู้ป่วยในเชื้อชาติยุโรปมากกว่าเอเชีย และแอฟริกา ผู้ป่วยโรคนี้มีความเสี่ยงที่จะเกิด bone sarcoma มากกว่าคนทั่วไป

Sclerotic bone disorder เช่น osteopretosis, prostate metastasis, hypervitaminosis D, fluorosis, osteopoikilosis เป็นต้น

References

Apley's system of orthopaedics and fractures 9th edition

Thai osteoporosis foundation (TOPF) position statements on management of osteoporosis 2016

Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 9th edition

Lovell and Winter's pediatric orthopedic Ed. 7

Epidemiology and Burden of Osteoporotic Fracture

รศ.นพ.สัตยา โรจนเสถียร

Epidemiology Worldwide and in Thailand

ทั่วโลกมีสตรีที่เป็นโรคกระดูกพรุนประมาณ 200 ล้านคน ในแต่ละปีมีคนไข้กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนประมาณ 8.9 ล้านคน เท่ากับว่ามีกระดูกหักเกิดขึ้นใหม่ทุกๆ 3 วินาที ประชากรหญิงและชายอายุมากกว่า 50 ปีมีความเสี่ยงต่อกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเป็นจำนวน 1 ใน 3 และ 1 ใน 5 ตามลำดับ เพศหญิงมีจำนวนกระดูกหักมากกว่าเพศชาย 1.6 เท่า กระดูกหักในตำแหน่งต่างๆเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยร้อยละ 80, 75, 70 และ 58 ของกระดูกหักในตำแหน่งกระดูกปลายแขน กระดูกต้นแขน สะโพก และกระดูกสันหลัง ตามลำดับเกิดในเพศหญิง[1]

จากรายงานของ National Osteoporosis Foundation (NOF) ของสหรัฐอเมริกา พบกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในระยะเวลา 1 ปีมีจำนวน 2,186,000 ราย[2, 3] ซึ่งมากกว่าผลรวมของ myocardial infarction (365,000 ราย), stroke (420,000 ราย), และ breast cancer (270,000 ราย) ในสวีเดนอัตราการครองเตียงในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคกระดูกพรุนมีจำนวนสูงกว่าโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

ประเทศสหรัฐอเมริกาในปีค.ศ. 2010 มีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจำนวน 12 ล้านคน ซึ่งเป็นเพศหญิงร้อยละ 80 สำหรับผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50ปีพบกระดูกสันหลังหักมากกว่ากระดูกอื่นในทุกช่วงอายุ โดยพบมากกว่ากระดูกสะโพกหักประมาณ 2-3 เท่า ผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักส่วนใหญ่มักไม่มาพบแพทย์ คาดว่ามีเพียง 1 ใน 3 ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีกระดูกสันหลังหัก[1] อุบัติการณ์กระดูกสันหลังหักพบมากขึ้นตามอายุ และพบในเพศชายได้เท่ากับหรือมากกว่าเพศหญิง อุบัติการณ์กระดูกสะโพกหักมีค่าต่ำก่อนอายุ 60 ปี และเพิ่มขึ้นมากหลังอายุ 70 ปี[4] กระดูกข้อมือหักพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยอายุระหว่าง 50-60 ปีหลังจากนั้นอุบัติการณ์คงที่ ไม่เพิ่มขึ้นแม้จะสูงอายุมากขึ้น (ภาพที่ 1) ซึ่งเข้าใจว่าเป็นเพราะผู้สูงอายุมากๆเวลาล้มลง มือไม่ทันได้ยันพื้น แต่สะโพก ก้นกบหรือหลังกระแทกพื้นก่อน

ในปี ค.ศ.1990 Cyrus Cooper และคณะได้ทำการศึกษาจำนวนสะโพกหักในทุกทวีปทั่วโลก[5] และพบว่า มีกระดูกสะโพกหักทั่วโลกประมาณ 1.66 ล้านคนโดยทวีปเอเชียมีจำนวนสะโพกหักสูงสุดคือร้อยละ 26 ของทั่วโลก รองลงมาคือ ยุโรป และอเมริกาเหนือ คาดว่าจำนวนสะโพกหักในทวีปเอเชีย จะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 37 ในปีค.ศ. 2025 และร้อยละ 45 ในปี 2050 จำนวนสะโพกหักจะเพิ่มขึ้นในอัตราสูงสุดในทวีปเอเชีย รองลงมาคือ ลาตินอเมริกา อเมริกาเหนือ และยุโรป เนื่องจากทวีปเอเชียและลาตินอเมริกากำลังมีประชากรสูงอายุเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากอย่างรวดเร็ว คาดว่าในปีค.ศ. 2050 จะมีสะโพกหักทั่วโลกประมาณ 6.26 ล้านคน โดยเพิ่มขึ้นจากปีค.ศ. 1990 ในเพศชายร้อยละ 310 และเพศหญิงร้อยละ 240 (ภาพที่ 2)

ในสหภาพยุโรป 27 ประเทศคาดว่ามีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจำนวน 27.5 ล้านคน (เพศหญิง 22 ล้านคน เพศชาย 5.5 ล้านคน) ในปีค.ศ. 2010จะมีกระดูกหักใหม่ประมาณปีละ 3.5 ล้านคน ประกอบด้วยกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง กระดูกข้อมือ และกระดูกอื่นๆหัก จำนวน 620,000 คน 520,000 คน 560,000 คน และ 1,800,000 คนตามลำดับ โดยสองในสามจะเกิดในเพศหญิง และคาดว่าจะมีกระดูกหักเพิ่มขึ้นเป็น 4.5 ล้านคนในปีค.ศ. 2025 โดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 28[6]

ประเทศจีนคาดว่ามีผู้ป่วยกระดูกพรุนมากกว่า 70 ล้านคน

ประเทศอินเดียในปีค.ศ. 2003 มีผู้ป่วยกระดูกพรุนประมาณ 26 ล้านคน และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นเป็น 36 ล้านคนในปีค.ศ. 2013

ประเทศญี่ปุ่นในปีค.ศ. 2001 ในประชากรอายุ 50-79 ปี มีความชุกของโรคกระดูกพรุนที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังร้อยละ 35 และกระดูกสะโพกร้อยละ 9.5

ออสเตรเลียมีผู้ป่วยสะโพกหักประมาณ 2.2 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 11 ของเพศชาย และร้อยละ 27 ของเพศหญิง

อุบัติการณ์สะโพกหัก

มีความแตกต่างกันอย่างมากของอุบัติการณ์สะโพกหักในแต่ละภูมิภาคทั่วโลก[6] กลุ่มประเทศสแกนดิเนเวียมีอุบัติการณ์สูงสุด คือสูงกว่า 400 ต่อ 100,000 และพบได้รองลงมาในไต้หวัน และในทวีปยุโรปเช่นออสเตรีย สวิส สาธารณรัฐเชค ฮังการี เบลเยียมและในทวีปอื่น เช่นสิงคโปร์ ตุรกี ฮ่องกง สหรัฐอเมริกา เกาหลี ญี่ปุ่น มาเลเซีย ฟิลิปปินส์

อุบัติการณ์ต่ำที่สุดคือตูนิเซียในทวีปแอฟริกา (ภาพที่ 3) อุบัติการณ์ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการสูงอายุ การล้ม ความอ่อนแอของกระดูกและกล้ามเนื้อ การไม่ออกกำลังกาย การรับประทานแคลเซียมในระดับต่ำ การมีระดับของวิตามินดีในเลือดต่ำ การเปลี่ยนแปลงลักษณะการดำรงชีวิต[7, 8] และการมีรายได้ประชาชาติต่อหัวของประชากร (gross domestic product per capita) สูง lifetime risk ของสะโพกหักในชาวผิวขาวมีค่าประมาณ 1 ใน 6

ประเทศจีนมีกระดูกสะโพกหักปีละประมาณ 687,000 คน ระหว่างปีค.ศ. 1988 ถึง 1992 พบว่าอุบัติการณ์สะโพกหักเพิ่มขึ้นร้อยละ 34 ในเพศหญิงและร้อยละ 33 ในเพศชาย[1] อัตราการครองเตียงหลังสะโพกหักเฉลี่ย 19-24 วัน ซึ่งมากกว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งต่อมลูกหมากและโรคหัวใจ

ประเทศญี่ปุ่นระหว่างปีค.ศ. 1987-1997 พบอุบัติการณ์สะโพกหักเพิ่มขึ้น1.7 เท่า คาดว่ากระดูกสะโพกหักในปีค.ศ. 2010 มีจำนวน 153,000 คน และจะเพิ่มขึ้นเป็น 238,000 คนในปีค.ศ. 2030

ประเทศเกาหลี ในประชากรอายุ 75 ปีขึ้นไป มีอุบัติการณ์สะโพกหักในเพศหญิงและเพศชายเป็นจำนวน 430 ต่อ 100,000 และ 297 ต่อ 100,000 ตามลำดับ

ออสเตรเลียมีผู้ป่วยสะโพกหักปีละ 200,000 คน

อุบัติการณ์สะโพกหักในจังหวัดเชียงใหม่

สมพันธ์ ผดุงเกียรติและคณะในปี ค.ศ.1997 ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ สะโพกหัก ในแต่ละช่วงอายุของประชากรชาวเชียงใหม่ ซึ่งมีทั้งสิ้น 1,443,245 คน ผู้มีอายุมากกว่า 50 ปีจำนวน 268,139 คนหรือร้อยละ 16.8 พบผู้ป่วยสะโพกหัก 391 คน อายุเฉลี่ย 74.4 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย 2.1 เท่า คิดเป็นอุบัติการณ์ crude incidence 151.2 ต่อ 100,000 มี adjusted incidence 192.9 ต่อ 100,000 ซึ่งต่ำกว่าสหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น ฮ่องกงและสิงคโปร์ แต่สูงกว่าจีนและมาเลเซีย[9] คือมีอุบัติการณ์ในระดับปานกลาง

ด้วยทุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุน ประสิทธิ์ วงค์ตรีรัตนชัยและคณะได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์สะโพกหัก อีกครั้งในปี ค.ศ.2013 พบว่าประชากรเชียงใหม่เพิ่มขึ้นเป็น 1,658,298 คน มีผู้สูงอายุมากกว่า 50 ปี จำนวน 381,204 คน หรือร้อยละ 23 พบผู้ป่วยสะโพกหักสูงขึ้นมากถึง 690 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ crude incidence 181.0 ต่อ 100,000 มี adjusted incidence 253.3 (ผู้ชาย135.9 ผู้หญิง 367.9) อายุเฉลี่ย 76.7 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย 2.4 เท่า สาเหตุสำคัญของกระดูกสะโพกหักคือการล้มธรรมดาในระดับที่ยืนหรือเดิน (simple fall) ซึ่งพบสูงถึงร้อยละ 79 อุบัติการณ์สะโพกหักเกิดขึ้นน้อยในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 60 ปี แต่พบสูงขึ้นอย่างรวดเร็วคล้ายตัวเลขยกกำลังในประชากรอายุมากกว่า 70 ปี (ภาพที่ 4) และพบอุบัติการณ์สูงที่สุดในประชากรอายุมากกว่า 84 ปี (1238.9 ต่อ 100,000) ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยสะโพกหักเกิดขึ้นในกลุ่มอายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไป คาดว่าประเทศไทยมีกระดูกสะโพกหักในปี ค.ศ. 2006, 2025 และ 2050 เป็นจำนวน 23,426 คน 34,246 คน และ 56,443 คนตามลำดับ[10]

Economic Burden

สหภาพยุโรปในปีค.ศ. 2010 มีค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนจำนวน 3 หมื่น 7 พันล้านยูโร โดยเป็นค่ารักษากระดูกหัก ค่ายา และค่าดูแลผู้ป่วยระยะยาว เป็นจำนวนร้อยละ 66, 5 และ 29 ตามลำดับค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาลเนื่องจากกระดูกหักมีปริมาณสูงกว่าค่าใช้จ่ายในโรคเบาหวาน โรคหัวใจขาดเลือด และมะเร็งเต้านม[6] ในปีค.ศ. 2005 ประเทศสหรัฐอเมริกามีค่าใช้จ่ายในการรักษาคนไข้โรคกระดูกพรุนจำนวน 1 หมื่น 7 พันล้านเหรียญ จำนวนกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนที่สูงที่สุดคือกระดูกสันหลัง แต่กลับพบว่าค่าใช้จ่ายของการรักษาสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนมีปริมาณสูงถึงร้อยละ 72 ของค่าใช้ทั้งหมด[11] ประเทศจีนในปีค.ศ. 2003 มีค่าใช้จ่ายตรง (direct cost) ในการรักษาสะโพกหักเฉลี่ยคนละ 3,603 เหรียญสหรัฐ มีค่าใช้จ่ายรวมปีละ 1,500 ล้านเหรียญสหรัฐ คาดว่าค่าใช้จ่ายจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 6 ในแต่ละปี[1]

Gap of osteoporosis treatment

ผู้ป่วยสะโพกหักทุกรายมีความเสี่ยงสูง ต่อการเกิดกระดูกหักใหม่ในตำแหน่งต่างๆของร่างกาย จึงควรได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนทุกราย อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Cadarette และคณะในปี ค.ศ. 2008 กลับพบว่าในสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักเพียงร้อยละ 35 เท่านั้นที่ได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุน[12] การศึกษาในสหภาพยุโรป 27 ประเทศในปีค.ศ. 2010 ก็พบลักษณะคล้ายกัน โดยมี treatment gap โดยเฉลี่ยร้อยละ 59 ในเพศชายและร้อยละ 57 ในเพศหญิง ประเทศที่มี treatment gap สูงสุดคือบัลกาเรียและประเทศแถบทะเลบอลติก ซึ่งมีการรักษาผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาไม่ถึงร้อยละ 15[6] ข้อมูลของประเทศไทยในปี ค.ศ. 2005 พบว่ามีผู้ป่วยสะโพกหักเพียงร้อยละ 6 เท่านั้นที่ได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยาลดการสลายกระดูก (antiresorptive agent) แสดงว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกระดูกพรุนและผู้ป่วยสะโพกหักซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักใหม่ในส่วนต่างๆของร่างกายยังไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง[13] ความผิดปกตินี้มิได้เกิดขึ้นเฉพาะในประเทศไทย แต่เกิดขึ้นในสหรัฐอเมริกา[11]และประเทศส่วนใหญ่ในยุโรปด้วย[6]

Urbanization

การศึกษาที่จังหวัดเชียงใหม่พบว่าประชาชนในเขตอำเภอเมืองมีอุบัติการณ์สะโพกหักสูงกว่าในชนบทอย่างมีนัยสำคัญ (ในเขตอำเภอเมือง 203.71 ต่อ 100,000 นอกเขตอำเภอเมือง 176.86 ต่อ 100,000) ซึ่งเข้าใจว่า ประชาชนในชนบทมีการออกกำลัง และมีการทำงานมากกว่า ทำให้กล้ามเนื้อและกระดูกแข็งแรงกว่า และทำให้ล้มยากกว่า[10]

Mechanism of hip fracture

การศึกษาในปีค.ศ. 2013 พบว่าร้อยละ 79 เกิดจากการล้มในระดับที่ยืนหรือเดิน (simple fall) (ภาพที่ 5) มีเพียงร้อยละ11 ตกจากที่สูง ร้อยละ 5 เกิดจากอุบัติเหตุจากยานพาหนะ[10]ดังนั้นการป้องกันมิให้กระดูกสะโพกหัก จากโรคกระดูกพรุนจึงควรเน้นเรื่องการป้องกันมิให้ผู้สูงอายุล้ม

Consequences of osteoporosis

ผลกระทบสำคัญที่สุดของโรคกระดูกพรุนคือการเกิดกระดูกหัก ตำแหน่งสำคัญที่มีผลต่ออัตราตาย คุณภาพชีวิต ค่ารักษาพยาบาล ผลต่อสังคมและครอบครัว คือกระดูกสันหลัง สะโพก หัวไหล่ เชิงกราน ซี่โครงและข้อมือ โดยเฉพาะ

อย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักหลายปล้อง หรือกระดูกสะโพกหัก จะมีคุณภาพชีวิตด้อยลงมากกว่าผู้มีอายุเท่ากันอย่างถาวร[14] (ภาพที่ 6)

ในยุโรป disability ที่เกิดจากกระดูกพรุนมีผลมากกว่าโรคมะเร็ง รูมาตอยด์ หอบหืด และความดันโลหิตสูง คาดว่ามีการสูญเสียในประเด็นคุณภาพชีวิตเป็นจำนวน 1.2 ล้าน Quality Adjusted Life Years (QALY) ในแต่ละปี[6]

จากการศึกษาของจงจิตรและคณะ ในปี ค.ศ. 2003 ได้ติดตามผู้ป่วยสะโพกหัก และศึกษาคุณภาพชีวิต ด้วย SF 36 และ physical function ต่างๆ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เป็นเวลา 6 เดือนหลังสะโพกหัก พบว่าคนไข้สะโพกหักมีคุณภาพชีวิตและ physical function ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ในทุกๆ domain[15]

อัตราตายหลังกระดูกหัก

ในสหภาพยุโรปพบว่าอัตราตายโดยเฉลี่ยหลังจากกระดูกหักเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่าทั้งเพศชายและเพศหญิง และอัตราตายสูงสุดเกิดขึ้นในช่วงแรกหลังกระดูกหัก อัตราตายจะสูงต่อไปอย่างน้อย 5 ปี[6] มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับอัตราตายหลังจากสะโพกหัก พบอัตราตายปีแรกในประเทศต่างๆแตกต่างกันระหว่างร้อยละ 12 ถึง 36 โดยเพศชายมีอัตราตายสูงกว่าเพศหญิง ในปีค.ศ. 2010 คาดว่ามีชาวยุโรปเสียชีวิตโดยมีความสัมพันธ์กับกระดูกหัก 43,000 คน[16, 17] ประเทศแถบตะวันออกกลางพบว่ามีอัตราตายหลังสะโพกหักสูงกว่าในยุโรป 2-3 เท่า[18] สุวัฒน์และคณะในปีค.ศ. 2001 ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยสะโพกหักในจังหวัดเชียงใหม่ พบอัตราตายขณะเข้ารับการรักษาครั้งแรกในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 2.1[19]

ธนวัฒน์และคณะในปี ค.ศ. 2010 ได้วิเคราะห์อัตราตายในช่วงระยะเวลา 10 ปีในกลุ่มผู้ป่วยสะโพกหักจำนวน 367 ราย ด้วย Kaplan Meier Survival Analysis (ภาพที่ 7) พบว่าอัตราตายที่เวลา 3, 6, 12, 24, 36, 60, 96, และ 120 เดือนมีค่าเท่ากับร้อยละ 10 , 14, 18, 27, 32, 45, 55, และ 68 ตามลำดับ อัตราตายหลังจากสะโพกหักสูงมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปีแรกมีอัตราตายเฉลี่ยร้อยละ 18 (เพศหญิง 16 เพศชาย 31) และสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 8 เท่า อัตราตาย 10 ปีร้อยละ 68 ผู้ป่วยเสียชีวิตครึ่งหนึ่ง (median survival time) ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 6 ปี (ผู้ชาย 3 ปี 6 เดือน ผู้หญิง 7 ปี) ปัจจัยสำคัญของการเสียชีวิตสูงอย่างมีนัยสำคัญคือ เพศชาย การสูงอายุมากกว่า 70 ปี และรับการรักษาสะโพกหักโดยวิธีไม่ผ่าตัด[20] การศึกษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาในปี ค.ศ. 2010 พบอัตราตายในผู้ป่วย intertrochanteric fracture สูงถึงร้อยละ 23.6 ในปีแรก และพบว่าการรักษาโดยวิธีไม่ผ่าตัด มีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดถึง 3 เท่า[21]

ความสามารถในการเดิน

ในยุโรปผู้ป่วยสะโพกหักส่วนใหญ่จะไม่สามารถกลับมามีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันได้เหมือนเดิม[6] การศึกษาความสามารถในการเดินหลังจากสะโพกหักในจังหวัดเชียงใหม่ในปี 2013 พบว่า แม้เวลาจะผ่านไปถึง 6 เดือน แต่ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยยังต้องอาศัยอุปกรณ์ช่วงพยุงเดินเช่น cane หรือ walker มีเพียง 1 ใน 3 เท่านั้นสามารถเดินได้เอง[10]

ค่าใช้จ่ายในประเทศไทย

การศึกษาของภัทรวรรณและวิวัฒน์ ที่โรงพยาบาลรามาธิบดีในปี ค.ศ. 2005 พบว่าผู้ป่วยสะโพกหักมีค่าใช้จ่ายตรง (direct cost)[22] เมื่อเข้านอนโรงพยาบาลครั้งแรกเฉลี่ยสูงถึง 59,881 บาท และ ค่าใช้จ่ายรวมเฉลี่ยใน 1 ปี สูงถึง 116,458 บาท ซึ่งคิดเป็น 1 ใน 3 ของรายได้เฉลี่ยต่อหัวของประชากรของประเทศไทย[22]

ความเสี่ยงกระดูกหักเพิ่มขึ้น

Prevalent fracture เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักใหม่ในทุกส่วนของร่างกาย การมีprevalent fracture ของสะโพก กระดูกสันหลัง และข้อมือจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกดังกล่าวหักใหม่เป็นจำนวน 2.3, 4.4, และ 3.3 เท่า ตามลำดับนอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงกระดูกหักเพิ่มขึ้นในตำแหน่งอื่นของร่างกายด้วย[23]

Lindsay และคณะในปี ค.ศ.2001 พบว่า หากผู้ป่วยเกิดกระดูกสันหลังแล้ว จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่สูงถึงร้อยละ 20 ภายใน 1 ปี และเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปความเสี่ยงจะสูงขึ้น 5 เท่าและ 12 เท่า หากเคยมีกระดูกสันหลังหัก 1 ปล้อง และ2 ปล้องขึ้นไปตามลำดับ[24]

Fracture Prevention

เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยกระดูกพรุนซึ่งเคยมีกระดูกหักแล้ว จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักใหม่ในทุกส่วนของร่างกาย ผู้ป่วยจึงควรได้รับความรู้เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุน ควรรับประทานอาหารที่ดีมีโปรตีน แคลเซี่ยมแร่ธาตุ และวิตามินต่างๆ ควรออกกำลังกายชนิดที่เหมาะสมอย่างสม่ำเสมอ ฝึกการทรงตัวเพื่อลดความเสี่ยงต่อการล้ม หลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยง และควรได้รับยารักษากระดูกพรุนอย่างต่อเนื่อง เป็นเวลามากกว่า 1 ทศวรรษที่ได้มีกระบวนการรณรงค์ผ่านการประชุม สัมมนา การโฆษณาประชาสัมพันธ์ด้วยสิ่งพิมพ์และสื่ออิเล็กโทรนิกส์ต่างๆ เพื่อเพิ่มความตระหนักในหมู่แพทย์ พยาบาล และประชาชน ให้รู้ถึงภัยและผลสืบเนื่องของโรคกระดูกพรุน แต่ความเป็นจริงที่เกิดขึ้นในทุกทวีปทั่วโลกกลับพบว่าวิธีการต่างๆนั้นล้มเหลว มีผู้ป่วยกระดูกพรุนและกระดูกหักเพียงส่วนน้อยในทวีปยุโรป[6] อเมริกา[12] และเอเชีย[13]ที่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม

มีเพียงกระบวนการ Fracture Liaison Service (FLS)[25] ซึ่งพัฒนาขึ้นในสกอตแลนด์ สหราชอาณาจักร สามารถทำให้ผู้ป่วยซึ่งเคยมีกระดูกหัก และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักใหม่ได้รับการตรวจมวลกระดูก ได้พบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคกระดูกพรุน มีผลทำให้อัตราการรักษาโรคกระดูกพรุนสูงขึ้น และจำนวนกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนลดลง liaison หมายถึงการประสานงาน กระบวนการFLS หมายถึงเมื่อมีผู้ป่วยกระดูกหักเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทั้งในแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน จะมีเจ้าหน้าที่ผู้ประสานงานซึ่งส่วนใหญ่เป็นพยาบาลผู้สนใจและมีความรู้เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุน ทำฐานข้อมูลผู้ป่วย ลงรหัสโรค ประสานงานให้ผู้ป่วยได้พบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคกระดูกพรุนเพื่อรับการรักษา ทำการประเมินความเสี่ยงต่อการล้ม สอนวิธีบริหารร่างกายที่เหมาะสม และให้ความรู้เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุน และส่งต่อข้อมูลแผนการรักษาให้แพทย์ ทั่วไป (general practitioner)[26] กระบวนการนี้มีผลทำให้ความเสี่ยงกระดูกหักใหม่ลดลงอย่างชัดเจน หลายประเทศได้นำกระบวนการลักษณะเดียวกับ FLS ไปใช้และประสบผลสำเร็จเป็นอย่างดีเช่น แคนาดา สหรัฐอเมริกา ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์

Kaiser Permanente เป็นองค์กรเอกชนที่การดำเนินกิจการโรงพยาบาลและการประกันสุขภาพที่ใหญ่ที่สุดของสหรัฐอเมริกา ประกอบด้วยศูนย์การแพทย์ 37 แห่ง สำนักงานแพทย์จำนวน 611 แห่ง แพทย์ 14,600 คน พยาบาลและบุคลากรจำนวน 167,300 คน มีรายได้ปีละ 1,600 ล้านเหรียญ Kaiser Permanente ได้เริ่มโครงการ Healthy Bone Program[27] ในปีค.ศ. 2001 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอัตราสะโพกหักลงร้อยละ 25-50 ในระยะเวลา 10 ปี ระหว่างปีค.ศ. 2001-2009 ผลจากการใช้กระบวนการ 10 ขั้นตอน สามารถทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกหักได้รับการตรวจมวลกระดูกด้วยวิธี DXA มากขึ้น มีผู้ได้รับการรักษากระดูกพรุนเพิ่มขึ้นโดยตลอด ในปีค.ศ. 2009 สามารถลดอัตราสะโพกหักลงได้มากกว่า ร้อยละ 40 ซึ่งนับว่าประสบความสำเร็จอย่างสูง (ภาพที่ 8)

Minimal Trauma Fracture Liaison Service (MTFLS)[28] ในเมืองเล็กๆชื่อ Concord ตั้งอยู่ทางตะวันตกของนครซิดนีย์ประเทศออสเตรเลีย มีประชากร 14,150 คน ได้ทำวิจัยลักษณะ prospective, controlled fracture prevention ในเวลา 4 ปีใช้กระบวนการ FLS ในผู้ป่วยกระดูกหักจากการบาดเจ็บไม่รุนแรง ศึกษาความคุ้มค่าโดยการหา The incremental costs per QALY gained (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) วิเคราะห์ด้วย Markov model พบว่า MTFLS มีความคุ้มค่า (cost effectiveness) และสามารถลดอัตรากระดูกหักใหม่ได้มากกว่าร้อยละ 40

American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) ได้ตั้งคณะทำงานขึ้นในปีค.ศ. 2012 ประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญหลายสาขาจากทวีปออสเตรเลีย ยุโรป และอเมริกา วัตถุประสงค์เพื่อหาวิธีลดอุบัติการณ์สะโพกหักลงร้อยละ 20 และลดค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคกระดูกพรุนลงภายในปีค.ศ. 2020 ใช้ชื่อโครงการว่า Making the first fracture the last fracture[29]

International Osteoporosis Foundation (IOF) ในปีค.ศ. 2013 ได้รณรงค์ให้ทุกประเทศทั่วโลกดำเนินกิจกรรม Capture The Fracture Campaign โดยอาศัยกระบวนการลักษณะเดียวกับ FLS ซึ่ง IOF เชื่อว่าเป็นเพียงกระบวนการเดียวที่สามารถเพิ่มการดูแลรักษาผู้ป่วยกระดูกพรุนอย่างมีประสิทธิภาพ จะทำให้กระดูกหักใหม่เกิดขึ้นลดลง อัตราตายลดลง ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยกระดูกหักลดลง และประหยัดงบประมาณของชาติได้[30]

สรุป

โรคกระดูกพรุนทำให้กระดูกเปราะและหักง่าย จำนวนกระดูกหักกำลังเพิ่มขึ้นในหลายภูมิภาคของโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทย กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมีผลกระทบอย่างรุนแรงต่อประชากร ทั้งด้านอัตราตาย ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน การเดิน คุณภาพชีวิต และค่าใช้จ่ายในการรักษากระดูกหักและภาวะกระดูกพรุน มีผลกระทบต่อตัวผู้ป่วยเอง ครอบครัวและต่อสังคม ผู้ป่วยซึ่งเคยมีกระดูกหักมาก่อนจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักใหม่ในตำแหน่งๆของร่างกาย เราจึงควรช่วยกันป้องกันโรคกระดูกพรุน และป้องกันมิให้เกิดกระดูกหักใหม่ กระบวนการที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าประสบความสำเร็จ สามารถลดอัตราการเกิดกระดูกหักใหม่ ลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล มีความคุ้มค่าคุ้มทุน และยังช่วยประหยัดงบประมาณได้คือ Fracture Liaison Service

References

1. International Osteoporosis Foundation. Facts and Statistics. http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics
2. Wasnich RD. Epidemiology of osteoporosis. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism Fourth Edition Lippincott Williams and Wilkins. 1999.
3. Johnell O and Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 17:1726.
4. Society AC. Breast Cancer Facts & Figures. 2005-2006. Available from: http://www.cancer.org.
5. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int. 1992;2(6):285-9.
6. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporos Int. 2012;23(9):2239-56.
7. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. Am J Med. 1997;103(2A):3S-8S; discussion S-11S.

8. Monane M, Avorn J. Medications and falls. Causation, correlation, and prevention. Clin Geriatr Med. 1996;12(4):847-58.
9. Phadungkiat S, Chariyalertsak S, Rajatanavin R, Chiengthong K, Suriyawongpaisal P, Woratanarat P. Incidence of hip fracture in Chiang Mai. J Med Assoc Thai. 2002;85(5):565-71.
10. Wongtriratanachai P, Luevitoonvechkij S, Songpatanasilp T, Sribunditkul S, Leerapun T, Phadungkiat S, et al. Increasing incidence of hip fracture in Chiang Mai, Thailand. J Clin Densitom. 2013;16(3):347-52.
11. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. J Bone Miner Res. 2007;22(3):465-75.
12. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Levin R, Stedman MR, Choudhry NK, et al. Trends in drug prescribing for osteoporosis after hip fracture, 1995-2004. J Rheumatol. 2008;35(2):319-26.
13. Sattaya Rojanasthien, Siripong Chiewchantanakit, and Tanawat Vaseenon. Diagnosis and treatment of osteoporosis following hip fracture in Chiang Mai University Hospital. Journal of the Medical Association of Thailand ...88 Suppl 5:S65 (2005)
14. Foundation NO. Fast Facts on Osteoporosis. Available from: http://www.nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm.
15. Jongjit J, Komsopapong L, Songjakkaew P, Kongsakon R. Health-related quality of life after hip fracture in the elderly community-dwelling. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003;34(3):670-4.
16. Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fractures in the elderly: predictors of one year mortality. J Orthop Trauma. 1997;11(3):162-5.
17. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, Sledge CB. Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications. Clin Orthop Relat Res. 1984(186):45-56.
18. Baddoura R, Hoteit M, El-Hajj Fuleihan G. Osteoporotic fractures, DXA and fracture risk assessment: meeting future challenges in the Eastern Mediterranean Region. J Clin Densitom 2011 Aug 10
19. Chariyalertsak S, Suriyawongpisal P, Thakkinstain A. Mortality after hip fractures in Thailand. Int Orthop. 2001;25(5):294-7.
20. Vaseenon T, Luevitoonvechkij S, Wongtriratanachai P, Rojanasthien S. Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand. J Clin Densitom. 2010;13(1):63-7.
21. Lewsirirat S, Thanomsingh P. Mortality and ambulatory status after intertrochanteric fracture treated at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Thailand. The Thai Journal of Orthopaedic Surgery. 2010;34(3-4):5-12.
22. Woratanarat P, Wajanavisit W, Lertbusayanukul C, Loahacharoensombat W, Ongphiphatanakul B. Cost analysis of osteoporotic hip fractures. J Med Assoc Thai. 2005;88 Suppl 5:S96-104.
23. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000;15(4):721-39.
24. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001;285(3):320-3.
25. Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi ML, McLellan AR, Mitchell PJ, Sale JE, Wahl DA; IOF CSA Fracture Working Group.Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. Osteoporos Int. Jul 2011;22(7):2051-2065

26. McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillian C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2003 Dec;14(12):1028-34.

27. Dell R. Fracture prevention in Kaiser PermanenteSouthern California. Osteoporos Int (2011) 22 (Suppl 3):S457–S460

28. Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. Osteoporos Int (2012) 23:97–107

29. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE Jr, McLellan A, Mitchell PJ, Silverman S, Singleton R, Siris E; ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. J Bone Miner Res. 2012 Oct;27(10):2039-46.

30. www.capture-the-fracture.org

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

(Risk Assessment for Osteoporotic Fracture)

องอาจ พฤทธิภาส

บทนำ

คำจำกัดความของโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ตามที่องค์การอนามัยโรค (WHO; World Health Organization)[1] ได้ให้ไว้ คือ โรคทางกระดูกที่ส่งผลทำให้เกิดภาวะมวลกระดูกต่ำ (low bone mass) ร่วมกับมีโครงสร้างของกระดูกในระดับจุลภาค (microarchitecture) ที่แย่ลง อันเป็นผลให้เกิดการเปราะหักง่ายของกระดูก (fragility fracture) โดยลักษณะกระดูกหักในโรคกระดูกพรุนนั้นสามารถเกิดขึ้นได้โดยไม่จำเป็นต้องมีแรงกระทบที่รุนแรง

นอกจากนี้สถาบันสุขภาพแห่งชาติ (NIH; The National Institutes of Health Consensus Development)[2] ก็ได้ให้คำจำกัดความที่ใกล้เคียงกันว่า กระดูกพรุนเป็นโรคที่เกิดจากการที่กระดูกมีความแข็งแรงที่ลดลง (compromised bone strength) และมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่เพิ่มขึ้น (increased risk of fracture) โดยตำแหน่งที่พบว่ามีกระดูกหักได้บ่อย ได้แก่ กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูก radius ส่วนปลาย

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม metabolic bone disease และส่งผลกระทบมากกว่าร้อยละ 40 ของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน[3]และโรคดังกล่าวถือเป็นภัยเงียบที่พบบ่อยส่วนใหญ่ไม่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกนำมาก่อน จากการศึกษาของ Cooper และคณะ พบว่า ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ไม่มีอาการแสดงแต่อย่างใด[4]การหักของกระดูกสะโพกก็มีผลกระทบต่อผู้ป่วยมากเช่นกันเพราะส่งผลทั้งระยะสั้น การรักษาตัว ในโรงพยาบาล ความเจ็บป่วยในระยะยาว (morbidity) ภาวะทุพพลภาพ (disability) รวมถึงการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ในช่วง 1 ปีแรกอีกด้วย[5-7]

ในปัจจุบัน เรามีเครื่องมือที่นำมาใช้เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ได้แก่

การตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกโดยเครื่องมือทางรังสีวิทยา เช่น ใช้รังสีเอ็กซ์ 2 ระดับพลังงาน (dual energy X-ray absorptiometry; DXA) หรือ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (quantitative ultrasound; QUS)

การประเมินความเสี่ยงของกระดูกหักโดยใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก (clinical risk factors)

การตรวจทางชีวเคมีเพื่อดูการอัตราการผลัดเปลี่ยนของเนื้อเยื่อกระดูก (bone turnover markers)

การตรวจความหนาแน่นของกระดูกโดยใช้เครื่อง Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)

การตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วยวิธีนี้ ใช้กันอย่างแพร่หลาย วิธีนี้ใช้เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนโดยองค์การอนามัยโรค (World Health Organization; WHO)[8] จนถือว่าได้ว่าเป็น gold standard ในการวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุน โดยตรวจวัดปริมาณแร่ธาตุของกระดูกต่อพื้นที่ของภาพที่วัดได้ในลักษณะ 2 มิติ (areal bone mineral density, aBMD) และมีหน่วยเป็นกรัมต่อเซนติเมตร โดยมีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแปลผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูกโดยเครื่อง DXA ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขององค์การอนามัยโรค (World Health Organization; WHO)

Category	T-score
Normal bone mass	>-1.0
Osteopenia	-2.5 to -1.0
Osteoporosis	<-2.5
Severe osteoporosis	<-2.5 with fragility fracture

(ดัดแปลงจากเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขององค์การอนามัยโรค (World Health Organization; WHO)

แม้ว่าการการตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง DXA จะถือว่าเป็นมาตรฐานหลักในการให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนก็ตาม เรากลับพบว่า เครื่องมือดังกล่าวมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ[9] ดังต่อไปนี้

1. เครื่อง DXA สามารถประเมินผลออกมาเป็น 2 มิติ (dimension) เท่านั้น ซึ่งในความเป็นจริง กระดูกของเราเป็นลักษณะ 3 มิติ ดังนั้นเครื่อง DXA จึงไม่สามารถสร้างภาพเป็น 3 มิติได้ และยังไม่สามารถบอกถึงจุลกายวิภาค (microarchitecture) ของกระดูกที่แท้จริงได้
2. เครื่อง DXA ไม่สามารถแยกระหว่างการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของกระดูก จากเนื้อกระดูกที่หนาขึ้น (geometric change) กับ ความหนาแน่นของแร่ธาตุในกระดูกที่เพิ่มขึ้น (material change)
3. ค่าความหนาแน่นของกระดูกอาจถูกบิดเบือนไปจากค่าที่เป็นจริงโดยความผิดปกติของโครงสร้างบางอย่างในร่างกาย ได้แก่ ภาวะหินปูนเกาะที่หลอดเลือดแดงใหญ่ (aortic calcification) ภาวะหินปูนเกาะที่เนื้อเยื่อ (soft tissue calcification) เป็นต้น

จากข้อจำกัดบางประการของเครื่อง DXA ดังกล่าวข้างต้น เราจึงไม่สามารถใช้การตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก ด้วยเครื่อง DXA เพียงอย่างเดียวเป็นเครื่องมือชี้วัดความแข็งแรงของกระดูกโดยรวมทั้งหมด ทั้งนี้ยืนยันได้จากการศึกษาในงานวิจัยต่างประเทศหลาย ๆ แหล่ง[10-12] พบว่า ประชากรที่เกิดกระดูกหักส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มที่มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำ (osteopenia)กล่าวคือ กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดการเปราะหักง่ายของกระดูก โดยส่วนใหญ่มีค่าความหนาแน่นของกระดูก ที่ T-score มากกว่า -2.5 ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาของ The National Osteoporotic Risk Assessment พบว่า ร้อยละ 82 (ผู้ป่วยจำนวน 1,852 คนจากทั้งหมด 2,259 คน) ของหญิงวัยทอง (postmenopausal women) ที่มีกระดูกหัก หลังจากติดตามการรักษาที่ 1 ปี พบว่ามีค่า T-score มากกว่า -2.5 และพบว่าร้อยละ 67 (ผู้ป่วยจำนวน 1,514 รายจากทั้งหมด 2,259 ราย) มีค่า T-score มากกว่า -2.0 นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไปของ Schuit และคณะ[12] ก็ให้ผลลัพธ์ไปในแนวทางเช่นเดียวกันว่า ร้อยละ 56 (ผู้ป่วยจำนวน 280 รายจากทั้งหมด 499 ราย) ของกระดูกหักที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ในผู้หญิง และ ร้อยละ 79 (ผู้ป่วยจำนวน 115 รายจากทั้งหมด 145 ราย) ของกระดูกหักที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง ในผู้ชาย มีค่า T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5

ด้วยข้อจำกัดของการตรวจมวลกระดูกด้วยเครื่อง DXA ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น จึงมีการพัฒนาเครื่องมืออื่น ๆ ที่ดีขึ้น เพื่อใช้ในการประเมินโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักตามมาในอนาคต ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก จึงเป็นปัจจัยที่สำคัญที่

สามารถนำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักได้ ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อการเกิดกระดูกหัก การศึกษาของ Kanis และคณะ แสดงให้เห็นว่า อายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยง (independent risk factor) ที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในอนาคต โดยผู้นิพนธ์พบว่าในผู้หญิงที่มีค่ามวลกระดูกที่ T-score ระดับ -2.5 เหมือนกัน ผู้หญิงวัยตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการกระดูกสะโพกหักมากกว่าเป็น 5 เท่าเมื่อเทียบกับผู้หญิงวัยทองที่อายุประมาณ 50 ปี[13] อีกทั้งมีหลักฐานสนับสนุนว่าการใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก ร่วมกับการมีค่ามวลกระดูกที่ต่ำ (low bone mass density) มีความแม่นยำในการพยากรณ์ความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากกว่าการใช้เพียงค่ามวลกระดูกที่ต่ำเพียงอย่างเดียว[13-14] ในปีค.ศ.2008 ที่ผ่านมาจึงได้มีการพัฒนาเครื่องมือประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักโดยใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก (Fracture Risk Assessment Tool; FRAX) โดยถูกดัดแปลงให้เหมาะสม ภายใต้การดูแลของ Kanis และคณะ รวมทั้งองค์กรต่าง ๆ ได้แก่ American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), มูลนิธิโรคกรดูกพรุนในประเทศสหรัฐอเมริกา (The National Osteoporosis Foundation; NOF), The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) และ The International Osteoporosis Foundation (IOF)

สำหรับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกใน FRAX นั้น มีอยู่ทั้งหมด 10 ปัจจัย หรือแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ง่าย ๆ ดังนี้ คือ

1. Demographic data ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์
2. History of fracture ได้แก่ ประวัติกระดูกหักจากแรงกระทำที่ไม่รุนแรง (fragility fracture) และ ประวัติกระดูกสะโพกหักในบิดาหรือมารดา (parental hip fractures)
3. Patient Comorbidities ได้แก่ ประวัติการใช้ยาสเตียรอยด์อย่างต่อเนื่อง โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคร่วมอื่น ๆ ที่เป็นสาเหตุให้เกิดโรคกระดูกพรุนแบบทุติยภูมิ (secondary osteoporosis)

รายละเอียดของแต่ละปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก แสดงอยู่ใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รายละเอียดแสดงปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกของเครื่องมือ FRAX

Table 2 Clinical Risk Factors Considered in FRAX	
Clinical Risk Factors	*Description*
1.Demographic Characteristics	
1.1 Age	Accept ages between 40 and 90 years
1.2 Sex	Male or Female
1.3 Body Mass Index (kg/m^2)	Weight in Kilogram and Height in Centimeter
1.4 Current smoking	-
1.5 Alcohol use	> 3 units/day (a unit of alcohol is equivalent to a glass of beer [285 ml], an ounce [30 ml] of spirits, or a medium-sized glass of wine [120 ml])
2.Previous history of fracture	
2.1 History of fragility fracture	Including radiographic evidence of vertebral compression fracture
2.2 Family history of osteoporosis	Hip fracture in mother or father (parental hip fracture)
3. Comorbidities	
3.1 Corticosteroid use	Exposed to $\geq$ 5 mg/day of Prednisolone for $\geq$ 3 mo (or equivalent doses of other glucocorticoids)
3.2 Rheumatoid arthritis	Diagnosis confirmed by a health-care professional
3.3 Secondary osteoporosis	Type-I diabetes, osteogenesis imperfecta in adults, untreated long-standing hypothyroidism and hypogonadism or premature menopause, chronic malnutrition or malabsorption, chronic liver disease, and chronic kidney disease

(ดัดแปลงจากเครื่องมือประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักโดย Professor Kanis)

ตารางที่ 3 ตารางแสดงแนวทางการให้ยารักษากระดูกพรุนแก่ผู้ป่วยโดย The National Osteoporosis Foundation

Table 3 National Osteoporosis Foundation 2008 Guidelines for Pharmacologic Treatment of Osteoporosis[27]	
Category	*Pharmacologic Treatment Should Be Considered*
Applicable populations	Postmenopausal women and men $\geq$ 50 yr of age presenting with:
1. Previous fracture	Hip or vertebral fracture **or**
2. Osteopenia	T-score between -1.0 and -2.5 at the femoral neck or spine and a 10-yr probability of a hip fracture of $\geq$ 3% or a 10-yr probability of a major osteoporosis-related fracture of $\geq$ 20% based on the U.S. –adapted World

	Health Organization algorithm **or**
3. Osteoporosis	T-score of ≤ -2.5 at the femoral neck or spine

(ดัดแปลงจากแนวทางการให้ยารักษากระดูกพรุนแก่ผู้ป่วยโดย The National Osteoporosis Foundation)

การนำเครื่องมือ FRAX มาประยุกต์ใช้เป็นแนวทางทางคลินิก (Clinical Guidelines)

มูลนิธิโรคกระดูกพรุนในประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำการประเมินความเสี่ยงการหักของกระดูกโดยเครื่องมือ FRAX ในผู้ป่วยที่มีค่ามวลกระดูกของกระดูกสันหลัง กระดูก femur ส่วน หรือส่วนของกระดูกสะโพกทั้งหมด อยู่ในช่วง -1.0 จนถึง -2.5 โดยที่ต้องไม่ได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนมาก่อน และได้ให้แนวทางการให้ยารักษากระดูกพรุนแก่ผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ดังตารางที่ 3

FRAX มีข้อดีอยู่หลายประการ คือ 1) ใช้ได้กับประชากรทั้งเพศชายและหญิง 2) ใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกเป็นหลักโดยไม่จำเป็นต้องใช้ค่าความหนาแน่นของกระดูกก็ได้ 3) มีการตรวจสอบยืนยันการใช้ในประชากรหลายเชื้อชาติทั่วโลก และ 4) มีการชี้แนะแนวทางการรักษาชัดเจนหลังจากทำการประเมินแล้ว แม้ว่าเครื่องมือ FRAX จะเป็นเครื่องมือที่น่าเชื่อถือและมีข้อดีอยู่หลายประการ แต่ก็มีข้อจำกัดอยู่บางประการเช่นกัน

1. บางครั้งแนวทางในการพิจารณารักษาจากการคำนวณโดยเครื่องมือ FRAX ได้ผลไม่เหมือนกับแนวทางเดิมที

มูลนิธิโรคกระดูกพรุนในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ให้มาก่อน โดยพิจารณาให้ยารักษากระดูกพรุนที่ T-score ≤ -2.5 ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยหญิงวัยทองอายุ 50 ปี เชื้อชาติอเมริกัน มีดัชนีมวลกาย 24.1 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ไม่มีโรคประจำตัวหรือปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก ๆ แต่มีค่า T-score ที่ -2.5 ผู้ป่วยรายนี้ หลังจากเข้าสูตรคำนวณโดยเครื่องมือ FRAX พบว่า ได้ค่าความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักที่ 10 ปีเท่ากับร้อยละ 8.7 สำหรับ major osteoporotic fracture และได้ร้อยละ 2.5 สำหรับกระดูกสะโพกหัก ผลลัพธ์นี้ถ้าพิจารณาตามแนวทางปฏิบัติจากตารางที่ 2 ของแนวทางการรักษาของ NOF ปีค.ศ. 2008 จะพบว่าผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุน แต่ถ้าอิงตามค่าความหนาแน่นกระดูกตามแนวทางของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนในประเทศสหรัฐอเมริกา เดิม ผู้ป่วยรายนี้ต้องได้รับยารักษากระดูกพรุน เพราะค่า T-score อยู่ที่ -2.5

2. จำกัดการใช้ FRAX เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป
3. ถ้าผู้ป่วยบางรายมีค่าปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอื่น ๆ ที่ไม่อยู่ในเครื่องมือ FRAX อาจทำให้ผลลัพธ์ความเสี่ยงในการ

เกิดกระดูกหักคลาดเคลื่อนได้ เช่น ผู้ป่วยบางรายมีความเสี่ยงทางคลินิกด้วยประวัติเคยล้มมาก่อนในช่วง 12 เดือน ที่ผ่านมา มีระดับการทำกิจกรรมต่าง ๆ ในระดับต่ำ (low physical activity) ไม่ถูกนำมาใช้คำนวณในเครื่องมือ FRAX

4. เครื่องมือ FRAX ไม่ได้คำนวณความหนาแน่นของกระดูกที่บริเวณสันหลัง (lumbar spine BMD)
5. FRAX ไม่ได้คำนึงถึงปริมาณปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกแต่ละข้อ ที่อาจมีความสำคัญต่อการเกิดกระดูกหัก เช่น

ปริมาณบุหรี่ที่สูบ จำนวนของกระดูกที่หักในอดีต เป็นต้น การใส่ปัจจัยเสี่ยงแต่ละข้อใน FRAX มีลักษณะเป็นแบบ dichotomous คือ มี หรือ ไม่มีเท่านั้น ในขณะที่ความสำคัญของปัจจัยเสี่ยงกับโอกาสในการเกิดกระดูกหักน่าจะเป็นลักษณะเป็นแบบ continuous มากกว่า**การตรวจวัดโดยใช้ค่าดัชนีชีวเคมีการผลัดเปลี่ยนกระดูก (Assessment of Biochemical Markers of Bone Turnover)**

โรคกระดูกพรุนถูกแบ่งเป็น 2 ประเภทโดยอาศัยค่าดัชนีการผลัดเปลี่ยนกระดูก คือ การผลัดเปลี่ยนกระดูกต่ำ (low-turnover) และการผลัดเปลี่ยนกระดูกสูง (high-turnover) เราพบว่าโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยทอง (postmenopausal osteoporosis หรือ primary type-I osteoporosis) หรือ โรคกระดูกพรุนในภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากเกินไป (hyperparathyroidism)[15] เป็นกลุ่มโรคกระดูกพรุนที่มีการผลัดเปลี่ยนกระดูกสูง ในขณะเดียวกันภาวะ transient osteoporosis ในชายสูงอายุ ก็ถือว่ามีการผลัดเปลี่ยนกระดูกสูงเช่นกัน[16] อย่างไรก็ตาม โรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ (aged-related osteoporosis หรือ primary type-II osteoporosis) หรือผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด หรือยาสเตียรอยด์ กลับมีระดับการผลัดเปลี่ยนกระดูกต่ำ (low bone turnover)[17-18] โดยมีค่าดัชนีชีวเคมีของการผลัดเปลี่ยนกระดูก (bone turnover markers; BTMs) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก คือ ค่าดัชนีการสลายกระดูก (bone resorption markers; BRMD) และค่าดัชนีการสร้างกระดูก (bone formation markers) มีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 รายละเอียดค่าดัชนีชีวเคมีของการผลัดเปลี่ยนกระดูก (bone turnover markers, BTMs)

Table 5 Bone Turnover Markers	
Bone resorption markers	*Bone formation markers*
<u>Produce by osteoclast</u>: - Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)	<u>Noncollagenous protein:</u> -serum bone-specific alkaline phosphatase (s-BALP) -serum and urine osteocalcin (s-OC and u-OC)
<u>Collagen degradation products:</u> -free and total pyridinolines (PYD) -free and total deoxypyridinolines (DPD) -serum and urine N-telopeptide of collagen cross-links (NTX) - serum and urine C-telopeptide of collagen cross-links (CTX)	<u>Collagenous protein:</u> -carboxyterminal propeptide of type-I collagen (PICP) -aminoterminal propeptide of type-I collagen (PINP)

(ดัดแปลงจากตารางแสดงค่าดัชนีชีวเคมีของการผลัดเปลี่ยนกระดูก (bone turnover markers, BTMs) ในตำรา Primer)

ค่าดัชนีการสลายกระดูก สามารถตรวจสอบได้จากผลลัพธ์ที่เกิดจากการสลายกระดูกโดยเซลล์ osteoclast ซึ่งเซลล์ osteoclast มีการสลาย extracellular matrix และปล่อย collagen breakdown products จำนวนมากออกมาในกระแสเลือด ในที่สุดสารเหล่านี้จะถูกเมตะบอไลท์ตับและไต เป็นผลให้เราสามารถตรวจสอบสารเหล่านี้ได้ในเลือด หรือปัสสาวะ ได้แก่ สาร N-telopeptide of collagen cross-links (NTx), สาร C-telopeptide of collagen cross-links (CTx), สาร pyridinolines (PYD) และสาร deoxypyridinolines (DPD) นอกจากนี้เซลล์ osteoclast ยังทำหน้าที่สร้างเอนไซม์ tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) ซึ่งสามารถตรวจวัดได้ในเลือดเช่นกัน

ระดับค่า BTMs นำมาใช้ประเมินประสิทธิผลหลังจากให้ยารักษากระดูกพรุนได้ด้วย โดยปกติหลังจากให้ยารักษากระดูกพรุนกลุ่ม antiresortive agents ไปแล้วนั้น ค่า BRM ควรจะลดลงอยู่ระหว่างร้อยละ 20 ถึง 80 ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของยาชนิดนั้น และชนิดของดัชนีชีวเคมีที่ทำการตรวจ[19-20]และค่า BRM ควรจะลดลงอยู่ในระดับต่ำสุด (Nadir level) ประมาณ 3 เดือนหลังจากวันที่ได้รับยาครั้งแรก และคงอยู่ในระดับนั้นอย่างต่อเนื่อง หรือการประเมินว่าการเปลี่ยนแปลงของค่า BRMs นั้นมีนัยสำคัญ ควรจะต้องมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่าร้อยละ 25-30 ถ้าเป็นการตรวจในเลือด หรือมากกว่าร้อยละ 50-60 ถ้าเป็นการตรวจในปัสสาวะดังนั้น ในกรณีที่ค่า BRMs ไม่อยู่ในระดับต่ำลง ก็สามารถสันนิษฐานได้ว่าผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยา หรือ ยาที่ให้ไปนั้นไม่เหมาะสมกับผู้ป่วย

สรุป

การตรวจความหนาแน่นของกระดูกถือเป็นมาตราฐานในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และใช้เป็นส่วนสำคัญในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก เราพบว่าส่วนใหญ่ของการเปราะหักง่ายของกระดูก เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความหนาแน่นกระดูกต่ำหรือภาวะกระดูกพรุน เครื่องมือ FRAX ถูกนำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักใน 10 ปี โดยอาศัยปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกหลาย ๆ ประการ โดยไม่จำเป็นต้องอาศัยค่าความหนาแน่นกระดูก การพิจารณาการรักษาโรคกระดูกพรุนจากเครื่องมือนี้มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกบางร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงการเกิดกระดูกสะโพกหักใน 10 ปีตั้งแต่ร้อยละ 3 ขึ้นไป หรือร่วมกับปัจจัยเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งหลักตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปการตรวจค่าดัชนีชีวเคมีการผลัดเปลี่ยนกระดูกมีประโยชน์ในการประเมินประสิทธิผลของยารักษาโรคกระดูกพรุนประเภท antiresorptive หรือ anabolic และอาจช่วยในการประเมินผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อกระดูกหักสูงเนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือสำหรับการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักใดที่สมบูรณ์ที่สุด ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้เครื่องมือหลายชนิดร่วมกัน โดยใช้การตรวจความหนาแน่นกระดูก เครื่องมือ FRAX และค่าทางชีวเคมีการผลัดเปลี่ยนกระดูกพร้อม ๆ กัน เพื่อพยากรณ์ความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

เอกสารอ้างอิง

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285:785-95.
3. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res. 1997;12:24-35.
4. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res. 1992;7:221-7
5. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2004;15:38-42.
6. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE, et al. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. Am J Public Health 1997;87:398-403.
7. Cumming SR and Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002;359:1761-7.
8. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of WHO Study Group. World Health Organ Rep Ser 1994;843:1-129.
9. Aasis Unnanuntana, Brian PG, Joseph ML, et al. Current concepts review of The Assessment of Fracture Risk''. J Bone Joint Surg Am. 2010;92:744.
10. Siris ES, Chen YT, Berger ML, et al. Bone minral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004;64:1108-12.
11. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. J Bone Miner Res. 2005;20:1813-9.
12. Schuit SC, van der Klift M, Pols HA, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. Bone. 2004;34:195-202. Erratum in: Bone. 2006;33:603.
13. Kanis JA, McCloskey, Oden A, et al. National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int. 2008;19:1395-408.

14. Kanis JA, Oden A, McCloskey, et al. FRAX and its applications to clinical practice. Bone. 2009;44:734-43.
15. Shidara K, Inaba M. (Bone metabolic marker for osteoporosis). Nippon Rinsho. 2009;67:927-31. Japanese.
16. Korompilias AV, Karantanas AH, Beris AE, et al. Transient osteoporosis. J Am Acad Orthop Surg. 2008;16:480-9.
17. Boskey AL, DiCarlo E, Meldelsohn R, et al. Comparison of mineral quality and quantity in iliac crest biopsies from high- and low-turnover osteoporosis: an FT-IR microspectroscopic investigation. Osteoporos Int. 2005;16:2031-8.
18. Masaki H, Miki T. [Biochemical markers of bone in steroid (glucocorticoid) induced osteoporosis (GIOP)]. Clin Calcium. 2006;16:1823-32. [Japanese]
19. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and bone turnover explain the reductions in incidences of non-vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1586-92.
20. Black DM, Cumming SR, Ensrud KE. Randomized Trial of effects of alendronate on risk of fracture in woman with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet.1996;348:1535-41.

โรคกระดูกพรุนในเพศชาย

พ.ต.ท. นพ. ธนวัฒน์ อำพันทรัพย์

นพ. นิติรัตน์ สถิตย์กิตติ

บทนำ

โรคกระดูกพรุนในเพศชายถือได้ว่าเป็นปัญหาที่สำคัญ โดยมีการพัฒนาแนวทางการวินิจฉัย การป้องกัน และการรักษาให้มีประสิทธิภาพอย่างสูงสุด[1] นอกจากนี้เมื่อเราศึกษาถึงระดับชีววิทยาของกระดูกจะพบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างกลไกในการเกิดโรคกระดูกพรุนในเพศชายและในเพศหญิง ทั้งๆที่ปัจจุบันเรามีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนในเพศชายมากขึ้น แต่พบว่าการตรวจคัดกรอง การวินิจฉัยและการรักษากลับไม่ได้เพิ่มขึ้นตามที่ควรจะเป็นคือ เพียงร้อยละ 10.6 เท่านั้น

การเจริญเติบโตของกระดูก

การสะสมมวลกระดูกในเพศชายจะค่อยๆเพิ่มสูงขึ้นในวัยเด็กและเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงวัยรุ่น โดยที่การสะสมมวลกระดูกสูงสุด (Peak bone mass) จะพบในช่วงเข้าสู่วัยหนุ่ม ซึ่งแตกต่างจากเพศหญิงซึ่งจะพบตั้งแต่ช่วงวัยรุ่นแล้ว[2] แสดงให้เห็นว่าเพศชายจะมีอัตราการเพิ่มของมวลกระดูกได้ค่อนข้างช้ากว่าเพศหญิง โดยที่เพศหญิงเฉลี่ยอยู่ที่อายุ 16 ปี ส่วนเพศชายเฉลี่ยอยู่ที่อายุ 18 ปี นอกจากนี้เพศชายจะมีการพัฒนาในส่วนของกระดูกชั้นนอกหรือกระดูกทึบ (cortical bone) มากกว่าและโครงสร้างของกระดูกจะใหญ่กว่าเพื่อเป็นไปตามขนาดของร่างกายที่เจริญเติบโตขึ้น ความแตกต่างดังกล่าวทำให้โอกาสการเกิดกระดูกหักในเพศชายน้อยกว่าและช่วงอายุที่เกิดกระดูกหักจะช้ากว่าเพศหญิง ซึ่งคำอธิบายยังไม่เป็นที่ชัดเจน แต่คาดว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศ (โดยฮอร์โมนเพศชายอาจจะช่วยกระตุ้นการสร้างกระดูกและการขยายใหญ่ของกระดูกมากกว่าฮอร์โมนเพศหญิง), ความเข้มข้นของ growth factor และแรงทางกายภาพที่กระทำต่อตัวกระดูก เช่น การทำงานของกล้ามเนื้อมัดใหญ่รอบกระดูกนั้นๆ เป็นต้น

ผลกระทบของอายุที่มีผลต่อโครงสร้างกระดูกในเพศชาย

อายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยหลักที่สำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกและโครงสร้างของกระดูก ไม่ว่าจะเป็นเพศชายหรือเพศหญิง[3] การสูญเสียของกระดูกชั้นในหรือกระดูกฟ่าม (trabecular bone) ซึ่งพบได้มากในกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกจะเริ่มสูญเสียตั้งแต่ช่วงวัยกลางคนและลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อเข้าสู่ช่วงวัยชรา การเปลี่ยนแปลงนี้จะเกิดในเพศชายน้อยกว่าเพศหญิง เนื่องจากเพศชายจะมีกระดูก

ชั้นในที่บางกว่าและมีการสูญเสียของกระดูกชั้นในที่น้อยกว่าเพศหญิง นอกจากนี้อายุที่มากขึ้นทำให้กระดูกชั้นนอกบางลงและเกิดรูพรุนของกระดูกชั้นนอกมากขึ้น แต่ในเพศชายจะมีกระบวนการขยายขนาดของเปลือกหุ้มด้วนนอกของกระดูก (periosteal bone) ส่งผลให้กระดูกในเพศชายหักยากขึ้น[4] โดยทั่วไปการสูญเสียมวลกระดูกในเพศชายและหญิงมักจะคล้ายคลึงกัน แต่เพศชายจะเกิดช้ากว่า ส่วนในเพศหญิงหลังจากหมดประจำเดือนแล้วมวลกระดูกจะลดลงอย่างรวดเร็ว

อุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักในเพศชาย

กระดูกหักในเพศชายพบได้บ่อย โดยแบ่งออกเป็น 2 ช่วงคือ ช่วงวัยรุ่น 15-24 ปี และหลังจากอายุ 65 ปีขึ้นไป โดยช่วงอายุ 40-60 ปีจะมีอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักน้อยกว่า[5] (Fig. 1) ประเภทหรือชนิดของการเกิดกระดูกหักในแต่ละช่วงอายุก็มีความแตกต่างกัน โดยในช่วงอายุน้อยมักจะเกิดกระดูกหักที่กระดูกระยางค์และมักจะสัมพันธ์กับอุบัติเหตุที่รุนแรง ในขณะที่เมื่อเข้าสู่วัยชราจะพบได้บ่อยบริเวณกระดูกสันหลัง และกระดูกข้อสะโพกและมักเกิดจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

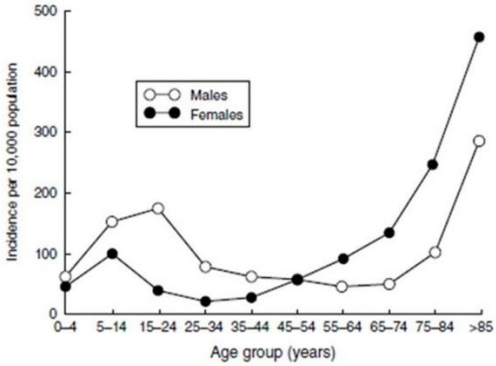


Fig.1 Average annual fracture incidence rate per 10,000 population in Leicester, UK, by age group and by sex

อุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักในเพศชายมีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วคล้ายๆกับเพศหญิง แต่มักจะเริ่มเกิดช้ากว่าเพศหญิงราว 5-10 ปี อุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักในเพศชายและเพศหญิงคือ 20-25% และ 25-33% ตามลำดับ[3] จากการศึกษาพบว่าในเพศชายเมื่อกระดูกสะโพกหักแล้วจะมีโอกาสเสียชีวิตใน 1 ปีหรือมีภาวะทุพลภาพมากกว่าเพศหญิง[6] (37% vs 17%) นอกจากนี้เพศชายยังพบภาวะกระดูกสันหลังหักได้บ่อยกว่าเพศหญิง แต่มักไม่ค่อยมีอาการทางคลินิกแสดงให้เห็น[7-9]

ในช่วง 2-3 ทศวรรษที่ผ่านมาพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักทั้งในเพศชายและหญิง[10,11] โดยในประเทศตะวันตกพบว่าอัตราการเกิดกระดูกสะโพกหักเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา หลังจากนั้นอัตราการหักก็ลดลงโดยเฉพาะในเพศหญิง[12,13] ยังไม่มีคำอธิบายที่ชัดเจนแต่อาจสัมพันธ์กับการที่มีการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคกระดูกพรุนมากขึ้น, การเพิ่มขึ้น

ของคนอ้วน และการสูบบุหรี่ที่ลดน้อยลง เป็นต้น ในทางกลับกันพบว่าในประเทศเอเชียมีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักมากขึ้น[14] เนื่องจากมีความเป็นสังคมเมืองมากขึ้นและวัฒนธรรมที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้เชื่อว่าสิ่งแวดล้อมน่าจะมีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของจำนวนและสัดส่วนของประชากรสูงวัยในแต่ละประเทศ ส่งผลให้มีการเกิดกระดูกหักมากขึ้น

สาเหตุของการเกิดโรคกระดูกพรุนในเพศชาย

การเกิดกระดูกหักในเพศชายจะสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ได้แก่ ความบอบบางของกระดูกและการลดลงของมวลกระดูกทำให้กระดูกหักง่าย การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูก ส่วนประกอบ และคุณสมบัติบางประการ อายุที่มากขึ้นและประวัติการเกิดกระดูกหักในอดีต ล้วนมีความสัมพันธ์และส่งต่อโอกาสการเกิดกระดูกหักในครั้งต่อไปมากขึ้น (recurrent fracture)[3,15] นอกจากนี้ยังพบว่าผู้สูงอายุมักจะหกล้มได้บ่อยและเป็นสาเหตุที่ทำให้กระดูกหักเพิ่มสูงขึ้นด้วย[16]

โรคกระดูกพรุนในเพศชายมีสาเหตุ โดยพบว่า 1/4 - 2/3 ของเพศชายจะเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis)[3,10] (Fig. 2) เช่น จากการติดสุราเรื้อรัง การใช้ยาสเตียรอยด์ในปริมาณมาก ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย (hypogonadism) และมักจะมีโรคประจำตัวและต้องรับประทานยาหลายชนิด ทำให้เกิดภาวะพร่องของมวลกระดูกและเกิดกระดูกหักได้ง่ายในที่สุด จากการศึกษาวิจัยในปัจจุบันพบว่า ยารักษาโรคเบาหวาน โรคพาร์กินสัน การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ และยาคลายกังวลเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลกระทบต่อการทำนายการเกิดกระดูกสะโพกหักใน 10 ปีข้างหน้าโดยเครื่องมือ FRAX[17]

Primary
Aging
Idiopathic
Secondary
Hypogonadism
Glucocorticoid excess
Alcoholism, tobacco use
Renal insufficiency
Gastrointestinal, hepatic disorders, malabsorption
Hyperparathyroidism
Anticonvulsant
Thyrotoxicosis
Chronic respiratory disorders
Anemias, hemoglobinopathies
Immobilization
Osteogenesis imperfecta
Homocystinuria
Systemic mastocytosis
Neoplastic diseases and chemotherapy
Rheumatoid arthritis

Fig.2 สาเหตุของการเกิดโรคกระดูกพรุนในเพศชาย

<u>โรคกระดูกพรุนที่เกิดจากอายุที่มากขึ้น</u> (Aging or Senile osteoporosis)

อายุที่มากขึ้นทำให้เซลล์สร้างกระดูกมีจำนวนลดลงไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย พบว่าหลังจากอายุ 30 ปี อัตราการสลายกระดูกจะมากกว่าอัตราการสร้างทำให้กระดูกบางลงและเกิดโรคกระดูกพรุนได้ในที่สุด สำหรับเพศหญิงนั้นจะมีการสูญเสียมวลกระดูกได้มากถึงร้อยละ 50 ส่วนเพศชายประมาณร้อยละ 30 ภายใน 3-5 ปีทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของกระดูก นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่ออายุมากขึ้นเพศหญิงจะมีการเพิ่มขึ้นของการสลายของกระดูกทำให้เกิดรูพรุนของกระดูกชั้นใน (trabecular perforation) มากขึ้นส่งผล

ให้ความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) ลดลงถึง 60% แต่ในเพศชายจะมีการลดลงของการสร้างกระดูกทำให้กระดูกชั้นในบางลง (trabecular thinning) ส่งผลให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง 25% ซึ่งน่าจะเป็นสิ่งที่อธิบายได้ว่า ทำไมเพศหญิงจึงเกิดกระดูกหักได้ง่ายกว่าเพศชายเมื่ออายุมากขึ้น

<u>โรคกระดูกพรุนที่ไม่ทราบสาเหตุ</u> (Idiopathic osteoporosis)

โรคกระดูกพรุนที่ไม่ทราบสาเหตุนั้นสามารถพบได้ในเพศชายทุกช่วงวัย[18] มักจะพบในช่วงก่อนอายุ 65-70 ปี สาเหตุเกิดจากอัตราการสร้างกระดูกที่ลดลง และสัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรม โดยยีนส์ที่เกี่ยวข้องนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด

<u>ภาวะการพร่องฮอร์โมนเพศ</u> (Hypogonadism)

ฮอร์โมนเพศมีความสำคัญต่อสุขภาพของกระดูก, การสะสมของมวลกระดูก และมีผลต่อความแข็งแรงของกระดูกเพศชายในวัยผู้ใหญ่[18] ภาวะการพร่องฮอร์โมนมีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของมวลกระดูกและทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็วตั้งแต่ช่วงแรก จากการศึกษาพบว่าการให้ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถเพิ่มมวลกระดูกได้ โดยสาเหตุหนึ่งที่สำคัญของภาวะการพร่องฮอร์โมนเพศอย่างรุนแรงเกิดจากการได้รับยากดฮอร์โมนเพศชายในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก (androgen deprivation therapy (ADT)) โดยจะพบว่าผู้ป่วยจะเกิดการสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็ว และมีโอกาสเกิดกระดูกหักได้สูงถึงร้อยละ 20 หลังจากได้รับยากลุ่มนี้มาเป็นระยะเวลา 5 ปี[19]

ถึงแม้ว่าฮอร์โมนเพศจะมีความสำคัญ แต่ผลต่อสรีรวิทยาของกระดูกยังไม่ชัดเจน[20-22] ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) เป็นฮอร์โมนที่มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของกระดูกทั้งในเพศชายและหญิง โดยมีหลักฐานว่าผู้ชายที่ขาดเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน จะมีการพัฒนาของกระดูกที่ช้าและมีมวลกระดูกลดลง ยิ่งไปกว่านั้นฮอร์โมนเอสโตรเจนยังมีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูก ค่ามวลกระดูก และอัตราการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ชายสูงอายุมากกว่าฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน ส่งผลให้เกิดกระดูกหักง่าย[23] อย่างไรก็ตาม ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนก็ยังเป็นตัวชี้วัดของการสร้าง, การสลายกระดูกและการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเยื่อหุ้มกระดูก[27,28] ระดับของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนในกระแสเลือดนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหักน้อย แต่จะมีผลก็ต่อเมื่อมีปริมาณในกระแสเลือดน้อยมาก[29] จากการศึกษาพบว่าโปรตีนโกบูลิน (globulin) ที่จับกับฮอร์โมนเพศ (sex hormone-binding protein, SHBG) ที่มีปริมาณสูงย่อมมีโอกาสทำให้เกิดกระดูกหักได้ง่าย[28] โดยความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนเอสโตรเจน เทสโทสเตอโรน และSHBG จะมีผลต่อการประเมินการรักษาทางคลินิก

การประเมินโรคกระดูกพรุนในเพศชาย

แนวทางในการประเมินโรคกระดูกพรุนในเพศชายยังไม่ได้มีแนวทางที่ชัดเจน แต่มีคำแนะนำที่ครอบคลุมแนวทางการรักษาไว้ดังนี้[30]

1. การตรวจมวลกระดูก (Bone mineral density, BMD)

การตรวจมวลกระดูกในเพศชายถือว่าเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการทำนายการเกิดกระดูกหักในอนาคตได้พอๆกับในเพศหญิง[31] โดยมีข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจดังนี้

1.1 เพศชายอายุ ≥ 70 ปี

1.2 เพศชายอายุ 50-69 ปีที่มีความเสี่ยงในการสูญเสียมวลกระดูก ได้แก่ น้ำหนักตัวน้อย (BMI ≤ 20) เคยมีประวัติกระดูกหักง่ายหรือมีกระดูกสันหลังผิดรูปมาก่อน เคยได้รับยาสเตียรอยหรือยาอื่นๆที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศหรือได้รับยากดฮอร์โมนเพศ พิษสุราเรื้อรัง เป็นต้น

เหตุผลที่แนะนำให้ตรวจมวลกระดูกในเพศชายที่มีอายุ ≥ 70 ปี[32] เนื่องจากอายุช่วงนี้มีความคุ้มค่าในการส่งตรวจ[33,34] อย่างไรก็ตามสหรัฐอเมริกาก็ยังไม่มีข้อมูลรับรองที่เพียงพอ จึงต้องใช้อายุช่วงนี้มาเป็นเกณฑ์ในการพิจารณาส่งตรวจมวลกระดูกไปก่อน[35]

การลดลงของมวลกระดูกในเพศชายอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ให้ใช้ค่า T-score เป็นเกณฑ์เหมือนเพศหญิง กล่าวคือ ถ้า T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 แสดงว่ามีภาวะกระดูกบาง ถ้าน้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 แสดงว่ามีภาวะกระดูกพรุน ในกรณีที่อายุน้อยกว่า 50 ปี ให้ใช้ค่า Z-score เป็นเกณฑ์ ถ้าน้อยกว่า -2 ให้หาสาเหตุและวินิจฉัยว่ามีมวลกระดูกต่ำกว่าที่ควรจะเป็น (below expected range) โดยค่า T- score ควรจะเปรียบเทียบในเพศชายและเชื้อชาติเดียวกัน และควรตรวจที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกสะโพกเป็นหลัก สำหรับตำแหน่งกระดูกปลายแขนให้ใช้ที่ตำแหน่ง 33% radius จะใช้ในกรณีที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพกไม่สามารถแปลผลได้ หรือผู้ชายที่เป็นต่อมลูกหมากที่ได้รับยาต้านฮอร์โมนเพศชาย

การประเมินโดยใช้ FRAX เป็นเครื่องมือที่บอกถึงโอกาสของการเกิดกระดูกหักใน 10 ปีข้างหน้า โดยใช้ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงต่างๆ แทนที่จะเป็นค่าผลมวลกระดูกอย่างเดียว เช่น อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติกระดูกหักในอดีต โรคประจำตัว ประวัติกระดูกหักง่ายในครอบครัว เป็นต้น อย่างไรก็ตามไม่มีผลการศึกษาที่แสดงว่าการใช้ FRAX สามารถประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาเทียบเท่ากับการตรวจมวลกระดูกหรือประวัติการเกิดกระดูกหัก

ผู้ชายที่ได้รับยากดฮอร์โมนเพศชายมีความเสี่ยงต่อการสูญเสียมวลกระดูกและทำให้เกิดกระดูกหักมากขึ้น โดยเฉพาะในช่วง 5 ปีแรกหลังจากที่ฮอร์โมนเพศลดลง[19,36] เช่นเดียวกับผู้ชายที่ได้รับยาสเตียรอยด์ในปริมาณสูง ดังนั้นเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยากดฮอร์โมนเพศชายหรือยาสเตียรอยด์ควรพิจารณาเริ่มตรวจ

มวลกระดูก ถ้าผลอยู่ในเกณฑ์ปกติให้พิจารณาตรวจซ้ำทุก 1-2 ปี แต่ถ้าตรวจพบว่ามวลกระดูกลดลงควรพิจารณาการป้องกันภาวะกระดูกพรุนโดยการให้ยากลุ่ม bisphosphonate

2. การประเมินทางคลินิก

การประเมินทางคลินิกในเพศชายที่ตรวจพบว่ามีมวลกระดูกลดลงนั้นควรซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด เพื่อหาสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูก ไม่ว่าจะเป็นประวัติการใช้ชีวิตประจำวัน ภาวะโภชนาการ (โดยเฉพาะการได้รับแคลเซียม วิตามินดี อาหารจำพวกโปรตีน) การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ และประวัติสำคัญในครอบครัว รวมทั้งประวัติการเกิดกระดูกหักง่ายมาก่อนและปัจจัยเสี่ยงในการพลัดตกหกล้มก็เป็นสิ่งที่สำคัญ

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในเพศชายเป็นสิ่งที่สำคัญ เนื่องจากในเพศชายมักจะเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis) ส่งผลให้การวินิจฉัยและแนวทางในการรักษาแตกต่างจากโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis) สิ่งที่ควรจะต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Fig. 3) ได้แก่

Serum calcium, phosphate, creatinine, alkaline phosphatase, liver function
Complete blood count
Serum 25(OH) vitamin D
Serum total testosterone
24-hour urine calcium, creatinine, and sodium
Targeted diagnostic testing in men with signs, symptoms, or other indications of secondary disorders
When an etiology is not apparent after the above, additional testing may be appropriate, including: calculated free or bioavailable testosterone, serum protein electrophoresis with free κ and λ light chains and/or urine protein electrophoresis, tissue transglutaminase antibodies (for celiac disease), thyroid function tests, and PTH levels

Fig 3. Lab investigation for osteoporosis in men

เพศชายที่มีภาวะกระดูกบางหรือกระดูกพรุนอาจมีกระดูกสันหลังหักที่ไม่มีอาการ (Asymptomatic vertebral compression fracture) ดังนั้นควรพิจารณาส่งตรวจภาพรังสีกระดูกสันหลังด้านข้าง (Film TL spine (Lateral view)) ส่วนการตรวจค่าทางชีวเคมีการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover marker) ใช้ช่วยทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักและมีประโยชน์ในการติดตามการตอบสนองต่อการรักษา

การป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนในเพศชาย

ความสำคัญของการป้องกันการเกิดกระดูกหักในเพศชายนั้นคล้ายคลึงกับในเพศหญิง ในช่วงต้นของชีวิตการรับประทานอาหารและการออกกำลังกายที่เหมาะสม ร่วมกับการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกล้วนส่งผลดีต่อมวลกระดูกในเพศชายและเพศหญิง การได้รับแคลเซียมและวิตามินดีที่เพียงพอส่งผลดีต่อมวลกระดูกและสามารถป้องกันการเกิดกระดูกหักได้ ปัจจุบันแนะนำว่าเพศชายที่มีอายุระหว่าง 30-70 ปีควรได้รับแคลเซียมวันละ 1,000 มิลลิกรัม และเมื่ออายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไปควรได้รับวันละ 1,200 มิลลิกรัม ในส่วนของวิตามินดีนั้น ถ้ามีอายุระหว่าง 30-70 ปีควรได้รับ 600 IU ต่อวัน และ 800 IU ต่อวันถ้าอายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไป[37] ปัจจัยที่ส่งผลต่อการพลัดตกหกล้มถือเป็นสิ่งที่สำคัญและสามารถป้องกันได้ เช่น ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง การทรงตัวที่ไม่ดี หรือแม้กระทั่งประวัติการพลัดตกหกล้มในอดีตเป็นสิ่งที่ควรได้รับการแก้ไข

การรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย

การได้รับแคลเซียมและวิตามินดีที่เพียงพอ ร่วมกับการออกกำลังกายที่เหมาะสมถือว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการเพิ่มมวลกระดูกในเพศชาย รวมทั้งควรพิจารณาหาสาเหตุและทำการรักษาโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิด้วย ปัจจุบันยารักษาโรคกระดูกพรุนสามารถเพิ่มมวลกระดูกและลดโอกาสการเกิดกระดูกหักได้ แต่ข้อมูลอาจจะไม่ได้มากเหมือนกับการศึกษาในเพศหญิง โดยข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชายตามแนวทางของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยปี 2559 มีดังนี้

1. เพศชายอายุ ≥ 50 ปีที่มีประวัติกระดูกสะโพกหรือกระดูกสันหลังหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง
2. ผู้ชายอายุ ≥ 70 ปีที่มีค่ามวลกระดูกที่ตำแหน่งกระดูกสะโพกหรือกระดูกสันหลัง T-score ≤ -2.5
3. ผู้ชายอายุ ≥ 50 ปีที่มีค่า FRAX (ความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ 10 ปีข้างหน้า) > 3%
4. ผู้ชายอายุ< 70 ปีที่ได้รับการรักษาแบบให้ยาต้านฮอร์โมนเพศชาย (Androgen Deprivation Therapy) และมีค่า T-score ≤ -2.5

<u>โรคกระดูกพรุนในเพศชายที่ไม่ทราบสาเหตุ</u> (Idiopathic osteoporosis)

ยารักษาโรคกระดูกพรุนได้แก่ alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate, teriparatide และ denosumab ล้วนมีประสิทธิภาพทำให้มวลกระดูกเพิ่มขึ้นได้[38-40] โดยไม่ขึ้นกับอายุหรือการทำงานของฮอร์โมนเพศ ถึงแม้ว่าการศึกษาในเพศชายจะมีไม่มากนัก แต่การรักษาด้วยยากลุ่มนี้ก็ยังคงได้ประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหัก จากการศึกษาของยา zoledronate พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหักในเพศชายได้[41] และสามารถลดการเกิดกระดูกหักซ้ำในผู้ชายและผู้หญิงที่มีกระดูกสะโพกหักมาก่อนได้[42]

โรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการได้รับยาสเตียรอยด์

การรักษาด้วยยา bisphosphonate เช่น alendronate และ risedronate สามารถเพิ่มมวลกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้ว่าข้อมูลการศึกษาในกลุ่มนี้จะมีไม่มาก แต่ก็สามารถลดการเกิดกระดูกหักได้[43,44] จากการศึกษาของยา teriparatide พบว่ายา teriparatide มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหักได้ดีกว่ายา alendronate ทั้งในผู้ชายและผู้หญิงที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการได้รับยาสเตียรอยด์[45]

โรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุมาจากภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ

ยา bisphosphonate, denosumab และ teriparatide มีประสิทธิภาพในการเพิ่มมวลกระดูกในเพศชายที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ โดยยา bisphosphonate และ denosumab สามารถป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับยากดฮอร์โมนสำหรับรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้อีกด้วย นอกจากนี้ยา denosumab สามารถลดโอกาสการเกิดกระดูกสันหลังหักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้[46]

การให้ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนทดแทนสามารถเพิ่มระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนและเทสโทสเตอโรนในกระแสเลือดและยังสามารถเพิ่มมวลกระดูกในเพศชายที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศได้[47,48] แต่การลดการเกิดกระดูกหักยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจน ในกรณีที่เพศชายสูงอายุที่มีการทำงานของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนลดลงตามอายุที่มากขึ้นโดยยังไม่มีอาการที่รุนแรง การให้ฮอร์โมนทดแทนยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนว่ามีประโยชน์หรือไม่ ดังนั้นจะพิจารณาให้ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนทดแทนในผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักและมีระดับserum testosterone ต่ำกว่า 200 ng/dl (6.9 nmol/liter) และมีอาการแสดงที่เกิดจากภาวะขาดฮอร์โมนเพศชาย

ฮอร์โมนทดแทนทั้งชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือชนิดแปะบนผิวหนังสามารถเพิ่มมวลกระดูกและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อในเพศชายที่มีฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนต่ำ[48,49] แต่ไม่มีข้อมูลว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้หรือไม่ นอกจากนี้ความเสี่ยงต่อการได้รับฮอร์โมนทดแทนในระยะยาวนั้นก็ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย พบว่ายา bisphosphonate และ teriparatide สามารถลดโอกาสการเกิดกระดูกหักได้ดีกว่าการให้ฮอร์โมนทดแทนตัวเดียว ส่วนยา romosozumab ซึ่งเป็นยากลุ่มที่เพิ่มการสร้างกระดูกตัวใหม่ มีข้อมูลแสดงให้เห็นว่าสามารถเพิ่มมวลกระดูกในเพศชายได้ทั้งในตำแหน่งของกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังอย่างมีนัยสำคัญ[50] ส่วนประโยชน์ทางคลินิกยังคงต้องรอการศึกษาในอนาคต

หนังสืออ้างอิง

1. Adler RA. Update on osteoporosis in men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; doi 10.1016/j.beem. 2018.05.007.

2. Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(10) 4576–84.
3. Orwoll ES, Vanderschueren D, Boonen S. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and clinical characterization In: Marcus R, Feldman D, Dempster DW, Luckey M, Cauley JA, eds. *Osteoporosis*. 4th ed. San Diego, CA: Academic Press; 2013: pp 757–802.
4. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet. 2002;359(9320):1841–50.
5. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. J Epidemiol Comm Health. 1990;44:241–5.
6. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European prospective osteoporosis study (EPOS). Osteoporos Int. 2002;13(7):565–71.
7. Schousboe JT. Epidemiology of vertebral fractures. J Clin Densitom. 2016;19(1):8–22.
8. Briot K, Fechtenbaum J, Roux C. Clincal relevance of vertebral fractures in men. J Bone Miner Res. 2016;31(8):1497–9.
9. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European prospective osteoporosis study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002;17(4):716–24.
10. Amin S, Felson DT. Osteoporosis in men. Rheum Dis Clin North Am. 2001;27(1):19–47.
11. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. Osteoporosis Int. 1999;9(3):242–53.
12. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, et al.; IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic
fractures. Osteoporos Int. 2011;22(5):1277–88.
13. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, et al. Osteoporosis Surveillance Expert Working Group. Trends in hip fracture rates in Canada. JAMA. 2009;302(8):883–9.
14. Xia WB, He SL, Xu L, et al. Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China. J Bone Miner Res. 2012;27(1):125–9.
15. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, et al. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol. 1996;144(3):255–63.
16. Chan BKS, Marshall LM, Lambert LC, et al. The risk of non-vertebral and hip fracture and prevalent falls in older men: The MrOS Study. J Bone Miner Res.
2005;20(Suppl 1):S385.
17. Cauley JA, Cawthon PM, Peters KE, et al., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Risk factors for hip fracture in older men: The Osteoporotic in Men Study (MrOS). J Bone Miner Res. 2016;31(10): 1810–19.

18. Vanderschueren D, Boonen S, Bouillon R. Osteoporosis and osteoportic fractures in men: a clinical perspective. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2000;14(2):299–315.
19. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352(2):154–64.
20. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. Trends in Endocrinol Metab. 2012;23(11): 576–81.
21. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, et al. Sex steroid actions in male bone. Endocr Rev. 2014;35(6): 906–60.
22. Orwoll ES. Men, bone and estrogen: unresolved issues. Osteoporos Int. 2003;14(2):93–8.
23. Weber TJ. Battle of the sex steroids in the male skeletono: and the winner is… J Clin Invest. 2016;126(3):829–32.
24. Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, et al. Gonadal steroid dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. J Clin Invest. 2016;126(3):1114–25.
25. Wiren KM, Zhang XW, Olson DA, et al. Androgen prevents hypogonadal bone loss via inhibition of resorption mediated by mature osteoblasts/osteocytes. Bone.
2012;51(5):835–46.
26. Khosla S. New insights into androgen and estrogen receptor regulation of the male skeleton. J Bone Miner Res. 2015;30(7):1134–7.
27. Mellström D, Vandenput L, Mallmin H, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. J Bone Miner Res. 2008;23(10):1552–1560.
28. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3337–46.
29. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):3908–15.
30. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):1802–22.
31. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, et al. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. J Bone Miner Res.
2005;20(11):1921–8.
32. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. J Clin Densitom. 2013;16(4): 455–66.
33. Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, et al. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. JAMA. 2007;298(6): 629–37.

34. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, et al. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. Osteoporosis International. 2008;19(4):449–58.
35. Preventive Services Task Force US. Screening for osteoporosis: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med. 2011;154(5):356–64.
36. Abrahamsen B, Nielsen M, Brixen K, et al. Fracture risk is increased in Danish Men with prostate cancer: a nation-wide register study. Abstracts of the 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Honolulu, HI, 2007.
37. Institute of Medicine (U. S.) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. (eds). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
38. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med. 2000;343(9):604–10.
39. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003;18(1):9–17.
40. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):3161–9.
41. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. N Engl J Med. 2012;367(18):1714–23.
42. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al.; for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007;357:nihpa40967.
43. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med. 1997;337(6):382–7.
44. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily residronate in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2000;15:1006–13.
45. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid- induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum. 2009;60(11):3346–55.
47. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2009;361(8):745–55.
48. Page ST, Amory JK, Bowman FD, et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1502–10.

49. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. JAMA Intern Med. 2017;177(4):471–9.
50. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trail to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018; doi 10.1210/jc. 2017-02163

นพ.ธิติ เกิดอรุณสุขศรี

ในปี พศ **2560** ประเทศไทยได้เข้าสู่**"**สังคมผู้สูงอายุ**"**อย่างชัดเจน เพราะมีจำนวนผู้สูงอายุ มากถึง **15.45% (1)** ทำให้ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ได้พบเจอภาวะกระดูกพรุนและกล้ามเนื้อฉดถอยเพิ่มมากขึ้น ซึ่งภาวะทั้ง **2** อย่างสามารถป้องกันและรักษาได้

ภาวะกระดูกพรุน **(Osteoporosis)**

คำจำกัดความ

"Systemic disease characterized by low bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture " (2)

ปี 1991 เริ่มมีการใช้ estrogen and injectable salmon calcitonin รักษาภาวะกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือน

ปี 1993 ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมในหลายๆ ด้านตั้งแต่แนวทางการวินิจฉัย การรักษา และ การป้องกัน

ในปี 1995 เริ่มมีการใช้ alendronate และ มียาหลายๆ ตัวในกลุ่ม bisphosphonate ที่พัฒนาตามมา ด้วย

ในปี 2010 เริ่มมีการใช้ denosumab

โรคเรื้อรังบางชนิด (เช่น type 2 Diabetis) และ ยาบางชนิด (เช่น Proton pump inhibitor , anticonvulsant) ก็มีผลในการส่งเสริมให้เกิดภาวะกระดูกพรุน

การวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือน

ใช้ค่าความหนาแน่นของกระดูก **(Bone Mineral Density)** โดยดูจากค่า **T-score** ของ **Femoral neck** ที่น้อยกว่าตั้งแต่ **-2.5 (2.1)**

ภาวะกล้ามเนื้อฉดถอย **(Sarcopenia)**

คำจำกัดความ

Sarx (meat) + penia (loss) เริ่มมีการใช้คำว่า sarcopenia มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989 โดย Irwin Rosenberg โดยนิยามว่าภาวะที่ร่างกายมีการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อซึ่งเป็นสาเหตุหลักในการเกิดภาวะเปราะบาง(Frailty)

เมื่ออายุเพิ่มขึ้นตั้งแต่อายุ 30 ปี พบว่าองค์ประกอบของร่างกายจะมีการเปลี่ยนแปลง โดยมีการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ (Lean Body Mass ;LBM)อย่างต่อเนื่องและมีสัดส่วนของไขมันที่เพิ่มขึ้นชัดเจน ร่วมกับมีการกระจายของไขมันจาก peripheral to central แม้ว่าน้ำหนักจะเพิ่มขึ้นหรือไม่ก็ตาม ซึ่งเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งในการทำให้เกิดโรคเรื้อรัง. (7)

การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ เริ่มขึ้นตั้งแต่อายุ 30 ปี โดยเฉพาะกล้ามเนื้อลายชนิดที่ II หรือ Fast twitch fiber และ สามารถลดลงได้ถึง 45% เมื่ออายุ 80 ปี ในคนที่อายุตั้งแต่ 50-60 ปี พบว่ามีการลดลงของมวลกล้ามเนื้อเฉลี่ย 1-2% ต่อปี และ ความแข็งแกร่งของกล้ามเนื้อลดลง 3-4% ต่อปี และช่วงอายุ 60-70 ปี จะมีอัตราการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อได้ถึง 3% โดยอัตราการสูญเสียจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น ในคนไทย มีการศึกษาพบว่า เพศชาย พบได้ถึง 32.5 % และเพศหญิงพบได้ 34.5 %

การวินิจฉัย

วิธีการวินิจฉัยที่ดีที่สุดคือการวัดมลกล้ามเนื้อส่วนแขนขา โดยวิธี DEXA แล้วหารด้วยส่วนสูง (เมตร) ยกกำลังสอง
แนะนำให้ใช้เกณฑ์ของ AWGS โดยดูจากการลดลงของมวลกล้ามเนื้อร่วมกับความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ

ในหัวข้อนี้ จะพุ่งประเด็นไปในการป้องกันและรักษา เพราะถ้าป้องกันภาวะกล้ามเนื้อถดถอยได้ ก็จะลดอัตราการพลัดตกหกล้ม. เช่นเดียวกัน ถ้าลดภาวะกระดูกพรุนได้ ก็จะลดอัตรากระดูกหักได้ และการป้องกันทั้ง 2 สภาวะมีส่วนที่เหมือนกัน คือ เริ่มต้นได้จากในชีวิตประจำวันและใช้ได้ตั้งแต่ในบ้าน

แนวทางการป้องกัน or Non-Pharmacological Treatment
เป็นแนวทางที่ใช้ได้ทั้งการป้องกันและ รักษา โดยใช้หลักการเดียวกัน

1) โภชนาการ. เคยมีคำกล่าวว่า “ ภาวะกระดูกพรุน เป็นความผิดปกติในวัยเด็ก เพราะเป็นผลจากค่ามวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) มีค่าน้อย” เพื่อเพิ่ม peak bone mass ตั้งแต่วัยเด็ก และ เพิ่มมวลกล้ามเนื้อลาย โดยเน้นการทานกรดอะมิโนที่เหมาะสมและเพียงพอ(ตามช่วงอายุ น้ำหนักตัว กิจกรรม)เพื่อการสร้างมวลกล้ามเนื้อ. เพราะกล้ามเนื้อลายมีบทบาทต่อกระบวนการเมตาบอลิซึม และเป็นแหล่งเก็บกรดอะมิโน และเป็นแหล่งพลังงานสำรอง

-โปรตีน
ลิวซีน มีความสำคัญในการเสริมสร้างมวลกล้ามเนื้อ
-วิตามิน
วิตามิน ซี มีผลต่อความแข็งแรงและคุณภาพของ cross-ling bridge ในเส้นใยคอลลาเจน
วิตามิน ดี พบว่าภาวะการขาดวิตามิน ดี มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการหกล้ม (Risk to Falling) (3) และการเสริมวิตามิน ดี จะช่วยลดความเสี่ยงของการหกล้ม และ พัฒนาการทำงานของระบบกล้ามเนื้อ (4-6)
วิตามิน เค-2 เพิ่มการนำแคลเซียมเข้าสู่เนื้อกระดูก (มีความขัดแย้งว่าจะเป็น ยาหรือเป็นอาหารเสริม)
-เกลือแร่
แคลเซียม
ฟอสฟอรัส
แม็กนีเซียม
ทองแดง สังกะสี เหล็ก มีผลต่อการสร้างเส้นใยคอลลาเจน

2) การออกกำลังกาย
3) หลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยง งดการสูบบุหรี่ ดื่มสุราปานกลาง และ การมีกิจกรรมที่เหมาะสม

4) ระวังภาวะน้ำหนักเกินและภาวะอ้วน.

#จาก In the Health, Ageing,and Body Composition Study พบว่ามีแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ณ intramuscular adipose tissue และ risk of fall (8-10)

#จาก The Million Women Study ที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกายและอุบัติการณ์ของภาวะกระดูกสะโพกหัก พบว่า 40% ของกระดูกสะโพกหักในผู้หญิง พบในคนที่มีน้ำหนักเกินหรือมีภาวะอ้วน(11) และ The Osteoporotic Fracture in Men Study (MrOS) ที่ศึกษาภาวะกระดูกพรุนในผู้ชาย พบว่า 13% ของกระดูกสะโพกหัก และ 14% ของ non-vertebral fracture เกิดขึ้นในคนอ้วน (12)

5) วิถีชีวิต

6) การเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชนและชุมชน

แนวทางการรักษา

การรักษาสภาวะทั้งสอง(กระดูกพรุนและ กล้ามเนื้อถดถอย)นอกจากมุ่งหวังในการเพิ่มปริมาณมวลกล้ามเนื้อและมวลกระดูกแล้ว ยังหวังในการเพิ่มความแข็งแรงและประสิทธิภาพการทำงานด้วย

Non-Pharmaceutical treatment สามารถเป็นได้ทั้งการป้องกันและการรักษา คือถ้าเริ่มใช้วิธีการนี้ตั้งแต่วัยรุ่นจะช่วยป้องกันการเกิดโรค และ เมื่อเกิดภาวะพลัดตกหกล้มหรือกระดูกหักแล้วก็ยังใช้เป็นการรักษาร่วมกับการทานยาได้

Pharmaceutical treatment

ภาวะกระดูกพรุน

ในปัจจุบัน การใช้ยาในการรักษาภาวะกระดูกพรุน แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ตามการออกฤทธิ์ต่อสมดุลย์ของกระดูก คือ

1) ยากลุ่มยับยั้งการสลายกระดูก (Anti-resorptive agents) เช่น Bisphosphonate , Calcitonin, Denosumab
2) ยากระตุ้นการสร้างกระดูก (Bone forming agent)
3) ยาที่ออกฤทธิ์ทั้งยับยั้งการสลายและกระตุ้นการสร้างกระดูก (Dual action agent)

ภาวะกล้ามเนื้อถดถอย

1). Antibodies against myostatin or activity receptor type IIA and IIB (eg,Bimagrumab) กำลังทำการศึกษาในระยะที่ 2 (phase II clinical trials) (13)

2) Testosterone

3) Growth Hormone

4) Dehydroepiandrosterone (DHEA)

อ้างอิง

1...สถิติประชาการศาตร์, ประชากรและเคหะ ประจำปี พศ 2560;
http://statbbi.nso.go.th/staticreport/Page/sector/TH/report/sector_01_11103_TH_.xlsx
2....Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis.Am J Med 1993;94:646-50
2.1....World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis:technical report series 843.Geneva:WHO,1994
3 ...Flicker L, Mead K, Maclnnis RJ, et al . Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. J Am Geriatr Soc 2003;51(11):1533-8
4...Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls:a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2003;18(2):343-51
5...Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, et al. A randomized, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture:the Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study.Age Ageing 2004;33(1):45-51
6....Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home reisdents: a randomized ,multiple-dose study. J Am Geriatr Soc 2007;55(2):234-9.

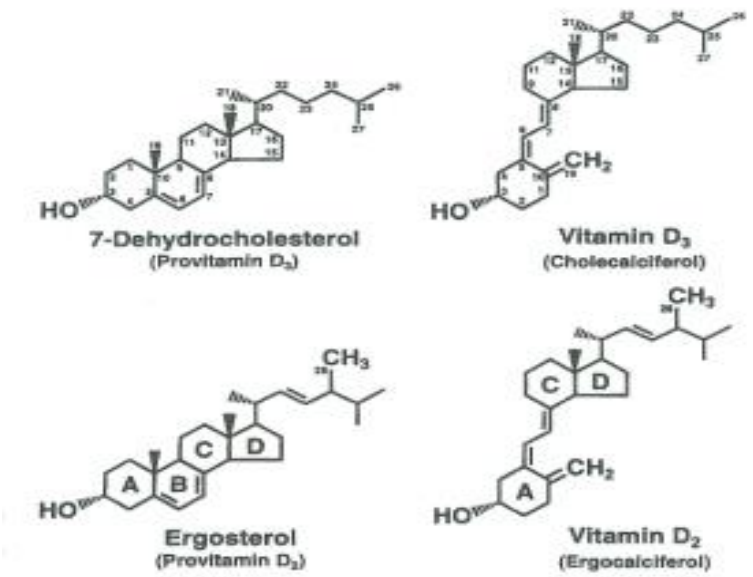
7…Jansen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeleton muscles mass and distribution in 468 men and women age 18-88 yr.J Appl Physiol.2000;89:81-88
8…Inacio M, Ryan AS, Bair WN, et al.Gluteal muscle composition differentiates faller from nonfaller in community dwelling older adults.BMC Geriatr.2014;14:37
9…Schafer AL, Vittinghoff E, Lang TF,et al .Fat infiltration of muscle, diabetes, and clinical fracture risk in older adults.Gealth, Aging, and Body Composition (Health ABC)Study.J Clin Endocrinol Metab.2010;95:E368-72
10…Lang T, Cauley JA, Tylavsky F, et al.,Health ABC Study.Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture:the Health, Aging, and Body Composition Study.J Bone Miner Res.2010;25:513-19
11…Armstrong ME, Spencer EA, Cairns BJ, et al. Body mass index and Physical activity in relation to the incidence of hip fracture in postmenopausal women.J Bone Miner Res.2011;26:1330-8
12…Neilson CM, Marshall LM, Adams AL, et al . BMI and fracture risk in older men:the Osteoporotic Fracture in Men Study (MrOS).J Bone Miner Res.2011;26:496-502
13…Bradley L, Yaworsky PJ, Walsh FS. Myostatin as a therapeutic target for musculoskeletal disease.Cell Mol Life Sci.2008;65:2119-24

Vitamin D deficiency and osteomalacia

นพ.ศาศวัต ตันวิเชียร

พ.อ.ศ.นพ.ทวี ทรงพัฒนาศิลป์

วิตามินดี หรือ calciferol เป็นวิตามินชนิดที่ละลายในไขมัน มีโครงสร้างโมเลกุลเป็น 4-ring cholesterol backbone ซึ่งมีหลายรูปแบบ แต่รูปแบบที่จำเป็นต่อร่างกาย ได้แก่ วิตามินดี-2 และวิตามินดี-3 โดยที่วิตามินดี-2 สร้างมาจากไขมันของพืช จึงมีชื่อเรียกว่า ergocalciferol ส่วนวิตามินดี-3 สร้างมาจากไขมันของสัตว์ (cholesterol) จึงมีชื่อเรียกว่า cholecalciferol



รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของวิตามินดี

ความแตกต่างระหว่าง vitamin D2 และ vitamin D3

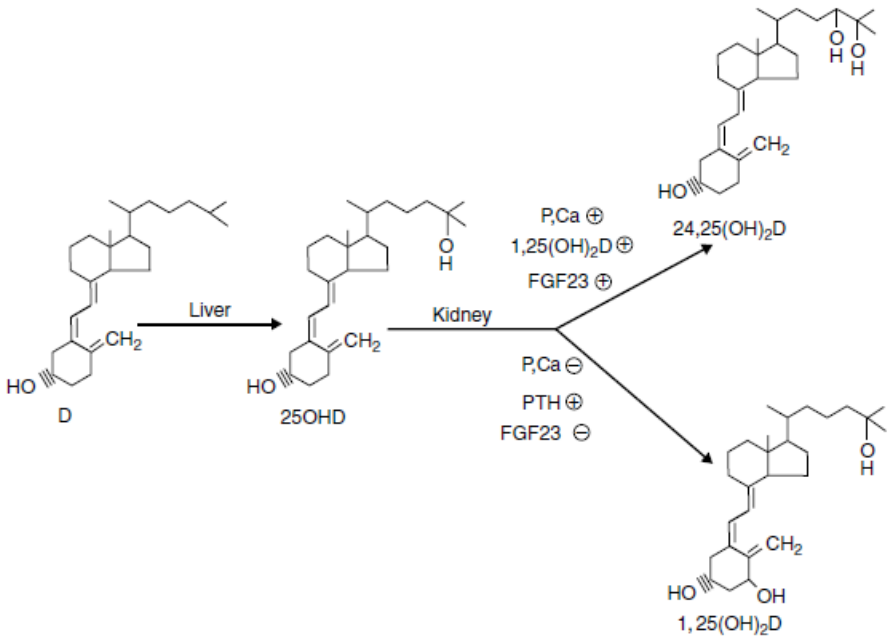
	Vitamin D2	Vitamin D3
Source	Plant	Humans synthesis Animal
Potency	Less	More
Efficacy	Less	More
Stability (heat)	Less	More

สืบเนื่องมาจากการที่มีโครงสร้างของโมเลกุลที่แตกต่างกันทำให้ วิตามินดี-2 และ วิตามินดี-3 มีคุณสมบัติบางประการที่แตกต่างกัน ที่สำคัญประการหนึ่งคือ ทำให้ความจับแน่น (affinity) ต่อการจับโปรตีน (vitamin D binding protein)แตกต่างกันไป โดย ซึ่งวิตามินดี-2 มีความจับแน่นต่อโปรตีนที่ต่ำกว่าจึงถูกกำจัดออกจากร่างกายได้เร็วกว่า ทำให้ปริมาณในร่างกาย ความเสถียร และประสิทธิภาพ ด้อยไปกว่า วิตามินดี-3

แม้จะดูเหมือนว่า ประสิทธิภาพ ของวิตามินดี 2 จะด้อยกว่า วิตามินดี3 แต่รูปแบบส่วนใหญ่ของวิตามินดี ชนิดที่เป็นยาหรืออาหารเสริม โดยเฉพาะในประเทศไทย จะเป็นรูปแบบของวิตามินดี 2 เป็นส่วนใหญ่

การเผาผลาญวิตามินดี (vitamin D metabolism)

เมื่อวิตามินดีที่เราได้รับไม่ว่าจะเป็นจากอาหาร หรือ การสังเคราะห์จากชั้นไขมันใต้ผิวหนังเมื่อได้รับรังสี UVB วิตามินดีจะไปตามกระแสเลือด ไปที่ตับ จะมีเอนไซม์ hepatic 25-hydroxylase ซึ่งจะเปลี่ยน cholecalciferol เป็น 25-OH-cholecalciferol (25-OHD) ซึ่งตัวนี้เองมีความสำคัญตรงที่เราใช้ระดับของ 25-OHD เป็นมาตรฐานในการวัดระดับวิตามินดีในเลือดมาใช้ในทางคลินิค จากนั้น จะถูกไปเปลี่ยนต่อที่ไต โดยเอนไซม์ 1α-hydroxylase ซึ่งมีมากที่สุดที่ไต แต่ในเซลล์อื่นๆของร่างกายที่จำเป็นต้องใช้วิตามินดี ก็มีเอนไซม์นี้เช่นเดียวกัน หลังจากถูกเปลี่ยนแล้วจะได้เป็น 1,25 dihydroxycholecaliferol โดยออกฤทธิ์ที่กระดูก คือเก็บแคลเซียมเข้ากระดูก (mineralization of skeletal) ออกฤทธิ์ที่ลำไส้เล็กและที่ไต ทำให้ดูดซึมแคลเซียมได้มากขึ้น (absorption of calcium) ถ้าระดับ 25-OH-cholecalciferol ที่มากจนเกินไป จะถูกเปลี่ยนเป็น 24,25 dihydroxycholecalciferol ซึ่งเป็นรูปแบบที่เฉื่อยแล้วถูกขับออกทางไต



Vitamin D Analogs

มียาหลายตัว ที่ถูกสังเคราะห์มาใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากการขาดวิตามินดี หรือโรคที่เกิดจากความบกพร่องในส่วนใดๆ ส่วนหนึ่งของการเผาผลาญวิตามินดี (vitamin D metabolism) ยาดังกล่าวได้แก่ vitaminD_2 (ergocalciferol) , 1αOHD_3(alpha-calcidol), 1,25$(OH)_2$D (calcitriol) ซึ่งในการใช้ยาดังกล่าวในการเสริมสร้างสุขภาวะของกระดูก หรือให้เสริมแก่คนไข้ที่มีความเสี่ยงจะเป็นโรคกระดูกพรุนที่ไม่ได้เป็นโรคไตเสื่อมระยะท้ายๆ หรือที่ไม่สามารถสร้างเอนไซม์ 1α-hydroxylaseได้ แนะนำให้ใช้เป็น ergocalciferol หรือ cholecaliferol เนื่องจาก การให้ยาจำพวก alpha-calcidol หรือ calcitriol เราจะไม่สามารถติดตามระดับ 25-OHD level ในเลือดได้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไป ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะ vitamin D intoxication และมีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) ส่วนที่ใช้ของ active form vitamin เช่น 1αOHD_3(alpha-calcidol), 1,25$(OH)_2$D (calcitriol) จะมีที่ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยที่เอนไซม์ 1α-hydroxylaseทำงานไม่ได้ ได้แก่คนไข้จำพวก chronic kidney disease

หน้าที่ทางกระดูกของวิตามินดี (skeletal function of vitamin D)

วิตามินดี มีหน้าที่ต่อหลายระบบในร่างกาย ในที่นี้ กล่าวถึงหน้าที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับทางกระดูก คือ 1,25-$(OH)_2$D จะมีผลทั้งโดยตรงต่อกระดูกคือกระตุ้นการพัฒนาของ osteoblast เพิ่มการสร้างกระดูกโดยการควบคุมยีน Runx2 และโดยอ้อมคือ กระตุ้นการสร้าง osteoclast (osteoclastogenesis) ผ่านRANKL ซึ่งกระบวนการนี้ต้องการ1,25-$(OH)_2$D ในเซลล์osteoblast ผ่านการสื่อสารกันระหว่างเซลล์ระหว่างเซลล์ต้นกำเนิดของ osteoblast และosteoclast และ1,25-$(OH)_2$D ยังสามารถยับยั้ง OPG(osteopotegerin) ซึ่งเป็น decoy receptor สำหรับ RANKLในการสลายกระดูก และยังกระตุ้นการสร้างโปรตีนจับแคลเซียม

osteocalcin ,osteopontin ซึ่งทำให้กระบวนการเติมแร่ธาตุในกระดูกเกิดน้อยลง โดยผลทางอ้อมนี้จะเกิดในภาวะที่สมดุลแคลเซียมในเลือดเป็นลบ เพื่อรักษาระดับแคลเซียมในเลือดให้เป็นปกติ

แหล่งของวิตามินดี (source of vitamin D)

วิตามินดี ได้มาจากแหล่งที่สำคัญ 3 แหล่ง

1.รังสี UVB จากแสงแดด

2.อาหารเสริม

3.อาหาร

ในแสงแดดเป็นแหล่งของวิตามินดีที่มีมากที่สุด และหาง่ายโดยเฉพาะในประเทศแถบใกล้เส้นศูนย์สูตร ร่างกายสามารถนำรังสี UVB ในแสงแดดมาใช้สังเคราะห์วิตามินดีได้ ซึ่งต้องได้ในช่วงเวลาที่เหมาะสม และเป็นระยะเวลาที่นานพอสมควรประมาณ 30 นาทีต่อวัน และที่สำคัญคือ ผิวหนังต้องสัมผัสกับแสงแดดโยตรง (direct exposure) ถ้าใส่เสื้อผ้าปกคลุมผิวหนังเกือบทั้งหมดของร่างกาย หรือ ทาครีมกันแดด อาจจะไม่ได้รับวิตามินดีจากแสงแดดได้อย่างเต็มที่ โดยพื้นที่ผิวที่ร่างกายควรสัมผัสกับแสงแดดโดยตรงคืออย่างน้อย ประมาณร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวร่างกาย (Matsuoka, Wortsman et al. 1990) ซึ่งข้อจำกัดของแหล่งวิตามินดี ในแสงแดด ที่เป็นปัจจัยให้แต่ละบุคคลได้รับวิตามินดีที่แตกต่างกันคือ

1.อายุ อายุที่มากขึ้นทำให้ความสามารถในการสังเคราะห์วิตามินดีลดลงได้

2.ลักษณะการดำเนินชีวิต การใส่เสื้อผ้า การได้รับแสงแดดในแต่ละช่วงเวลาที่แตกต่างกัน

3.สีผิว ชนชาติที่มีสีผิวเข้มมีโอกาสที่จะได้รับวิตามินดี จากแสงแดดได้น้อยกว่า

4. ศาสนา บางศาสนาที่ต้องแต่งกายมิดชิด ทำให้โอกาสสัมผัสแสงแดดโดยตรงลดน้อยลง

5. ตำแหน่งของภูมิประเทศที่อาศัย ยิ่งใกล้เส้นศูนย์สูตร ยิ่งมีโอกาสได้รับแสงแดดได้มากกว่า

ในแหล่งอาหาร ที่มีวิตามินดีสูง มักจะเป็นอาหารที่หาบริโภคได้ไม่ง่ายนักเช่น ปลาแซลมอนน้ำลึก เห็ดชิตาเกะ (โดยเฉพาะเห็ดที่ได้รับการตากแดด) ซึ่งต้องบริโภคในปริมาณที่มากพอสมควรถึงจะได้ปริมาณวิตามินเพียงพอกับที่ร่างกายต้องการในแต่ละวัน ดังนั้นการได้รับวิตามินดีให้เพียงพอจากอาหารเพียงแหล่งเดียวอาจเป็นไปได้ยากพอควร

Type of food	Condition	Type of vitamin D	Amount (IU)
Salmon (100 gm)	Fresh, wild	D_3	600-1,000
	Farmed	D_3	100-250
	Canned	D_3	300-600
Sardines (100 gm)	Canned	D_3	300
Mackerel (100 gm)	Canned	D_3	250
Tuna (100 gm)	Canned	D_3	230
Cod liver oil (1 tsp)		D_3	400-1,000
Egg yolk		D_3 or D_2	20
Shitake mushrooms (100 gm)	fresh	D_2	100
	Sun-dried	D_2	1,600
Portabella mushrooms	fresh	D_2	10
	Sun-dried	D_2	460

ตารางปริมาณวิตามินดีในอาหารแต่ละชนิด(Holick, Binkley et al. 2011)

วิตามินดีจากอาหารเสริม ในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นในรูปแบบของวิตามินดี 2 ซึ่งมีราคาย่อมเยาและสามารถหาได้ง่ายในการให้เสริมแก่ผู้ป่วยซึ่งแนวโน้มการได้วิตามินดีจากอาหาร และแสงแดดอาจไม่เพียงพอ จึงค่อนข้างจำเป็นต้องให้ในผู้ป่วยที่มีวิตามินดีต่ำและมีโรคหรือความเสี่ยงที่จะเกิดโรคจากภาวะขาดวิตามินดี

ภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency)

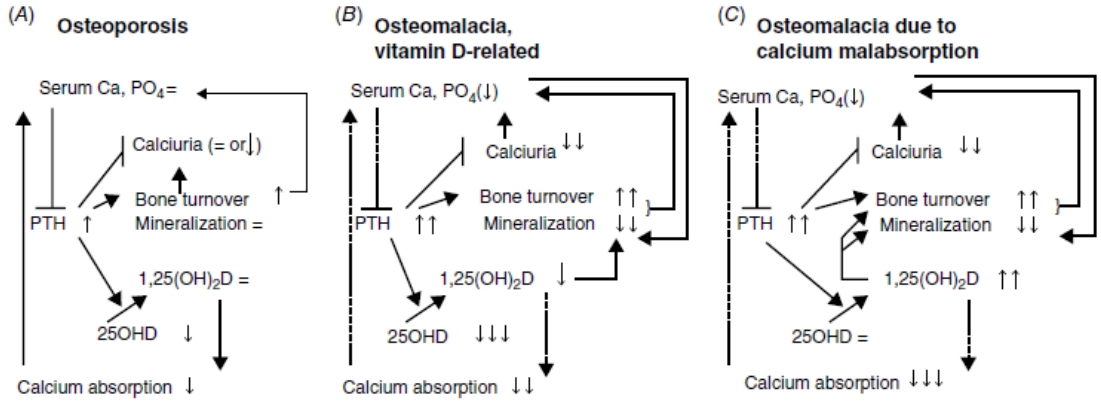
วิตามินดีที่เพียงพอจะเสริมสร้างสุขภาวะที่ดีของกระดูก และระบบอื่นๆของร่างกายด้วยเช่นกัน ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน การได้รับยากระดูกพรุนที่มีงานวิจัยรองรับว่าได้ผลการรักษาที่ดีนั้นล้วนแล้วแต่ศึกษาภายใต้เงื่อนไขที่ผู้ป่วยได้รับแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอ และภาวะที่ขาดวิตามินดี นำมาซึ่งโรคกระดูกน่วมหรือกระดูกอ่อน (osteomalacia)

ระดับวิตามินดีที่เหมาะสมที่ตามสถิติที่เคยมีมา ในประชากรร้อยละ 98 ที่มีสุขภาพที่ดี อยู่ที่ประมาณ 20 ng/ml(Ross, Manson et al. 2011) แต่ในประชากรที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกใดๆ แนะนำระดับที่เหมาะสมอย่างน้อย 30 ng/ml

โดยภาวะพร่องวิตามินดี(vitamin D insufficiency) จะมีระดับวิตามินดี อยู่ที่ 20-30 ng/ml และภาวะขาดวิตามินดี(vitamin D deficiency) ระดับวิตามินดี น้อยกว่า 20 ng/ml ซึ่งในประเทศไทยมีการศึกษาถึงความชุกของประชากรที่มีระดับวิตามินดีน้อยกว่า 30 ng/ml มากถึงร้อยละ75 และมีขาดวิตามินดี(ระดับ วิตามินดี น้อยกว่า 20 ng/ml) พบว่ามากถึง 5.7%(Chailurkit, Aekplakorn et al. 2011)

Ricket and osteomalacia

เป็นโรคที่มีสาเหตุจากขาดวิตามินดี,แคลเซียม,ฟอสเฟตอย่างรุนแรง และ/หรือ เกิดร่วมกับมีการยับยั้งกระบวนการเติมแร่ธาตุของกระดูก(bone mineralization) โดยตรง ทำให้ไม่สามารถสะสมแร่ธาตุในเซลล์กระดูกได้ โดย ricket จะพบในเด็กที่ growth plate ยังไม่ปิด ซึ่งส่งผลให้การเจริญของกระดูกผิดปกติ ทำให้ความยาวของกระดูกรวมถึงรูปร่างผิดปกติได้ แต่ osteomalacia เกิดได้ในทุกช่วงอายุ ซึ่งในผู้ใหญ่มักจะวินิจฉัยสับสนกับโรคกระดูกพรุนที่มีพยาธิสภาพคือการมีมวลกระดูกที่น้อยลง แต่การเติมแร่ธาตุอาจยังเป็นปกติ เนื่องมาจากทั้งสองโรคนี้มีการแสดงถึง มวลกระดูก (bone mineral density) ที่ต่ำกว่าปกติทั้งคู่ แต่อาการทางคลินิกที่สำคัญที่ทำให้มีโอกาสนึกถึงโรคกระดูกน่วมมากขึ้น ได้แก่ ปวดกระดูก(bone pain) , กล้ามเนื้ออ่อนแรง ,มีการเพิ่มขึ้นของค่าสารเคมีชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับกระดูก เช่น alkaline phosphastase ซึ่งการรักษาโรคนี้จะมุ่งเน้นไปที่การแก้ไข ภาวะพร่องของแร่ธาตุสำคัญที่ผู้ป่วยขาด ได้แก่ แคลเซียม,ฟอสเฟต, วิตามินดี



ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทั่วไป มักจะมีภาวะขาดวิตามินดีหรือพร่องแคลเซียมจากการที่ความสามารถในการดูดซึมจากทางเดินอาหารที่ลดลง ทำให้มีการทดแทนระดับแคลเซียมที่ลดลงโดยการเพิ่มระดับ PTH ได้เล็กน้อย (high-normal PTH level) ทำให้ระดับแคลเซียม,ฟอสเฟตอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งแทบไม่มีผลต่อกระบวนการเติมแร่ธาตุของกระดูก

ในกรณีที่วิตามินดี(25OHD)ในเลือดต่ำมากๆ มีผลถึงระดับของ $1,25(OH)_2D$ และการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ที่ต่ำลง กระตุ้นให้ระดับ PTH ในเลือดสูงขึ้น (secondary hyperparathyroidism) มีผลต่อระดับฟอสเฟตที่ต่ำลง มีการสลายกระดูกที่เพิ่มมากขึ้น เหล่านี้ส่งผลถึงกระบวนการเติมแร่ธาตุของกระดูกที่ลดลง ก่อให้เกิดโรคกระดูกน่วมได้ในที่สุด

ในกรณีที่มีปัญหาจากการดูดซึมแคลเซียมโดยตรงขณะที่วิตามินดี(25OHD)ปกติ ร่างกายพยายามเปลี่ยนให้ระดับ $1,25(OH)_2D$ มากขึ้นซึ่งเพิ่มการสลายกระดูก เพื่อเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด ลดอัตราการเก็บแคลเซียมเข้าสู่กระดูก และยังกระตุ้นให้ระดับ PTH ในเลือดสูงขึ้น (secondary hyperparathyroidism) ได้เช่นเดียวกัน ส่งผลถึงกระบวนการเติมแร่ธาตุของกระดูกที่ลดลง ก่อให้เกิดโรคกระดูกน่วมได้ในที่สุด

อาการแสดงของโรคกระดูกน่วม (osteomalacia)

ที่สำคัญได้แก่ ปวดกระดูก(bone pain) , กล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยเฉพาะกล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal muscle weakness) มักจะเป็นบริเวณไหล่และเชิงกราน ซึ่งนำมาถึงอาการที่ยืนยาก ลุกลำบาก ขึ้นบันไดลำบาก ในกรณีที่อาการเป็นรุนแรงสามารถทำให้ผู้ป่วยนอนติดเตียงได้ และนอกจากนั้นอาจพบอาการของระดับแคลเซียมในเลือดต่ำเช่น ชัก กระตุก และสามารถทำให้กระดูกหักในลักษณะของ stress fracture หรือ osteoporotic fracture ได้

การวินิจฉัยโรคกระดูกน่วมจากอาการแสดงทางคลินิกมีความไวค่อนข้างสูงแต่ไม่จำเพาะดังนั้น มาตรฐานการวินิจฉัยยังคงเป็นการทำ bone biopsy แต่เกณฑ์การให้คำนิยามจาก histomorphometry ที่ชัดเจนยังคงเป็นที่ถกเถียงอยู่เช่นกัน และนอกจากอาการแสดงผลการการตรวจทางห้องปฏิบัติการก็มีส่วนช่วยในการวินิจฉัย

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ระดับ 25OHD level จะพบว่าในกลุ่มที่มีสาเหตุมาจากภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง ระดับ 25OHD จะต่ำน้อยกว่า 7.5 – 15 ng/ml แต่จะปกติได้ในกลุ่มที่มีสาเหตุจากภาวะพร่องแคลเซียมจากการดูดซึมที่ผิดปกติจากลำไส้

ระดับ ALP ที่สูงขึ้น จะเป็นตัวที่ค่อนข้างคาดหมายได้ดีที่สุด ในผู้ป่วยโรคกระดูกน่วมที่รอผลการตรวจ biopsy เพื่อวินิจฉัย แต่อย่างไรก็ตามต้องแยกโรคหรือภาวะอื่นที่ทำให้ระดับ ALP สูงขึ้นได้ เช่น liver cholestasis, Paget disease, bone metastasis

ดังนั้นจึงต้องอาศัยการแปลผลร่วมกัน ระดับ ALPที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับระดับ แคลเซียมและฟอสเฟตที่ต่ำลง จะช่วยในการวินิจฉัยไปทางโรคกระดูกน่วมได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งระดับแคลเซียมในระยะแรกๆที่มีการชดเชยจากภาวะsecondary hyperparathyroidism จะยังไม่ต่ำมากหรืออยู่แค่ระดับ low normal หรือในการติดตามผู้ป่วยอาจพบว่ามีภาวะ intermittent hypocalcemia

ลักษณะภาพถ่ายทางรังสี

จะพบว่าลักษณะที่เห็นคล้ายกับกระดูกจางลงเนื่องจากมีกระบวนการเติมแร่ธาตุของกระดูกที่น้อยลงกว่าปกติ (mineralization defect) และลักษณะพิเศษที่พบในโรคนี้ คือ pseudofracture หรือ Looser zone ซึ่งมักจะมีขอบขาวชัดกว่าปกติ (sclerosis at margins)

ใน bone scintigraphy อาจพบ multiple hotspots ที่กระดูกซี่โครง, เชิงกราน,กระดูกรยางค์บริเวณ metaphysis, และตำแหน่งที่มี pseudofracture ซึ่งภาพที่เห็นอาจมีความคล้ายกับมะเร็งกระดูกแบบแพร่กระจายได้ และการตรวจมวลกระดูก(BMD) จะพบว่าต่ำที่ค่อนข้างรุนแรงกว่าโรคกระดูกพรุนทั่วไป และเมื่อให้การรักษาที่ถูกต้องจะพบว่ามวลกระดูกจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นจุดที่แตกต่างจากโรคกระดูกพรุน

การรักษา (Treatment of osteomalacia)

การรักษาภาวะกระดูกน่วมจากการขาดแร่ธาตุที่จำเป็น รักษาโดยการเสริมแร่ธาตุที่ขาดไปการให้แคลเซียม และวิตามินดีในขนาดที่พอเหมาะ แคลเซียม 1000 มก.ต่อวัน(elemental calcium) วิตามินดี 800-1200 IUต่อวัน การให้วิตามินดีในขนาดที่สูงเช่น 25000-50000 IU อาจจะสามารถเพิ่มระดับวิตามินดีมาถึงระดับที่เพียงพอได้อย่างรวดเร็วแต่ต้องพิจารณาต่อว่าจำเป็นจะต้องให้maintenance dose หรือไม่ ถ้าผู้ป่วยมีภาวะที่การดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ได้น้อย ควรพิจารณาการให้ขนาดของแคลเซียมและวิตามินดีที่สูงขึ้น กล่าวคือแคลเซียม 1000-4000 มก.ต่อวัน และวิตามินดี-3 4000-10000IUต่อวัน ซึ่งต้องเฝ้าระวังระดับของแคลเซียมและวิตามินดีอย่างใกล้ชิดด้วย ไม่ควรให้ไวตามินดีในขนาดที่สูงมากมาก (megadose of vitamin D) เช่น 500000 IU เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hypervitaminosis D ซึ่งในช่วงเดือนแรกอาจมีความสัมพันธ์กับการล้มและกระดูกหักได้ การให้ยาต้านโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคกระดูกน่วม (osteomalacia) เป็นข้อห้ามเนื่องจาก จะไปกระตุ้นทำให้แคลเซียมยิ่งต่ำลงไป

เป้าหมายของการรักษาคือ ลดอาการปวดกระดูกและกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วย และให้ระดับของแร่ธาตุแคลเซียม ฟอสเฟตกลับมาอยู่ในระดับปกติ แก้ไขภาวะsecondary hyperparathyroidism และรักษาระดับของ 25OHD ให้อยู่ในช่วงที่20-30ng/ml การติดตามการรักษาเป็นสิ่งที่สำคัญมากเช่นกันที่จะบ่งบอกว่าโรคมีแนวโน้มดีขึ้น กล่าวคือ อาการทางคลินิกลดน้อยลง ระดับ ALP ค่อยๆลดลงจนมาสู่ระดับปกติแม้จะใช้เวลาหลายเดือน ระดับแคลเซียมในปัสสาวะที่ลดลง ภาพถ่ายทางรังสีมีความเข้มของกระดูกมากขึ้น และมวลกระดูกที่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน

Reference

Daniel D. Bikle, John S. Adams, and Sylvia Christakos. Vitamin D: Production, Metabolism,

Action, and Clinical Requirements. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9th ed. An Official Publication of the American Society for Bone and Mineral Research. P.230-7

Michael R. Laurent, Nathalie Bravenboer, Natasja M. Van Schoor, Roger Bouillon, John M. Pettifor, and Paul Lip. Rickets and Osteomalacia. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9th ed. An Official Publication of the American Society for Bone and Mineral Research. P.684-92

Chailurkit, L. O., et al. (2011). "Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand." BMC Public Health 11: 853.

Holick, M. F., et al. (2011). "Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline." J Clin Endocrinol Metab 96(7): 1911-1930.

Matsuoka, L. Y., et al. (1990). "Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D3." J Am Acad Dermatol 22(5 Pt 1): 772-775.

Ross, A. C., et al. (2011). "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know." J Clin Endocrinol Metab 96(1): 53-58.

Osteoporosis in chronic kidney disease

องอาจ พฤทธิภาส

ทวี ทรงพัฒนาศิลป์

โรคไตวายเรื้อรัง เกิดได้หลายสาเหตุ เป็นผลให้หน่วยไตจำนวนมากไม่ทำงาน ส่งผลให้เกิดภาวะโรคไตวายระยะสุดท้าย โดยทั่วไปเกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างและหน้าที่การทำงานของไตนานมากกว่าสามเดือน โดยสามารถแบ่งตามระดับความรุนแรงโดยใช้คุณสมบัติการกรองของไต (Glomerular Filtration Rate; GFR) เป็นเกณฑ์ในการวัด ซึ่งโดยทั่วไปวินิจฉัยได้จากค่า GFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

คำจำกัดความของ Chronic kidney disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) คือโรคไตวายเรื้อรังที่ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่และกระดูก คำเดิมที่ใช้กันบ่อยคือ Renal osteodystrophy แต่ปัจจุบันมูลนิธิโรคไต KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) ได้ใช้คำใหม่แทนคือ Chronic kidney disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) โดยมีความผิดปกติดังข้อต่อไปนี้อย่างน้อยหนึ่งประการเป็นต้นไป ดังนี้คือ

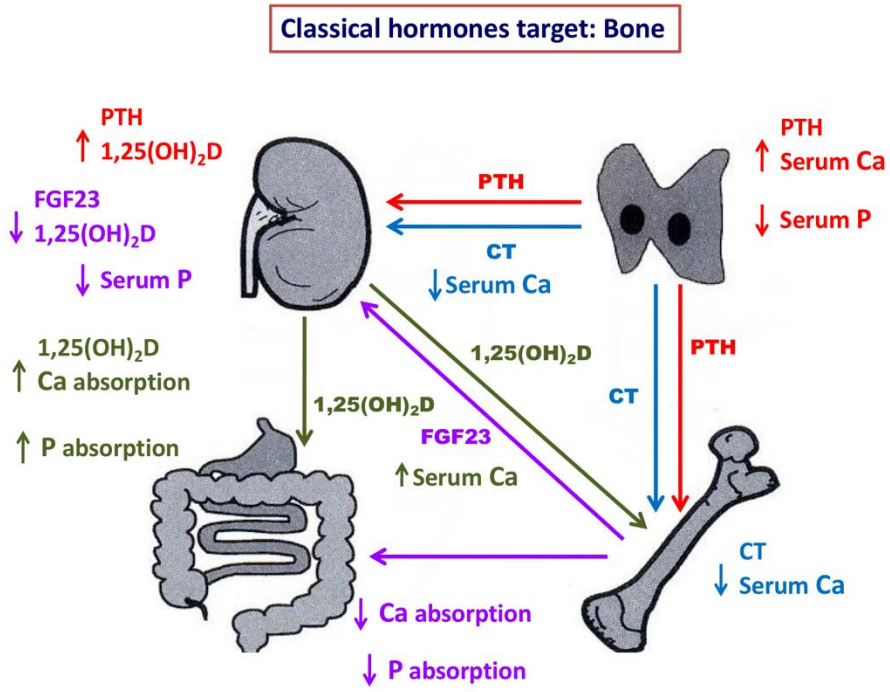
1.ความผิดปกติของแคลเซียม ฟอสฟอรัส ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ หรือวิตามินดีเมตะบอลิสซึ่ม

2.ความผิดปกติของการผลัดเปลี่ยนกระดูก (bone turnover) ปริมาณการตกตะกอนของเกลือแร่ที่กระดูก (mineralization) การเจริญและความแข็งแรงของกระดูก (linear growth or strength of bone)

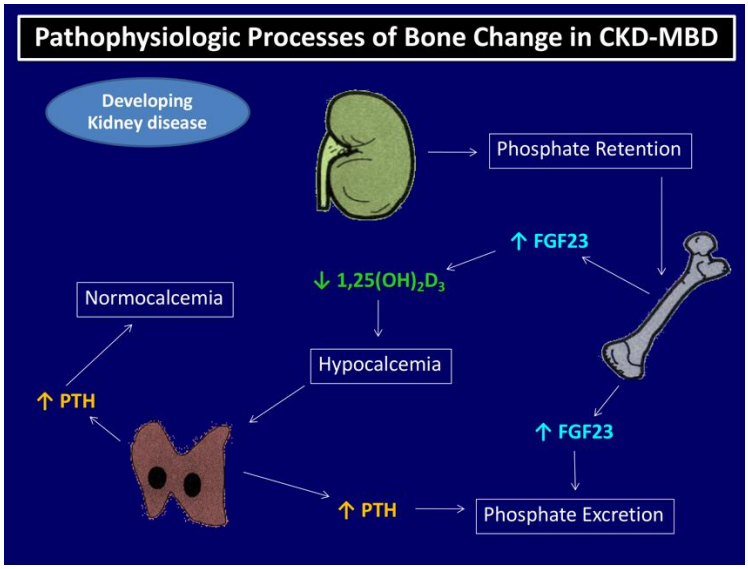
3.ความผิดปกติของหลอดเลือดและการพอกของหินปูนที่เนื้อเยื่ออ่อน (vascular and other soft tissue calcification)

คำจำกัดความของ Renal Osteodystrophy

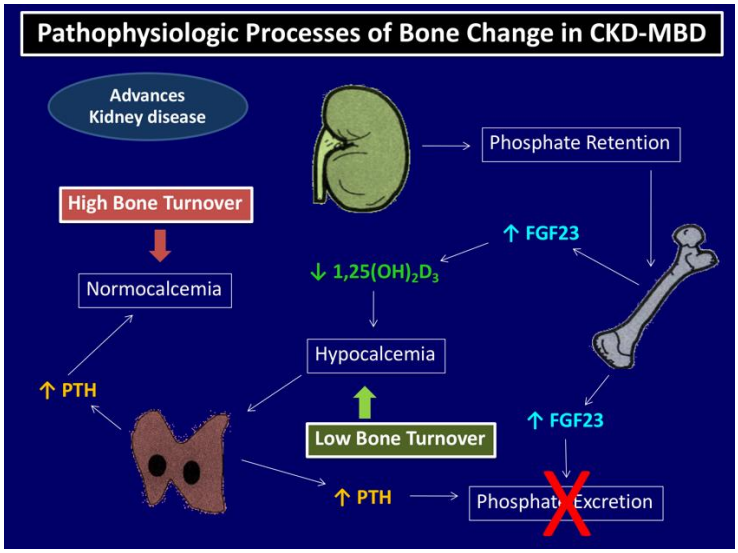
คือการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ถือเป็นหนึ่งในรูปแบบของกลุ่มโรค CKD-MBD สามารถวินิจฉัยได้จากการนำชิ้นเนื้อกระดูกมาตรวจวัดเนื้อเยื่อกระดูก (bone biopsy) ในเชิงปริมาณ (Quantitative histomorphometry) โดยฮอร์โมนที่ควบคุมสมดุลของกระดูกและเกลือแร่ ได้แก่ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แคลซิโทนิน FGF23 และวิตามินดีชนิดแอคทีฟ (1,25 dihydroxyvitamin D3) โดยสมดุลของกระดูกและเกลือแร่ถูกควบคุมโดยกลไกที่ค่อนข้างซับซ้อนดังภาพที่ 1



พยาธิสภาพของโรคไตที่ส่งผลให้เกิดโรคทางเมตะบอลิก เริ่มต้นนั้นเกิดจากหน่วยไตได้รับบาดเจ็บ เมื่อได้รับบาดเจ็บมากขึ้นเรื่อยๆจากสาเหตุใดก็ตาม จะส่งผลให้ค่าการกรองสารต่างๆผ่านไต (Glomerular filtration rate หรือ GFR) ลดลง ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อการดูดกลับของแคลเซียมผ่านหน่วยไต เป็นผลให้เกิดการสูญเสียสมดุลของแคลเซียมหรือ loss of skeletal anabolism โดยในระยะแรก ร่างกายยังสามารถปรับตัวให้ระดับ PTH วิตามินดี และแคลเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังแสดงให้เห็นดังภาพที่ 2 แต่ถ้ายังไม่ได้รับการแก้ไขหรือตรวจหาสาเหตุไม่ได้ จะส่งผลต่อระดับแคลเซียมในเลือดที่ลดลง (hypocalcemia) ซึ่งส่งผลไปที่ต่อมพาราไทรอยด์ เพื่อรักษาสมดุลของระดับแคลเซียมในเลือด ดังนั้นฮอร์โมนพาราไทรอยด์จะถูกหลั่งออกมามากขึ้น ส่งผลให้กระบวนการ remodeling ผิดปกติไป เกิดลักษณะที่เป็น High turnover osteodystrophy หรือ osteitis fibrosa cystica ดังแสดงให้เห็นดังภาพที่ 3



ภาพที่ 2 โรคไตในระยะเริ่มต้นที่ส่งผลต่อกระดูกและต่อมพาราไทรอยด์



ภาพที่ 3 โรคไตวายเรื้อรังที่ส่งผลต่อกระดูกและต่อมพาราไทรอยด์

ภาวะ secondary hyperparathyroidism ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อสมดุลเกลือแร่ในร่างกายหลายอย่างประการ มีดังนี้คือ

1.Hypocalcemia ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำเกิดจากการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง โดยระดับ ionized Ca ในเลือดต่ำจะ negative feedback ไปที่ต่อมพาราไทรอยด์ มีการกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากขึ้น นอกจากนี้ระดับแคลเซียมยังถูกควบคุมผ่าน calcium sensor ที่ไตซึ่งเป็น G-protein coupled plasma membrane receptor (CaSR) ซึ่งมีอยู่ที่ chief cell tubular epithelium ของไต การแสดงออกของ CaSR จะถูกยับยั้งด้วยภาวะ Calcitriol deficiency ดังนั้นผู้ป่วยโรคไตที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ร่างกายจะปรับตัวด้วยการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ปริมาณมากขึ้นกว่าปกติเพื่อปรับสมดุลของแคลเซียมให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ต้องล้างไตประจำอาจพบว่าต่อมพาราไทรอยด์มักจะไม่ค่อยตอบสนองต่อระดับแคลเซียมในเลือด

2.Hyperphosphatemia ในระยะเริ่มต้นที่หน่วยไตยังเสียหายไม่มาก ร่างกายมีการปรับสมดุลของฟอสเฟตโดยการควบคุมของ PTH และ FGF23 เป็นผลให้ phosphate transport ที่ผ่าน tubular epithelium ลดลง เป็นผลให้ระดับฟอสเฟตในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่าการกรองของไตน้อยกว่าร้อยละ 30 (CKD 4 และ5) ร่างกายไม่สามารถขับฟอสเฟตออกได้แม้ว่าจะมีการหลั่งของ PTH และ FGF23 ที่สูงแล้วก็ตาม ผลก็คือภาวะ hyperphosphatemia ทำให้แคลเซียมในเลือดลดลงและยับยั้งการหลั่งของ 1-alpha hydroxylase ทำให้ระดับ calcitriol หรือ 1,25 $(OH)_2$ D ลดลง นอกจากนี้ hyperphosphatemia อาจทำให้เกิด heterotopic mineralization ของหลอดเลือดได้อีกด้วย

3.Calcitriol deficiency ภาวะ CKD-MBD ทำให้ไตไม่สามารถสร้าง active vitamin D ได้ ส่งผลกระทบโดยตรงต่อการเกิด bone mineralization และความแข็งแรงของกระดูก

4.Hyperparathyroidism ต่อมพาราไทรอยด์โตขึ้นจากการตอบสนองต่อระดับแคลเซียมในเลือดที่ต่ำ การที่ระดับ PTH สูงขึ้นเป็นเวลานานทำให้เกิดความผิดปกติทาง phenotype ของ osteoblast การสร้าง collagen ชนิดที่หนึ่งลดน้อยลง แต่กลับสร้าง RANKL มากขึ้นกว่าการสร้าง osteoblast เป็นผลให้เกิดภาวะ high-turnover osteodystrophy, PTH receptor desensitization และ excess bone resorption

การวินิจฉัยโรค CKD-MBD ตามอ้างอิงของ KDIGO ใช้การการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover) และการตกตะกอนของเกลือแร่เป็นเกณฑ์ (mineralization) แต่ในทางเวชปฏิบัติ ประเมินได้จากระดับของ PTH ซึ่งสัมพันธ์กันการหมุนเวียนกระดูกจาก bone biopsy ดังนั้นจึงใช้ค่าระดับของ PTH ในการแยกสองภาวะคือ low bone turnover และ high bone turnover โดยกลุ่มที่มีการผลัดเปลี่ยนกระดูกต่ำมีค่า PTH น้อยกว่า 100 pg/ml ในขณะที่กลุ่มที่มีการผลัดเปลี่ยนกระดูกสูง มีค่า PTH มากกว่า 500 pg/ml รายละเอียดการวินิจฉัย bone turnover ใน CKD แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยการผลัดเปลี่ยนกระดูก (Bone turnover) ในโรค CKD-MBD	
1.Low bone turnover	1.1 Adynamic bone disorder (Intact PTH < 100 pg/ml, Normal alkaline phosphatase, Low osteocalcin)
	1.2 Osteomalacia (Intact PTH < 100 pg/ml, Normal alkaline phosphatase, Low osteocalcin, Elevated aluminum)
2.High bone turnover (Predominant hyperparathyroidism)	Intact PTH > 500 pg/ml, Elevated alkaline phosphatase
3.Mixed uremic osteodystrophy	Elevated PTH > 300 pg/ml, Elevated aluminum
4.Unknown	PTH >100 pg/ml but < 500 pg/ml

การรักษาผู้ป่วย CKD-MBD

1.การควบคุมภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ได้แก่

1.1 หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีฟอสเฟตสูง โดยทั่วไปทำได้ยากเพราะโปรตีนเป็นสารอาหารที่จำเป็นสำหรับร่างกาย โดยมักจะแนะนำให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานโปรตีนได้ 1.2-1.3 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในผู้ป่วย CKD ระยะ 5 ซึ่งสามารถจำกัดฟอสเฟตได้ 1 กรัมต่อวัน

1.2ให้ยารับประทานกลุ่มที่ช่วยจับฟอสเฟต (Phosphate binder) เช่น ตัวจับกลุ่มที่เป็นอลูมิเนียม (Aluminum-based binder), ตัวจับกลุ่มที่เป็นแคลเซียม (Calcium-based binder), ตัวจับที่ไม่ใช่ทั้งแคลเซียมและอลูมิเนียม (Non-calcium and non-aluminum-based binder) ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ calcium acetate, calcium carbonate, Lanthanum carbonate และ Sevelamer เป็นต้น

1.3 การล้างไต (Dialysis) โดยทั่วไป hemodialysis 3 ครั้งต่อสัปดาห์ สามารถขับฟอสเฟตได้ 3 กรัมต่อสัปดาห์

2.การรักษาภาวะ Secondary hyperparathyroidism ได้แก่

2.1 การให้ยากลุ่ม vitamin D analogs เพื่อกดการหลั่งของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ผู้ป่วย CKD มักมีการขาดวิตามินดี ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องให้ calcitriol ในผู้ป่วย CKD เพื่อยับยั้งไม่ให้เกิด Secondary hyperparathyroidism โดยทั่วไปถ้าระดับ PTH ไม่สูงมาก มักเริ่มด้วยการให้ calcitriol ขนาด 0.25-0.5 ไมโครกรัมต่อวัน เพื่อลดระดับ PTH ให้กลับมาสู่ระดับปกติ และเป็นการเพิ่ม mineralization ได้อีกด้วย

2.2 การให้ยากลุ่ม Calcimimetics เช่น Cinacalcet (SensiparTM) เป็นยากลุ่ม allosteric modulator ต่อ CaSR ออกฤทธิ์โดยการกดทั้งการสร้างและการหลั่ง PTH นอกจากนี้ยังช่วยลดระดับcalcium และ phosphate ได้อีกด้วย

2.3 การผ่าตัดตัดต่อมพาราไทรอยด์ จำเป็นต้องพิสูจน์ด้วยการทำ tissue biopsy ก่อนเพื่อยืนยันว่าเป็น severe hyperparathyroidism จริง โดยการตัดต่อมพาราไทรอยด์ มีข้อบ่งชี้ดังนี้คือ 1. ภาวะ persistent hypercalcemia, 2. ภาวะ persistent hyperphosphatemia, 3.ภาวะ soft tissue calcification, 4.ภาวะ hyperparathyroidism ที่มีอาการรุนแรงและการให้ pulse vitamin D ไม่ได้ผล และ 5. Refractory pruritus

3.การรักษาภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) การให้ calcitriol ขนาด 0.25-0.5 ไมโครกรัมต่อวัน นอกจากจะช่วยลดระดับ PTH ให้กลับมาสู่ระดับปกติแล้ว ยังทำให้มีการเพิ่ม mineralization อีกด้วย

4.การรักษาภาวะขาดแคลเซียม โดยทั่วไปมักเกิดตามหลังการตัดต่อมพาราไทรอยด์ออกไป ภาวะ hypocalcemia สามารถรักษาด้วยการให้แคลเซียมในรูปแบบรับประทานหรือฉีดก็ได้

การประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในกลุ่มโรค CKD-MBD

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักและได้รับการประเมินภาวะการผลัดเปลี่ยนของกระดูก (Bone turnover) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่มีการผลัดเปลี่ยนกระดูกต่ำและกลุ่มที่มีการผลัดเปลี่ยนกระดูกสูง โดยได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างกระดูก (Anabolic agent) และยายับยั้งการทำลายกระดูก (Anti-resorption agent) ตามลำดับ การให้ยารักษากระดูกพรุนเพื่อป้องกันกระดูกหักในโรค CKD-MBD มีข้อมูลเพิ่มเติมดังนี้คือ

1.ยากลุ่ม bisphosphonate รูปแบบรับประทาน ไม่มีหลักฐานจากงานวิจัยว่า oral bisphosphonate ทำให้เกิด renal toxicity แต่การให้ bisphosphonate ในรูปแบบฉีด ได้แก่ Intravenous Zoledronic acid อาจกระทบต่อไตทำให้ GFR ลดลงอย่างฉับพลันได้

2.ยากลุ่ม Denosumab (RANKL inhibitor) ถูกขับออกโดยทาง reticuloendothelium system และเนื่องจากเป็น monoclonal antibody ดังนั้นผู้ป่วยโรคไต CKD 3-4 สามารถใช้ยากลุ่มนี้ได้อย่างปลอดภัย แต่มีข้อควรระวังใน CKD ระยะ 5

Periprosthesis after Total Hip Replacement fracture

Introduction

Periprosthetic fractures of the femur after total hip replacement can present some unique challenges to the treating reconstructive orthopedic surgeon. Treatment may differ depending on fracture location, bone condition, implant stability, patient characteristics, and surgeon experience. It is imperative that adequate and sufficient mechanical fixation be achieved in the treatment of these patients. It is crucial that the treating orthopaedic surgeon have a clear and effective treatment plan to manage these complex cases. The patient’s final outcome is dependent on fracture union, implant stability, early functional recovery, and return to pre-injury independence Fractures around a total hip prosthesis increasing in incidence as a result of increased arthroplasty procedures and high-demands of elderly patients

Treatment of periprosthetic fractures requires strict adherence to the basic principles of treating any fracture. The surgeon must restore the biomechanical integrity of the bone. This requires restoration of a biologic environment in which the bone can heal and a mechanically stable construct to give the bone a chance to heal.

Biology is maintained by strict soft-tissue and indirect reduction techniques, when possible, to preserve periosteal or endosteal blood supply. The surgeon should minimize periosteal stripping, avoid dead space, and consider bone grafting if the biologic environment is compromised. The patient's medical condition should be optimized. The patient should be encouraged to stop smoking when applicable.

Mechanical stability is obtained by restoring the anatomic integrity of the bone and by following ArbeitsgemeinschaftfürOsteosynthesefragen/Association for the Study of Internal Fixation (AO/ASIF) principles with adequate fixation distal and proximal to the fracture.

The rate of intraoperative fracture may be lessened by careful preoperative planning and templating.

Exam and Imaging

An assessment of the patient before treatment is essential in order to maximize the chances of a good outcome., many periprosthetic femur fractures occur from low-energy trauma such as a fall from standing height. The surgeon should take the information from the patient's history any signs and symptoms that may suggest implant loosening prior to the injury, such as thigh pain and start up pain, usually reported as pain while rising from a chair or at initiation of ambulation. A complete physical examination with an emphasis on the injured limb's neurovascular status should be carefully documented. Physical examination may reveal ambulatory status, tenderness to palpation of the fracture site, and pain with range of motion of the affected extremity, the surgeon should be awareness of the osteoporosis condition , the level of vitamin D deficiency should be check .Preoperative planning should include identification of previous surgical scars and soft tissue condition, review of previous operative reports, especially for identification of the currently implanted prosthesis and any unusual intraoperative events, and appropriate workup if septic loosening is suspected. Patients with fractures around asymptomatic, well-fixed implants usually do not require an infectious workup. High-quality standard anteroposterior (AP) and lateral radiographs of the affected hip and femur together with an AP radiograph of the pelvis should be obtained. Images should be reviewed thoroughly to ascertain the type of fracture and the stability of the implant.

The high- quality radiographs are essential to look for the signs of a loose femoral stem include continuous lucency at the cement-bone and cement-stem interfaces, as well as cement mantle fractures prior to incurring the periprosthetic fracture, a comparison of the older radiographs is essential to evaluate the loosening implant. Post-injury cement mantle fracture is not a sign of stem loosening by itself. Failure to identify an unstable implant is likely to lead to treatment failure if osteosynthesis rather than revision arthroplasty is performed. The stability and the condition of the acetabular component should be assessed as well, and if revision is warranted, it should be addressed appropriately. Routine use of CT or MRI is usually not warranted. In case of Periprosthsis fracture with loosening implant , a white blood cell count , ESR , and C-reactive protein analysis should be check to evaluate of any possible septic loosening ,but the elevation of these maybe associated with fracture . If the Surgeon highly suspected of infection, the joint aspiration for cell count should be obtained. During the surgery, the intra-operative culture s and pathology specimens be checked to help rule out of periprosthetic infection

Classification

Femoral periprosthetic fractures may occur intraoperatively or postoperatively. The widely used Vancouver classification, developed by Duncan and Masri.The Vancouver classification of periprosthetic femoral fractures has been modified to include intraoperative fractures and perforations: Type-A fractures are confined to the proximal metaphysis, type-B fractures involve the proximal diaphysis, and type-C fractures extend beyond the longest revision stem and may include the distal femoral metaphysis.14 Each type is subdivided into simple perforations (subtype 1) and undisplaced (subtype 2) or displaced (subtype 3) fractures.

Vancouver classification (Intraoperative)

Location

Intraoperative fractures
Femur , Acetabulum

- Pattern
- Stability of fracture

Types

A - proximal metaphysis

B - diaphyseal

C - distal to stem tip (not amenable to insertion of longest revision stem)

Subtypes

1 - cortical perforation

2 - nondisplaced crack

3 - displaced unstable fracture pattern

Epidemiology

Incidence

Intraoperative fractures are 3.5% of primary uncemented hip replacements and 0.4% of cemented arthroplasties postoperative fractures, most common at stem tip

Prevention

Preoperative templating reduces risk of intraoperative fractures adequate surgical exposure special care when using cementless prosthesis in poor bone (RA, osteoporosis)

Intraoperative Acetabular Fractures

The Incidence cemented acetabular components are 0.2% and 0.4% cementless acetabular components repectively .The mechanism typically occurs during acetabular component impaction
The risk factors are under reaming > 2mm, elliptical modular cups, osteoporosis cementless, acetabular components dysplasia, post-radiation

The treatment Evaluation must determine stability of implant

Observation alone
Indications

if evaluated intraoperatively and found to be stable, post-operative care, consider protected weight-bearing for 8-12 weeks

Acetabular revision with screws vs. ORIF
Indications
if evaluated intraoperatively and found to be unstable, technique addition of acetabular screws, may consider upgrading to "jumbo" cup ORIF of acetabular fracture with revision of acetabular component, if

posterior column is compromised, considered ORIF + revision is most stable construct, may add bone graft from reamings, if patient has poor bone stock,
postoperative care, consider protected weight-bearing for 8-12 weeksIntraoperative

Femur Fractures

Incidence

Primary THA is 0.1-5%, revision THA is 3-21%

The mechanism proximal fractures usually occur with bone preparation by aggressive rasping, peri prosthetic fracture may occur during implant insertion from dimension mismatch middle-region fractures usually occur when excessive force is used during surgical exposure or bone preparation, for the distal fractures usually occur when tip of a straight-stem prosthesis impacting at femoral bow ,the risk factors are impaction bone grafting, female gender, technical errors, cementless implants, osteoporosis in revision caseminimally invasive techniques (controversial)

The protocol for intraoperative periprosthetic fracture

Vancouver Classification & Treatment - Intraoperative Periprosthetic Fracture		
Type	**Description**	**Treatment**
A1	Proximal metaphysis, cortical perforation	bone graft alone (e.g. from acetabular reaming)
A2	Proximal metaphysis, nondisplaced crack	cerclage wire before inserting stem (to prevent crack propagation) ignore the fracture if fully porous coated stem is used (provided there is no distal propagation)
A3	Proximal metaphysis, displaced unstable fracture	fully porous coated stem, or tapered fluted stem provided wires/cables/claw plate for isolated GT fractures
B1	Diaphyseal, cortical perforation (usually during cement removal)	fully porous coated stem (bypass by 2 cortical diameters) ± strut allograft
B2	Diaphyseal, nondisplaced crack (from increased hoop stress during broaching or implant placement)	cerclage wire (if implant stable) fully porous coated stem to bypass defect (if implant unstable) ± strut allograft PWB and observation (if detected postop)
B3	Diaphyseal, displaced unstable fracture (usually during hip	fully porous coated stem to bypass defect ± strut allograft

	dislocation, cement removal, stem insertion)	
C1	Distal to stem tip, cortical perforation (during cement removal)	morcellized bone graft, fully porous coated stem to bypass defect, strut allograft
C2	Distal to stem tip, nondisplaced fracture	cerclage wire, strut allograft
C3	Distal to stem tip, displaced unstable fracture	ORIF

Presentation

Change in resistance while inserting stem should raise suspicion for fracture, C-arm Imaging for intraoperative radiographs are required when there is a concern for fracture

Treatment

Stem removal, cabling, and reinsertion

indications

intraoperative longitudinal calcar split

Trochanteric fixation with wires, cables, or claw-plate

indications

intraoperative, proximal femur fractures

Removal of implant, insertion of longer stem prosthesis

indications

complete (two-part) fractures of middle region

technique

distal tip of stem must bypass distal extent of fracture by 2 cortical diameters

may use cortical allograft struts for added stability

removal of implant, internal fixation with plate, reinsertion of prosthesis

indications

distal fractures that cannot be bypassed with a long-stemmed prosthesis

Postoperative Femur fracture

Introduction

Incidence 0.1-3% for primary cementless total hip arthroplasties

Early postoperative fractures

cementless prosthesis tend to fracture in the first six months, likely caused by stress risers during reaming and broaching

wedge-fit tapered designs cause proximal fractures, cylindrical fully porous-coated stems tend to cause a distal split in the femoral shaft

Late postoperative fractures

cemented prosthesis tends to fracture later (5 years out)

The postoperative periprosthetic fracture are around the tip of the prosthesis or distal to the femoral stem

Risk factors

poor bone quality

cementless prostheses

compromised bone stock

revision procedures

Classification

Vancouver classification (post -operative)

Treatment of total hip periprosthetic femoral fractures is dependent on a few fracture characteristics such as fracture location, femoral bone stock, osteoporosis, implant stability, patient's characteristics like age and medical co-morbidities, and surgeon experience . This classification are simple and validated but often difficult to differentiate between B1 and B2 fractures based on radiographs alone

Protocol for treatment

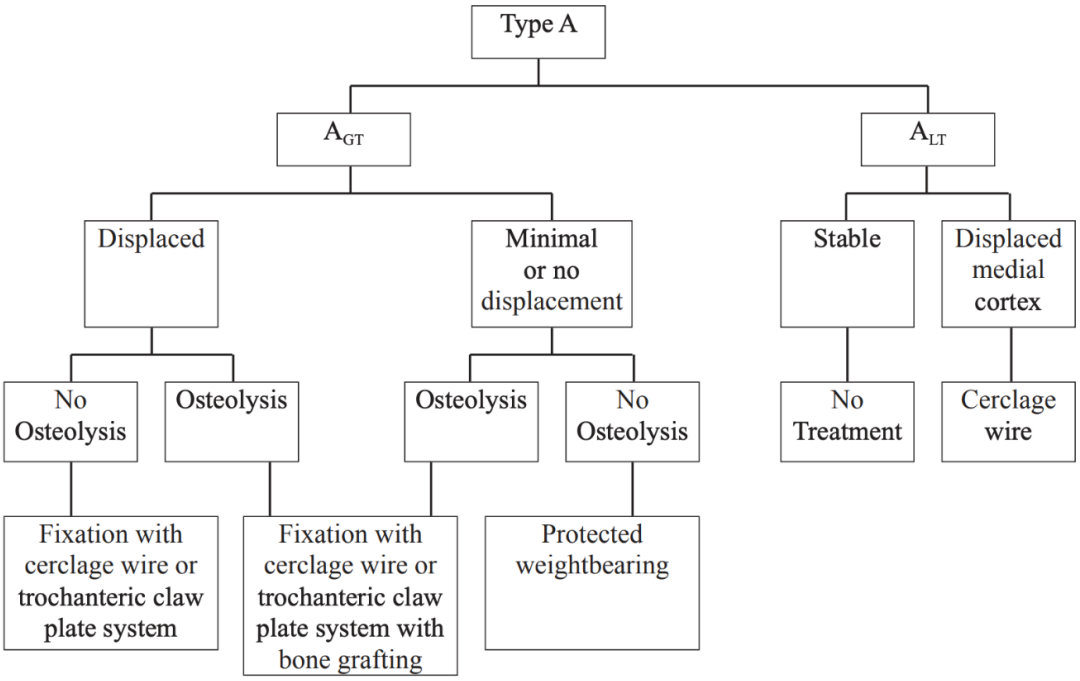
Presentation

often result after low-energy trauma

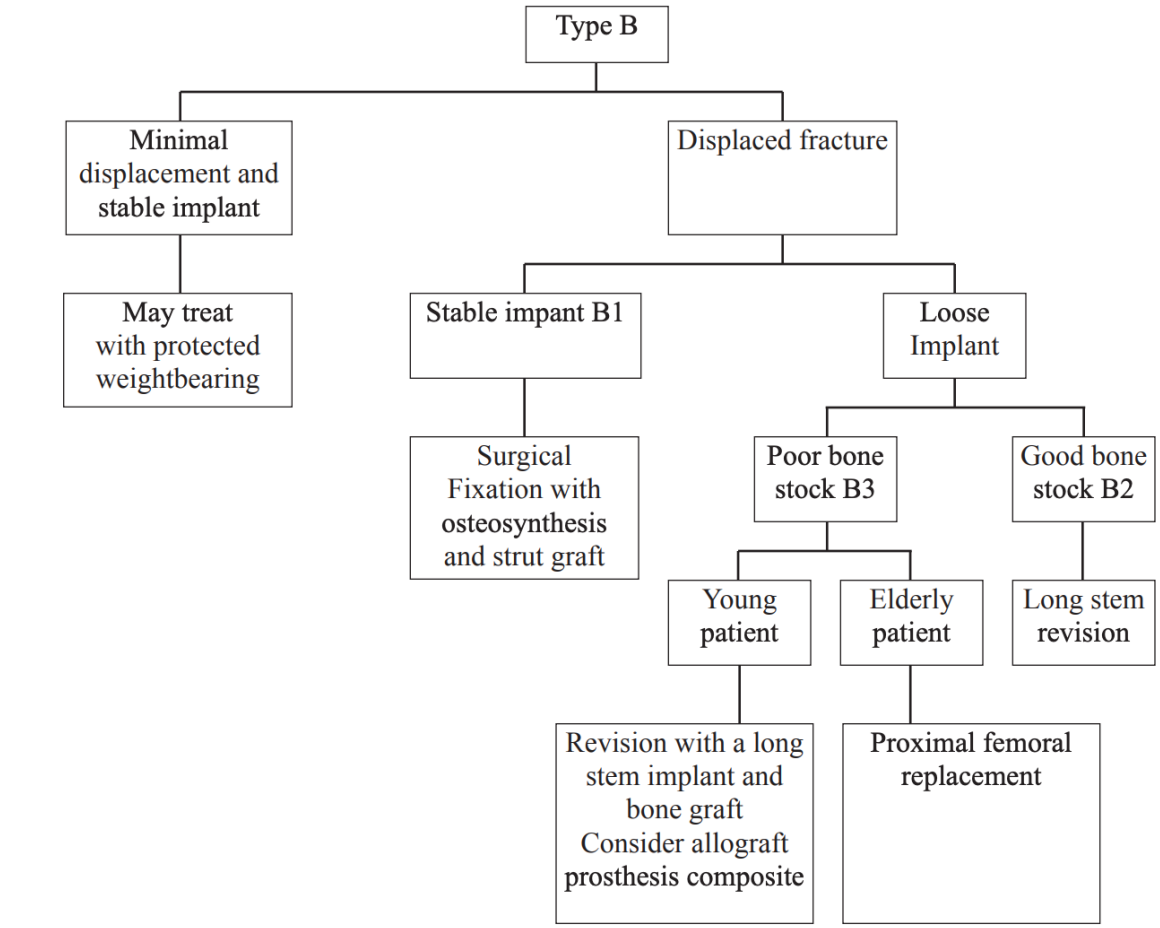
Treatment

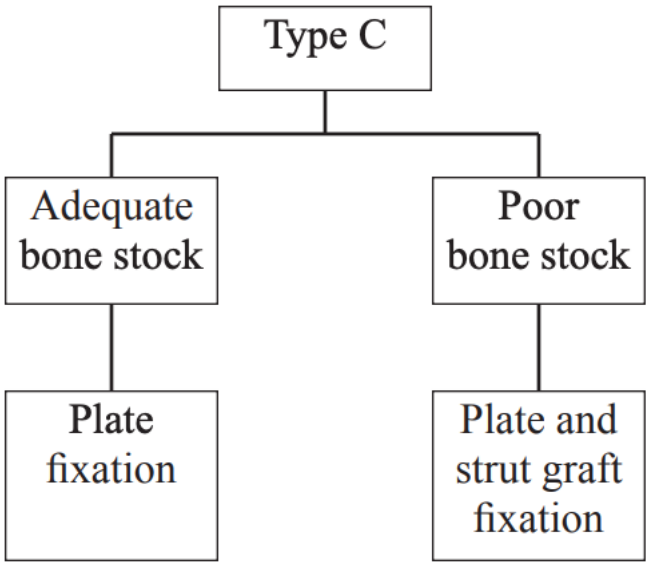
nonoperative treatment with protected weight-bearing

indications


Type A
A_{GT}
A_{LT}
Displaced
Minimal or no displacement
Stable
Displaced medial cortex
No Osteolysis
Osteolysis
Osteolysis
No Osteolysis
No Treatment
Cerclage wire
Fixation with cerclage wire or trochanteric claw plate system
Fixation with cerclage wire or trochanteric claw plate system with bone grafting
Protected weightbearing

,





Presentation

often result after low-energy

Vancouver Classification & Treatment - Intraoperative Periprosthetic Fracture

Type	Description	Treatment
A	Fracture in trochanteric region. Commonly associated with osteolysis. AG (greater trochanter) fractures caused by retraction, broaching, actual implant insertion, previous hip screws.	Often requires treatment that addresses the osteolysis. AG fractures with <2cm displacement, treat nonoperatively with partial WB and allow fibrous union. AG fractures >2cm needs ORIF (loss of abductor function leads to instability) with trochanteric claw/cables.
B1	Fracture around stem or just below it, with a well-fixed stem	ORIF using cerclage cables and locking plates
B2	Fracture around stem or just below it, with a loose stem but good proximal bone stock	Revision of the femoral component to a long porous-coated cementless stems and fixation of the fracture fragment. Revision of the acetabular component if indicated
B3	Fracture around stem or just below it, with proximal bone that is poor quality or severely comminuted	Femoral component revision withproximal femoral allograft or proximal femoral replacement
C	Fracture occurs well below the prosthesis	ORIF with plate - leave the hip and acetabular prosthesis alone

Reference:

1. Total Hip Arthroplasty Periprosthetic Femoral Fractures
A Review of Classification and Current Treatment Ran Schwarzkopf, M.D., M.Sc., Julius K. Oni, M.D., and Scott E. Marwin, M.D**.** Bulletin of the Hospital for Joint Diseases 2013;71(1):68-78

2. Management of periprosthetic femoral fractures following total hip arthroplasty: a review Matthew P. Abdel[1] & Umberto Cottino & Tad M. Mabry International Orthopaedics (SICOT) (2015) 39:2005–2010 DOI 10.1007/s00264-015-2979-0

3. Management of peri-prosthetic fractures around total hip arthroplasty: a contemporary review of surgical options Dominic Davenport, Jonathan R. Hutt, Philip A. Mitchell[1], Alex Trompeter, Daniel Kendoff, Nemandra A. Sandiford *Ann Joint* 2018;3:65

4. Plate on Plate Osteosynthesis for the Treatment of Nonhealed Periplate Fractures Georgios Arealis, Vassilios S. Nikolaou, Andrew Lacon, Neil Ashwood, and Mark ,Hamlet 1 ISRN Orthopedics Volume 2014,

5. Intraoperative Femur Fracture Risk During Primary Direct Anterior Approach Cementless Total Hip Arthroplasty With and Without a Fracture Table

Eric M. Cohen, MD , Joshua J. Vaughn, MD, Scott A. Ritterman, MD, Daniel L. Eisenson, BS, Lee E. Rubin, MD The Journal of Arthroplasty (2017)

The examination for resident

1. What is not the the risk factors of intraoperative acetabular fractures.?

A. Under reaming > 2mm
B. Elliptical modular cups
C. Cemented Cup
D. Acetabular components dysplasia
E. Post-radiation
Ans. C

2. The 53 years old lady underlying SLE on prednisonlone (5mg) 1 tab per oral three times a day , she had avascular necrosis of the right hip. During the sugery,the surgeon try to apply the partial -coat cementless prosthesis ,but he saw the crack at the diaphyseal area ,which non-diaplaced , the prosthesis was stable . What is the right treatment?

A. Apply the fully porous coated stem to bypass defect ± strut allograft
B. Apply locking plate and screw
C. Apply the cerclage wire
D. Apply Cerclage wire with strut allograft
E. Morcellized bone graft with fully porous coated stem to bypass defect combined with strut allograft
Ans.C

3. A 70 years old lady, she had history of bipolar hip replacement for 15 years.One day before admission,she had fall in the bathroom .The X-ray as Pic 1.
What is the proper management?

A. Apply the fully porous coated stem to bypass defect ± strut allograft

B. Apply locking plate and screw with wiring

C. Apply the cerclage wire

D. Apply Cerclage wire with strut allograft

E. Morcellized bone graft with fully porous coated stem to bypass defect combined with strut allograft

Ans. B

4. An 85 years old lady , she had Total hip replacement for 20 year, had fall accident with fracture femur as pic 2

A. Femoral component revision with long-stem prosthesis
B. ORIF using cerclage cables and locking plates
C. Femoral component revision with proximal femoral allograft or proximal femoral replacement
D. Apply the fully porous coated stem to bypass defect ± strut allograft

Ans.C

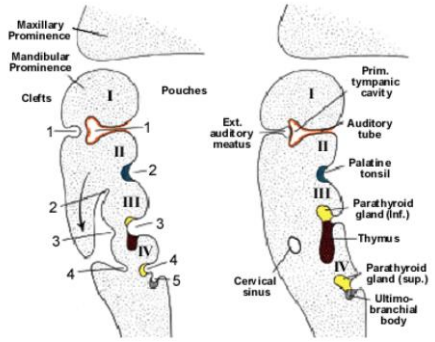
ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ (Hyperparathyroidism)

แพทย์หญิงชายน์ เมธาดิลกกุล

ศูนย์การแพทย์เฉพาะทางด้านออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลเลิดสิน

กายวิภาคและการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ (Anatomy and basic function of parathyroid glands)

โดยปกติต่อมพาราไทรอยด์มีทั้งหมด 4 ต่อม โดยแบ่งเป็นคู่บน (superior glands) และคู่ล่าง (inferior glands) ด้านซ้ายและด้านขวา แต่ละต่อมมีขนาดประมาณ 5x3x2 มิลลิเมตร โดยมีการเจริญมาจากเนื้อเยื่อชั้น endoderm ของ pharyngeal pouch ที่ 3 และ 4 โดยที่ต่อมคู่บนเจริญมาจาก pharyngeal pouch ที่ 4 พร้อมกับต่อมไทรอยด์ และต่อมคู่ล่างเจริญมาจาก pharyngeal pouch ที่ 3 พร้อมกับต่อมไทมัส (Thymus) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดง pharyngeal pouch และการพัฒนาของต่อมพาราไทรอยด์

ต่อมพาราไทรอยด์มีหน้าที่หลักในการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH, parathyroid hormone) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่เป็นพอลิเปปไทด์ ประกอบด้วยกรดอะมิโน 84 โมเลกุล ที่เมื่อหลั่งออกจากต่อมแล้วสามารถออกฤทธิ์ได้ทันที ไม่มีการเก็บสะสมไว้ในต่อม โดยหลังจากเข้าสู่กระแสเลือดไม่นานก็จะถูกทำลายตามกระบวนการเมตาบอลิซึ่มและขับทิ้งจนหมดภายในเวลา 2 ชั่วโมง โดยปกติต่อมพาราไทรอยด์จะทำงานตลอดเวลา และจะหยุดหลั่งฮอร์โมนในกรณีที่ระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 12 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (mg/dL) ยกเว้นในรายที่มีพยาธิสภาพที่ทำให้มีการหลั่งฮอร์โมนมากผิดปกติจนทำให้การควบคุมการทำงานในส่วนนี้ผิดปกติไป

หน้าที่ของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (Function of parathyroid hormone)

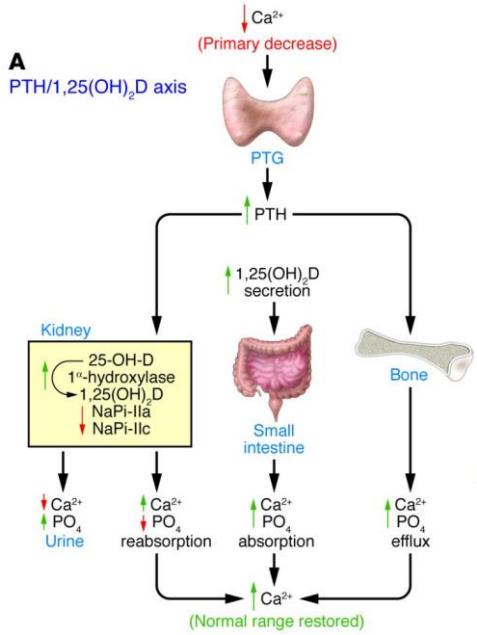
หน้าที่หลักของ PTH คือ ควบคุมระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด ควบคู่ไปกับการทำงานของฮอร์โมนอื่นๆ เช่น แคลซิโทนิน (calcitonin) และ ไวตามินดี (vitamin D) มีผลต่อหลายอวัยวะในร่างกาย ได้แก่

1. กระดูก (Bone) โดยกระตุ้นเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ให้ทำการสลายแคลเซียมออกจากกระดูก (Bone resorption) และยับยั้งกระบวนการสร้างกระดูก โดยรวมมีผลทำให้ทั้งระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น

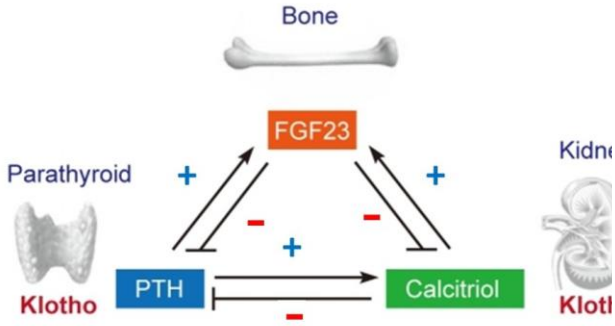
2. ไต (Kidney) โดยกระตุ้นให้เกิดการเติมหมู่ไฮโดรเจนแก่ 25-hydroxy vitamin D กลายเป็น 1,25-dihydroxy vitamin D (calcitriol) เพื่อส่งเสริมกระบวนการดูดซึมกลับ (reabsorption) ของแคลเซียมในท่อไต (renal tubules) และขับฟอสเฟตออกจากร่างกาย มีผลให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น ระดับฟอสเฟตในเลือดลดลง

3. ลำไส้ (Intestine) มีผลเพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมจากอาหารเข้าสู่ลำไส้ โดยมีกระบวนการเพิ่มการสร้างโปรตีนลำเลียงธาตุแคลเซียม (calcium transported protein) ทำให้แคลเซียมถูกดูดซึมผ่านลำไส้ได้ดีมากขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถออกฤทธิ์ที่อวัยวะอื่นๆ ได้อีก (รูปที่ 3)

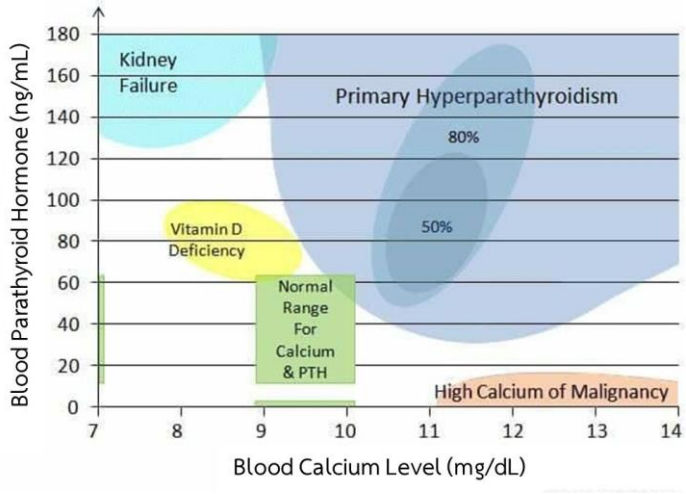
โดยปกติระดับแคลเซียม (ionized calcium) ในเลือดจะเป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดกระบวนการย้อนกลับเชิงลบ (negative feedback) ไปยังต่อมพาราไทรอยด์ เป็นการควบคุมให้ระดับของฮอร์โมนอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม



รูปที่ 2 แสดงการทำงานของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone metabolism)



รูปที่ 3 แสดงความเชื่อมโยงการทำงานของฮอร์โมนที่ผลิตจาก3 อวัยวะ คือ กระดูก (ฮอร์โมน FGF23) ต่อมพาราไทรอยด์ (ฮอร์โมนพาราไทรอยด์) ,และไต (active vitamin D หรือฮอร์โมนดี) โดยมีการควบคุมการทำงานซึ่งกันและกันแบบ loop feedback อยู่เสมอ



รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของระดับแคลเซียมและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในกระแสเลือด กับภาวะโรคที่เกี่ยวข้อง เช่น ภาวะไตวาย ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ ภาวะขาดไวตามินดี และโรคมะเร็งบางชนิด

หมายเหตุ

ค่าปกติของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ คือ 20-65 ng/mL

ค่าปกติของแคลเซียมในเลือด คือ 8.5-10.5 mg/dL

ประเภทของภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ (Classification of hyperparathyroidism)

Hyperparathyroidism เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึ่มต่างๆ ของร่างกาย มีการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH) เพิ่มมากขึ้น โดยที่ระดับแคลเซียมในเลือดอาจปกติ ต่ำ หรือสูงกว่าปกติก็ได้ ขึ้นอยู่กับการทำงานของไตและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง[5,10] สามารถแบ่งเป็นประเภทหลักๆ ได้ดังต่อไปนี้

1. ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติชนิดปฐมภูมิ (Primary hyperparathyroidism) เป็นภาวะที่มีการหลั่ง PTH ออกมามากขึ้น โดยมีสาเหตุมาจากรอยโรคของต่อมพาราไทรอยด์เอง สามารถตรวจวัดระดับ PTH ได้สูงกว่าปกติ เช่นเดียวกับระดับแคลเซียมในเลือด อาจมีสาเหตุมาจากเนื้องอกของต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroid adenoma), parathyroid hyperplasia และมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroid carcinoma)

2. ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติชนิดทุติยภูมิ (Secondary hyperparathyroidism) เป็นรอยโรคที่เป็นผลมาจากการปรับตัวของเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ (Parathyroid cells) เพื่อตอบสนองต่อตัวกระตุ้นชนิดต่างๆ เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (Hypocalcemia) เรื้อรัง ที่มีผลทาให้มีการเพิ่มจำนวนของ parathyroid parenchymal cell mass จากการกระตุ้นให้เนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ จากเดิมที่อยู่ในระยะ G0-phase เข้าสู่ S-phase และมีการหลั่ง PTH ออกมามากขึ้น สาเหตุของภาวะดังกล่าวที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure)[11]

3. ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติชนิดตติยภูมิ (Tertiary hyperparathyroidism) เป็นรอยโรคที่มีผลต่อเนื่องจากภาวะ secondary hyperparathyroidism ซึ่งเมื่อมีการกระตุ้น parathyroid parenchymal cell mass เป็นระยะเวลานาน ในที่สุดต่อมพาราไทรอยด์ก็จะสามารถหลั่ง PTH ที่มากกว่าปกติได้เอง โดยไม่จำเป็นต้องมีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำมาเป็นตัวกระตุ้นอีกต่อไป (Autonomous hyperparathyroidism)[10]

อาการและอาการแสดงทางคลินิก (signs, symptoms and clinical presentation)

ในอดีตภาะ hyperparathyroidism เป็นโรคที่พบได้น้อยจากการขาดการวินิจฉัย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงที่ชัดเจน ทั้งอาการทางระบบกระดูก นิ่วในไต อาการทางระบบประสาท อย่างไรก็ตามพบว่าในระยะหลังภาวะดังกล่าวมีการดำเนินโรคที่เปลี่ยนไป ทั้งนี้เนื่องจากในปัจจุบันมีการส่งตรวจระดับแคลเซียมและระดับแร่ธาตุอื่นๆ ในเลือดกันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในประเทศที่พัฒนาแล้วหลายประเทศ ที่การส่งตรวจดังกล่าวถูกจัดอยู่ในโปรแกรมตรวจสุขภาพประจำปี ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ โดยที่ไม่มีอาการแสดงหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ แบ่งโดยสังเขป ดังแสดงอัตราส่วนตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ (hyperparathyroidism) เรียงตามผลการศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน

Clinical presentation	Cope (1930-1965)	Health et al (1965-1976)	Mallete et al (1965-1972)	Oltmann et al (2001-2012)
Nephrolithiasis (%)	23	37	37	6
Skeletal disease (%)	57	10	14	11
Hypercalciuria (%)	Undescribed	35	Undescribed	Undescribed
Asymptomatic or mild disease (%)	0.6	18	49	77

Asymptomatic hyperparathyroidism หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ ซึ่งไม่แสดงอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย และได้รับการวินิจฉัยจากการส่งตรวจเลือดดูระดับแคลเซียมด้วยสาเหตุอื่นๆ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบว่าระดับแคลเซียมในเลือดไม่สูงมากนัก โดยมักไม่เกิน 11.5 mg/dL[14] อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจมีอาการผิดปกติเพียงเล็กน้อยเมื่อซักประวัติย้อนกลับไป เช่น มีอาการเบื่ออาหาร ประสิทธิภาพการคิดการงานลดลง มีอาการอ่อนเพลีย หรือซึมเศร้า เป็นต้น[15]

Symptomatic hyperparathyroidism หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรคโดยเป็นผลจากภาวะ แคลเซียมในเลือดสูง หรือฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH) สูงโดยตรง ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักพบว่ามีระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงกว่า 11.5 mg/dL อาการแสดงมีดังต่อไปนี้

1. ระบบขับปัสสาวะ (Renal manifestations) ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย (polyuria), หิวน้ำบ่อย (polydipsia), ค่าการกรองของไตลดลง (reduced GFR,) สูญเสียเกลือแร่และน้ำ (enhanced renal salt and water loss), hyperchloremic acidosis, metabolic acidosis, ภาวะนิ่วในไต ท่อไต (nephrocalcinosis, nephrolithiasis), nephrogenic diabetes insipidus และ renal tubular acidosis (RTA)

2. ระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal manifestations) ได้แก่ อาการท้องผูก เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน น้ำหนักลด ตับอ่อนอักเสบ หรือแผลในกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก เป็นต้น

3. ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular and neuropsychiatric manifestations) ได้แก่ กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรง (proximal muscle weakness), hypotonia, fatigue, ความทรงจำบกพร่อง (memory impairment), บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง (personality change), อาการทางจิตเวช (confusion, psychosis), อาการชักเกร็ง (seizure), ภาวะซึมเศร้า (depression), สูญเสียรีเฟล็กซ์กล้ามเนื้อเส้นเอ็น (depressed deep tendon reflexes) และ ความผิดปกติของคลื่นประสาท (EEG abnormalities) เป็นต้น

4. ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular manifestations) ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูง, คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (shortened QT interval) และ ภาวะมีหินปูนเกาะตามอวัยวะเกี่ยวกับหัวใจ หลอดเลือด และปอด (cardiac and pulmonary calcification) เป็นต้น

5. ระบบกระดูกและข้อข้อ (Skeletal manifestations) ได้แก่ ภาวะกระดูกบาง (osteopenia), กระดูกพรุน (osteoporosis), อาการปวดกระดูก (bone pain), รอยโรคถุงน้ำของกระดูก (cystic bone lesions), อาการโรคเก๊าท์ และการแข็งตัวของกระดูกอ่อน (chondrocalcinosis) เป็นต้น

6. ภาวะ Parathyroid crisis เป็นภาวะฉุกเฉินซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 15 mg/dL โดยผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการซึมและมีภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง ต้องให้การรักษาอย่างเร่งด่วนด้วยการทดแทนสารน้ำและลดระดับแคลเซียมในเลือด หลังจากนั้นจึงพิจารณาทาการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (Definitive parathyroidectomy) เมื่อผู้ป่วยมีอาการคงที่และระดับแคลเซียมในเลือดลดลง[16]

จะเห็นได้ว่าอาการแสดงของภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกตินั้น มิได้แสดงออกเพียงอาการทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ ยังส่งผลถึงหลายระบบของร่างกายที่ถูกควบคุมด้วยสมดุลของฮอร์โมนนี้และระดับของแคลเซียมในเลือด จึงจำเป็นต้องมีความช่างสังเกตุในอาการที่อาจเกี่ยวข้อง ที่ไม่จำเพาะ หรือแสดงออกแบบชัดเจน ร่วมกับการตรวจผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ จึงจะสามารถให้การวินิจฉัยได้อย่างถูกต้อง และรวดเร็ว

หมายเหตุ: อาการแสดงแบบคลาสสิคของภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติแบบรุนแรง **Stone, Bone, Moan, Groan, Throne** (นิ่วในไต, กระดูกเปราะบาง, ปวดท้อง, อาการทางจิตเวช, กระโหลกศีรษะผิดปกติ)

ลักษณะทางรังสีวิทยาที่พบได้ในภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ (Radiographic findings in Hyperparathyroidism)

จากการกระตุ้นการสลายของกระดูก เพื่อเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด ทำให้สามารถพบลักษณะผิดปกติบางประการจากภาพทางรังสีวิทยาได้ดังต่อไปนี้

1. ลักษณะแสดงการสลายของกระดูก (Bone resorption) เช่น subperiosteal reaction อันมีลักษณะที่เห็นได้เป็น speculation, scalloping หรือเรียกอีกอย่างว่า pseudo-periostitis บริเวณที่มักพบได้ คือ tuft of fingers, radial side of fingers, distal clavicle, medial humeral, medial femoral neck, medial tibial, ribs

2. ลักษณะการหนาตัวของกระดูกส่วน subchondral (subchondral sclerosis) เช่น บริเวณข้อนิ้ว (DIP, MCP joints)

3. ลักษณะผิดปกติของกระดูกกระโหลก (skull lesion) อันถือเป็นลักษณะจำเพาะ เรียกว่า "Salt and pepper appearance" อันเกิดจากการสลายของกระดูกส่วน trabebulae ทำให้เห็นชั้นของกระโหลกโปร่งบางแบบสม่ำเสมอ (homogeneous bone loss)

4. ลักษณะการหนาตัวแบบจำเพาะบริเวณกระดูกสันหลัง (regional spine osteosclerosis) หรือที่เรียกว่า "Rugger-Jersey spines" ซึ่งพบได้ในภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติชนิดทุติยภูมิมากกว่า

5. ลักษณะการสลายของกระดูกชนิดรุนแรงหลายตำแหน่ง เรียกว่า "Brown tumor" หรือ "osteitis fibrosa cystica" พบได้ทั้งใน primary และ secondary hyperparathyroidism แต่มักพบในผู้ป่วยที่มีค่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในระดับที่สูงมาก เกิน 120 ng/mL โดยภาพทางรังสีมีความคล้ายกับเนื้องอกของกระดูกบางชนิด คือมีลักษณะ osteolysis, expansile, non-sclerotic margin, multiple lesions, และมักเป็นแบบ eccentric

รูปที่ 6 ลักษณะทางรังสีวิทยา แสดงการสลายของกระดูกส่วนกระโหลก ที่เรียกว่า Salt and pepper appearance

การวินิจฉัยและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Diagnosis and investigation)

การซักประวัติและตรวจร่างกายแม้จะมีความสาคัญในการวินิจฉัยโรค แต่อาจช่วยได้ไม่มากการวินิจฉัยภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ (hyperparathyroidism) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ อย่างไรก็ตามการซักประวัติและตรวจร่างกายมีความสำคัญในการแยกโรคอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงโรคที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

	Cause of Hypercalcemia
Chronic renal failure	Severe secondary hyperparathyroidism or tertiary hyperparathyroidism
Malignancy-associated hypercalcemia	Humeral hypercalcemia of malignancy, squamous cell carcinoma, renal cell carcinoma, pancreatic carcinoma, bladder carcinoma, ovarian carcinoma, breast carcinoma, lymphoma, local osteolytic hypercalcemia, multiple myeloma, lymphoid granulomatosis
Granulomatous disorders	Sarcoidosis, tuberculosis, coccidiodosis, disseminated candidiasis, histoplasmosis, blastomycosis, berryliosis, silicone-induced granuloma

Other endocrine disorders	Hyperthyroidism, pheochromocytoma, Addison disease, VIPoma
Medications	Vitamin D intoxication, vitamin A intoxication, lithium, thiazide
Miscellaneous	Milk alkaline syndrome, total parenteral nutrition, acute renal failure, chronic renal failure, familial hypocalciuric hypercalcemia, immobilization

สำหรับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ได้แก่ การส่งตรวจระดับแคลเซียมในเลือด ควบคู่ไปกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (intact PTH) ควรเจาะเลือดในวันและเวลาเดียวกัน เพื่อให้ได้ผลการตรวจที่แม่นยำ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติชนิดปฐมภูมิ มักจะมีระดับ intact PTH สูงขึ้นชัดเจนกว่าชนิดอื่นๆ สำหรับระดับแคลเซียมในเลือด ต้องนำไปเทียบเคียงกับระดับ albumin ในเลือดด้วย แล้วนำมาคำนวณเพื่อให้ได้ค่าของ corrected calcium ที่ถูกต้อง

ผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ควรตรวจเลือดซ้ำอย่างน้อยอีก 1 ครั้ง เพื่อยืนยันว่ามีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจริง ก่อนที่จะพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ นอกจากนี้ไม่ควรเจาะเลือดขณะรัดแขนหรือเค้นเลือดเป็นเวลานาน เนื่องจากอาจมีความผิดพลาดของผลการตรวจที่เกิดขึ้นจากภาวะ hemoconcentration ได้ เมื่อพบว่าระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติจริง จึงพิจารณาวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ตามที่กล่าวมาข้างต้น ด้วยการส่งตรวจระดับ intact PTH โดยในภาวะอื่นๆ นั้น จะพบว่ามี PTH ในเลือดต่ำหรือปกติ แตกต่างกับภาวะ hyperparathyroidism ที่มีระดับ PTH ในเลือดสูง ยกเว้นภาวะ prolonged lithium used และ familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) ที่อาจตรวจพบว่ามีระดับ PTH สูงได้เช่นกัน

อาจพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจาก hyperparathyroidism เช่น การตรวจ BUN, serum creatinine, EKG, bone mineral density (BMD) และการส่งตรวจเพื่อหาตำแหน่งของต่อมพาราไทรอยด์ที่มีพยาธิสภาพก่อนพิจารณาทำการผ่าตัด (preoperative parathyroid localization)

การส่งตรวจทางรังสีเพื่อหาตาแหน่งของต่อมพาราไทรอยด์ที่มีพยาธิสภาพ (Parathyroid localization)

สำหรับภาวะ primary hyperparathyroidism มากกว่าร้อยละ 80 มีสาเหตุมาจาก solitary benign adenoma นอกจากนี้อาจเกิดจากพยาธิสภาพอื่นๆ เช่น double adenomas หรือ parathyroid hyperplasia ได้เช่นกัน ซึ่งในกรณีดังกล่าวการตัดต่อมพาราไทรอยด์ต่อมใดต่อมหนึ่งออกไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคได้ ดังนั้นในอดีต วิธีการผ่าตัดผู้ป่วยที่มีภาวะ primary hyperparathyroidism จึงมีวิธีมาตรฐานโดยการผ่าตัดเปิด เพื่อหาต่อมพาราไทรอยด์ให้ครบทั้ง 4 ต่อมก่อน (Open four glands parathyroid exploration) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการผ่าตัดแบบใหม่ด้วยวิธี minimal invasive parathyroidectomy จึงทาให้ preoperative parathyroid localization มีความจำเป็นและมีบทบาทในขั้นตอนก่อนการผ่าตัดมากขึ้น

1 Sestamibi scintigraphy (99mTc-sestamibi or MIBI) เป็นการตรวจโดยอาศัยหลักการที่ 99mTc-sestamibi สามารถถูก uptake ได้ทั้งต่อมไทรอยด์และต่อมพาราไทรอยด์ แต่จะถูกขับออกจากเนื้อเยื่อไทรอยด์ได้อย่างรวดเร็ว และเหลือให้เห็นภาพตำแหน่งของต่อมพาราไทรอยด์ การตรวจ MIBI เพียงอย่างเดียวไม่สามารถบอกตำแหน่งทางกายวิภาคได้อย่างชัดเจน จึงได้มีการนำวิธีอื่นเข้ามาช่วยเสริมประสิทธิภาพของการตรวจ เช่น sestamibi-single photon emission computed tomography (SPECT or MIBI-SPECT) หรือ CT-fusion เป็นต้น

2. Four dimensional computed tomography (4D-CT) ใช้ประโยชน์จาก uptake และ washout อย่างรวดเร็วของสารทึบรังสี (Contrast) ในการบอกตำแหน่งของ parathyroid adenoma เป็นการตรวจที่มักเลือกใช้ในกรณีที่ MIBI ไม่สามารถบอกตำแหน่งของรอยโรคที่ชัดเจนได้ มีการศึกษาระบุว่าเป็นการตรวจที่มีความไวดีกว่า MIBI และ US โดยมีความไว ข้อเสียของการตรวจด้วยวิธีนี้คือ เป็นการตรวจที่จาเป็นต้องได้รับรังสีในปริมาณที่มากกว่าวิธี MIBI ถึง 50 เท่า จึงต้องพิจารณาให้ถี่ถ้วนถึงความจำเป็นก่อนส่งตรวจทุกครั้ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย[37]

3. Magnetic resonance imaging (MRI) การตรวจ MRI เพื่อการทำ preoperative localization มีประโยชน์ เนื่องจากไม่จำเป็นต้องฉีดสารทึบรังสีหรือสัมผัสกับรังสีในปริมาณมาก อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าความไวของการตรวจด้วยวิธีนี้ยังไม่ดีนัก โดยมีความไวร้อยละ 40-85

4. Positron emission tomography (PET) and CT เป็นการตรวจโดยใช้ PET ร่วมกับ CT scan มี ^{11}C-methionine เป็นสารระบุตำแหน่งของต่อมพาราไทรอยด์[40-42] ประสิทธิภาพของการตรวจด้วยวิธีนี้อยู่ในเกณฑ์ดี โดยมีความไว ร้อยละ 86 และค่าทำนายผลบวก (Positive predictive value, PPV) ร้อยละ 93 ข้อเสียคือมีราคาสูงและการให้บริการยังไม่ทั่วถึง

การรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติแบบปฐมภูมิ (Treatment of Hyperparathyroidism)

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ Hyperparathyroidism แบ่งใหญ่ๆ ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. Symptomatic hyperparathyroidism ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ซึ่งจัดเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียวที่มีผลดีต่อผู้ป่วยในระยะยาว เนื่องจากการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (Parathyroidectomy) สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้ ลดโอกาสการเกิดนิ่วในไต และเพิ่มมวลกระดูกให้แก่ผู้ป่วยได้อย่างดี

การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (Hypercalcemia) ประกอบด้วย การให้สารน้ำอย่างเพียงพอ โดยเลือกใช้สารน้ำประเภท isotonic normal saline จากนั้นจึงพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics เพื่อกระตุ้นการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ (Calciuresis) การรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีดังกล่าวนี้จำเป็นต้องตรวจวัดระดับโปแตสเซียมและแมกนีเซียมในเลือด และทดแทนให้อย่างเพียงพอ เนื่องจากอาจเกิดภาวะโปแตสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (Hypokalemia and hypomagnesemia) ตามมาได้

สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงกว่า 14 mg/dL มีความจำเป็นต้องให้ยาเพื่อลดกระบวนการ bone resorption ร่วมด้วย จึงจะสามารถลดระดับแคลเซียมในเลือดให้ลงมาเป็นปกติได้ ยาดังกล่าวได้แก่ ยาในกลุ่ม bisphosphonate ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทางานของ osteoclast ซึ่งนิยมให้ชนิดบริหารทางหลอดเลือด เนื่องจากมีประสิทธิภาพและระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ไวกว่า เช่น ibandronate, zolendronic acid

ยาอีกกลุ่มที่สามารถพิจารณาให้ควบคู่ คือ calcimimetics (Cinacalcet) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการกระตุ้น calcium sensing receptor ในต่อมพาราไทรอยด์ โดยประพฤติเสมือนเป็นแคลเซียมไอออน ทำให้ต่อมยับยั้งการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้

นอกจากนี้ยังมียาชนิดอื่นๆ ได้แก่ calcitonin (ลด bone resorption และลด renal calcium reabsorption) และ estrogen progestin therapy เป็นต้น โดยยาเหล่านี้ในปัจจุบันไม่ได้ใช้เป็นยากลุ่มแรก (First line therapy) ในการแก้ไขภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

2. Asymptomatic hyperparathyroidism เป็นภาวะที่ได้พบได้มากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากมีการตรวจระดับแคลเซียมและฮอร์โมนพาราไทรอยด์กันอย่างแพร่หลายมากขึ้น ซึ่งมีสาเหตุได้ทั้งจากความผิดปกติของต่อมพาราไทรอยด์ชนิดปฐมภูมิ (primary hyperparathyroid) หรือจากสาเหตุทุติยภูมิอื่นๆ (secondary hyperparathyroidism) ผู้ป่วยในกลุ่มนี้หากติดตามอาการต่อไป โดยส่วนใหญ่มักไม่มีการดำเนินโรคชนิดรุนแรง (Progression of disease) มีเพียงจำนวนน้อยเท่านั้นที่อาจมีอาการหรือพบการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติมากขึ้น ปัจจุบันแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้รักษาด้วยการผ่าตัดเมื่อมีข้อบ่งชี้ (indication) ดังแสดงในตารางที่ 4

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด ควรได้รับคำแนะนำสาหรับการปฏิบัติตัวและสังเกตอาการดังต่อไปนี้

1. ควรรับประทานน้ำเปล่าให้เพียงพอ ไม่น้อยกว่า 6-8 แก้วต่อวัน เพื่อป้องกันการเกิดนิ่วในไต

2. ป้องกันปัจจัยที่มีผลทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น เช่น การรับประทานยา thiazide หรือ lithium ภาวะขาดน้ำ การอยู่นิ่งกับที่เป็นเวลานาน และการรับประทานแคลเซียมปริมาณมากกว่า 1000 mg/day

3. ควรออกกำลังกายสม่าเสมอเพื่อลดการเกิด bone resorption

4. ควรรับประทานแคลเซียมสม่ำเสมอในปริมาณ 1000 mg/day เนื่องจากการได้รับแคลเซียมจากอาหารน้อยเกินไปจะเป็นการกระตุ้นให้เกิดจากหลั่ง PTH มากขึ้นจนอาจทาให้กระดูกเสื่อมลงได้[65] (ยกเว้นในผู้ป่วยที่พบว่ามีระดับ serum calcitriol ในเลือดสูง แนะนำให้รับประทานแคลเซียมในปริมาณไม่เกิน 800 mg/day)[66]

5. ควรรับประทาน vitamin D ในระดับที่เหมาะสม (400-800 international units ต่อวัน ของไวตามินดี 3) โดยหากมีปริมาณน้อยเกินไปจะเป็นการกระตุ้นให้เกิดจากหลั่ง PTH มากขึ้น จนอาจทำให้เกิดการสลายกระดูกได้เช่นกัน [65]

6. ค้นหาสาเหตุทุติยภูมิของภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ เช่น ภาวะพร่องหรือขาดไวตามินดี (vitamin D insufficiency or deficiency), ภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic kidney failure) ซึ่งในกลุ่มนี้ต้องได้รับการรักษาด้วย phosphate binder ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น calcimimetics drugs หรือทำการปลูกถ่ายไต

ตารางที่ 4 แสดงข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดสาหรับภาวะ asymptomatic primary hyperparathyroidism เปรียบเทียบในอดีตถึงปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 1966; 21: 1174-82.

2. Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact in a community. N Engl J Med 1980; 302: 189-93.

3. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet 2009; 374: 145–58.

4. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 2000; 343: 1863-75.

5. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 913–21.

6. Mallette LE, Bilezikian JP, Heath DA, Aurbach GD. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. Medicine 1974; 53; 127-46.

7. Oltmann SC, Rajaei, MH, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Primary hyperparathyroidism across the ages: presentation and outcomes. J Surg Res 2014; 190, 185-90.

8. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 2004; 350: 1746-51.

9. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 351-65.

10. Gurrado A, Piccinni G, Lissidini G, Fronzo PD, Vittore F, Testini M. Hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism – a systematic literature review and case report. Endokrynol Pol 2012; 63: 494-502.

11. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132: 359-72.

12. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2012; 18; 781-90.

13. Hamidi S, Soltani A, Hedayat A, Kamalian N. Primary hyperparathyroidism: a review of 177 cases. Med Sci Monit 2006; 12: CR86-9.

14. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. Curr Treat Options Oncol 2012; 13: 11-23.

15. Wysolmerski JJ. Miscellaneous causes of hypercalcemia. J Bone Miner Res 2006: 203-8.

16. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism - an evidence-based analysis. Langenbecks Arch Surg 2009; 394: 765-84.

17. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. Semin Nucl Med 2005; 35: 266-76.

18. Gilat H, Cohen M, Feinmesser R, Benzion J, Shevro J, Segal K, et al. Minimally invasive procedure for resection of a parathyroid adenoma: the role of preoperative high-resolution ultrasonography. J Clin Ultrasound 2005; 33: 283-7.

19. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, et al. Parathyroid scintigraphy with 99mTc-MIBI and 123I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. Nucl Med Commun 2003; 24: 755-62.

20. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. Surg Clin North Am 2009; 89: 1205-25.

21. VanHeerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. World J Surg 1991; 15: 688-92.

22. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use. In: Mundy GR, Martin TJ. Physiology and pharmacology of bone: Handbook of experimental pharmacology. Berlin, Germany: Springer-Verlag; p.377-418.

23. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pramidonate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001; 19: 558-67.

24. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. N Engl J Med 1992; 326: 1196-203.

25. Silverberg SJ, Bone HG III, Marriott TB, Locker FG, Jacobs ST, Dziem G, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 1997; 337: 1506-10.

26. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3607-18.

27. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 3561-9.