

ภาวะ Low Bone Turnover ในผู้ป่วย Postmenopausal Osteoporosis

ที่ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates

Low Bone Turnover in Postmenopausal Osteoporosis with Bisphosphonates Treatment

ชยนันท์ ลิทธิบุศย์ พ.บ., ว.ว. ศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์ Chayanant Sittibusaya M.D., Cert.Board in Orthopedics
โรงพยาบาลบาราตนาราดรา
กรมควบคุมโรค
Bumrasnaradura Infectious Disease Institute
Department of Disease Control

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม Bisphosphonates เป็นที่ยอมรับในการรักษาและป้องกัน Postmenopausal Osteoporosis โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Osteoclast และสนับสนุนให้เกิด Osteoclast apoptosis การยับยั้ง bone resorption มีผลทำให้มวลกระดูกเพิ่มขึ้นในช่วง 1-2 ปีแรก ภายหลังจากนั้นเซลล์กระดูกจะมีการปรับกระบวนการ resorption-formation coupling ให้เหมาะสมทำให้อัตราของ bone formation ลดลงใกล้เคียงกับ bone resorption และส่งผลให้เกิดการลดลงของ bone turnover มีรายงานการศึกษาในต่างประเทศเกี่ยวกับการใช้ยา Bisphosphonates ต่อเนื่องในระยะยาวมีผลยับยั้ง bone turnover มากเกินไป ส่งผลให้โครงสร้างกระดูกไม่แข็งแรง (bone fragility) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Retrospective descriptive ในผู้ป่วย Postmenopausal Osteoporosis ที่ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates อย่างต่อเนื่อง โดยพิจารณาระยะเวลาที่ได้รับยาร่วมด้วยและประเมินภาวะ low bone turnover โดยการแปลผลการตรวจวัดทางชีวเคมี คือใช้ผลการตรวจวิเคราะห์ bone markers: Beta Crosslaps (CTX), Osteocalcin (OC), Procollagen type I propeptides (PINP) เปรียบเทียบกับค่าที่ต่ำกว่า 1 SD ของค่าเฉลี่ยในหญิงไทยวัยเจริญพันธุ์ ผลการศึกษาจากผู้ป่วยจำนวน 116 ราย อายุเฉลี่ย 66.2 ± 9.7 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.0 ± 4.1 kg/m² พบเกิดภาวะ Low bone turnover จำนวน 83 ราย โดยมีผล CTx: 0.07 ± 0.04 ng/ml, OC 6.65 ± 2.56 ng/ml, PINP 12.42 ± 4.07 ng/ml และระยะเวลาที่ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates ต่อเนื่องเฉลี่ย 20.02 ± 8.23 เดือน สรุปผลการศึกษาพบการเกิดภาวะ Low bone turnover ในผู้ป่วย Postmenopausal Osteoporosis ที่ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates อย่างต่อเนื่องร้อยละ 71.55 และพบในช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาต่อเนื่องที่ 9 - 17 เดือนถึงร้อยละ 45.78

Abstract

Low bone turnover in Postmenopausal Osteoporosis with bisphosphonates treatment Bisphosphonates have been widely used and recommended for prevention and treatment of Postmenopausal osteoporosis. They inhibited osteoclast function and promoted osteoclast apoptosis. The inhibition of bone resorption produced a net increase in bone mass in the first or second year of bisphosphonates use. Afterthat, bone cells signal to one another to maintain appropriate resorption-formation coupling. The rate of bone formation eventually decreased to equal that of resorption,

leading to an overall reduction in bone turnover. Several reports concerned about oversuppression of bone turnover during long-term use of bisphosphonates might impact to bone fragility. A retrospective descriptive study was done in patients who have continuous treatment with bisphosphonates to determine duration of treatment and low bone turnover status by interpreted bone markers : Beta Crosslaps (CTx), Osteocalcin (OC), Procollagen type I propeptides (PINP) compared with below 1 SD of the mean of healthy premenopausal women. 116 patients were included, age 66.2±9.7 years, body mass index (BMI) 24.0±4.1 kg/m². 83 patients were found to have low bone turnover status. The level of bone markers was CTx: 0.07±0.04 ng/ml, OC 6.65±2.56 ng/ml, PINP 12.42±4.07 ng/ml with duration of treatment 20.02±8.23 months. In conclusion, the result showed 71.55% of patients who have continuous treatment with bisphosphonates had low bone turnover status, which 45.78% was found in the treatment duration of 9–17 months.

ประเด็นสำคัญ-

ยาบิสฟอสโฟเนต ภาวะกระดูกพรุน
อัตราการสร้างและทำลายกระดูกต่ำ

Keywords

Bisphosphonates, Osteoporosis,
Low bone turnover

บทนำ

Bisphosphonates เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำลายกระดูก (bone resorption) โดยได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายในการรักษาและป้องกันภาวะ Postmenopausal Osteoporosis ซึ่งสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก และสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด Osteoporotic fracture⁽¹⁾ มีการประเมินสภาวะกระดูก (bone status) โดยการวัดความหนาแน่นมวลกระดูก ซึ่งเป็นการประเมินปริมาณของ bone mineral content และ bone fragility แต่วิธีการดังกล่าวไม่สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับ rate ของ bone turnover ได้ ซึ่งทั่วไปจะประเมินโดยการศึกษา Histomorphometric analysis จากการทำ bone biopsy เนื่องจากให้ผลเป็นที่น่าเชื่อถือ แต่เป็นวิธีการแบบ invasive และให้ข้อมูลค่อนข้างจำเพาะบริเวณตำแหน่งที่ทำ biopsy อย่างไรก็ตามยังคงไม่สามารถบ่งบอกสภาวะกระดูกทั้งหมดได้⁽²⁾ จึงอาจใช้การตรวจวิเคราะห์ biochemical bone markers ซึ่งก็คือ biochemical substance ที่ถูกผลิตหรือถูกปล่อยในระหว่างกระบวนการ bone turnover

Procollagen type I propeptides (PINP) เป็น

ผลผลิตโดยตรงหรือทางอ้อมในการทำงานของ active osteoblasts จึงใช้เป็น marker ของ bone formation Osteocalcin (OC) เป็นส่วนที่เกี่ยวข้องใน bone remodeling ผ่าน negative feedback mechanism จึงใช้เป็น marker ในการพิจารณาการทำงานของ osteoblasts ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับ bone formation rates Beta crosslaps (CTx) เป็นส่วนของ collagen ที่หลุดออกมาจากการสลายกระดูกจึงใช้เป็น marker สำหรับ bone resorption หากค่า bone markers ทั้ง 2 ชนิดคือทั้ง bone formation และ bone resorption มีค่าสูง แสดงว่าอยู่ในภาวะ high bone turnover ซึ่งพบในวัยกำลังเจริญเติบโต แต่หากค่า bone marker ต่ำกว่าค่าปกติทั้งคู่ แสดงว่าอยู่ในภาวะ low bone turnover และหากอยู่ในภาวะดังกล่าวนี้จะทำให้การซ่อมแซมของ micro damage ของกระดูกลดลงส่งผลให้กระดูกมีความเปราะ (brittle) มีการใช้ bone markers ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูก เช่น หากมีการตรวจวัดความหนาแน่นมวลกระดูก พบว่าอยู่ในภาวะกระดูกบางหรือพรุน และตรวจพบ bone markers มีค่าสูงเกินกว่าค่าปกติ นั้นหมายถึงค่าความหนาแน่น มวลกระดูกจะมีแนวโน้มลดลง ข้อดีของการ

ตรวจวิเคราะห์ bone markers คือจะสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของ bone markers ได้เร็วกว่าการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูก ซึ่งอาจใช้ประเมินการตอบสนองการรักษาของ antiresorptive drug โดยตรวจวิเคราะห์ ในระยะห่างช่วง 3 เดือนแรก^(3,4,5) นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีค่าความหนาแน่นมวลกระดูกต่ำ การตรวจพบค่า bone markers ที่สูงกว่าปกติจะบ่งบอกถึงความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นได้⁽⁶⁾

มีการศึกษาการใช้ยา Bisphosphonates เป็นระยะเวลานาน ยังคงสามารถรักษาระดับผลการรักษาต่อค่าความหนาแน่นมวลกระดูกและ bone remodeling ได้^(7,8) แต่ระยะเวลาในการรักษาที่เหมาะสมยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอน และหากมีการใช้ยา Bisphosphonates เป็นระยะเวลานานอาจส่งผลให้เกิดการยับยั้งของ bone turnover ได้ เนื่องจากยา Bisphosphonates จะสามารถยึดจับกับกระดูกได้นาน มีการคำนึงถึงการเกิด over suppression ของ bone turnover ซึ่งอาจเป็นผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยากลุ่ม Bisphosphonates ในระยะยาว Odvina และคณะ รายงานพบผู้ป่วยจำนวน 9 ราย มีกระดูก (nonspinal) หักเองภายหลังได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates ชนิด alendronate เป็นระยะเวลา 1-8 ปี โดยผลการศึกษา histomorphometric analysis จากการทำ bone biopsy พบมีการยับยั้งอย่างรุนแรงของ bone turnover⁽⁹⁾ นอกจากนี้ มีรายงานโดย Kazuhiro Imai และคณะ พบกระดูกบริเวณเชิงกรานหักโดยไม่ได้รับอุบัติเหตุ ซึ่งจากการทำ biopsy พบมีการยับยั้งของ bone turnover อย่างรุนแรงหลังให้ยา Bisphosphonates ชนิด alendronate ประมาณ 3 ปี⁽¹⁰⁾

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์คือ ศึกษาการเกิดภาวะ low bone turnover ในผู้ป่วย Postmenopausal Osteoporosis และช่วงระยะเวลาที่ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates

วัสดุและวิธีการศึกษา

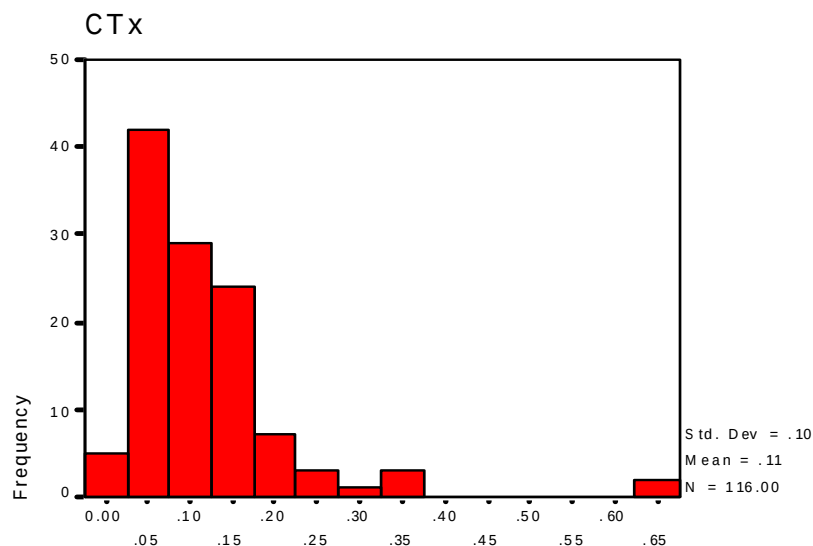
การศึกษานี้เป็นวิธีการศึกษาแบบ Retrospective

descriptive study โดยการรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วย Postmenopausal Osteoporosis ที่เข้ารับการรักษารูปแบบผู้ป่วยนอกที่สถาบันบำราศนราดูร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 - 2552 โดยการรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนและผลการตรวจวิเคราะห์ biochemical bone markers (สถาบันบำราศนราดูรใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates เป็นหลักในการรักษา Postmenopausal Osteoporosis ไม่มีการใช้ Hormonal replacement ผู้ป่วยจะได้รับแคลเซียมและวิตามินดีร่วมด้วย วิธีการประเมินผล ใช้วิธีการวัดความหนาแน่นมวลกระดูกและเจาะเลือด เพื่อส่งตรวจวิเคราะห์ bone markers เป็นระยะๆ ผู้ป่วยต้องงดน้ำและอาหารก่อนมาตรวจเลือดในตอนเช้า ช่วงเวลา 08.00 - 09.00 น.) มีเกณฑ์การคัดออกประชากร คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่สม่ำเสมอ มีโรคประจำตัว เช่น โรคตับ, โรคไต และผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อ bone metabolism เช่น estrogen, oral corticosteroids, calcitonin ทั้งนี้ไม่รวมถึงแคลเซียมหรือวิตามินดี และแปลผลโดยการเปรียบเทียบกับค่าปกติของหญิงไทยวัยเจริญพันธุ์^(11,12) โดยมีค่า Beta Crosslaps (CTx) 0.310-0.169 ng/ml, ค่า Osteocalcin (OC) 16.46-0.179 ng/ml, ค่า Procollagen type I propeptides (PINP) 44.5-19.92 ng/ml ซึ่งหากผลการตรวจวิเคราะห์มีค่าอยู่ในช่วงที่ต่ำกว่า 1 Standard Deviation (SD) ของค่าเฉลี่ยข้างต้นการแปลผล คือเกิดภาวะ low bone turnover มีการเก็บข้อมูลของระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates อย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอก่อนที่จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวิเคราะห์ biochemical bone markers เป็นรายเดือน และทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการเกิดภาวะ low bone turnover กับช่วงระยะเวลาที่ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates

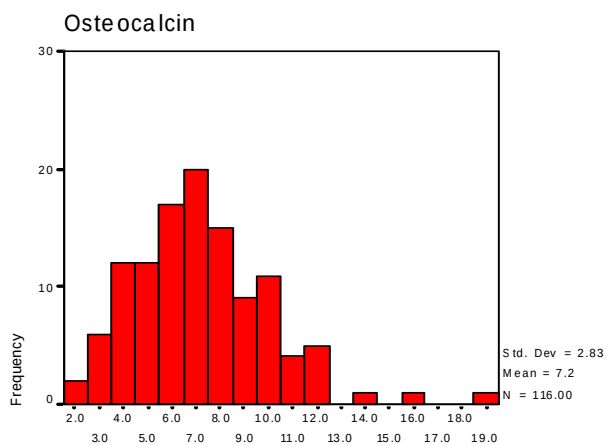
ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยจำนวน 116 คน ที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษานี้ อายุเฉลี่ย 66.2±9.7 ปี ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) เฉลี่ย 24.0±1.1 Kg/m² และแสดงผลการตรวจวิเคราะห์ Biochemical bone markers ดังกราฟที่ 1-3

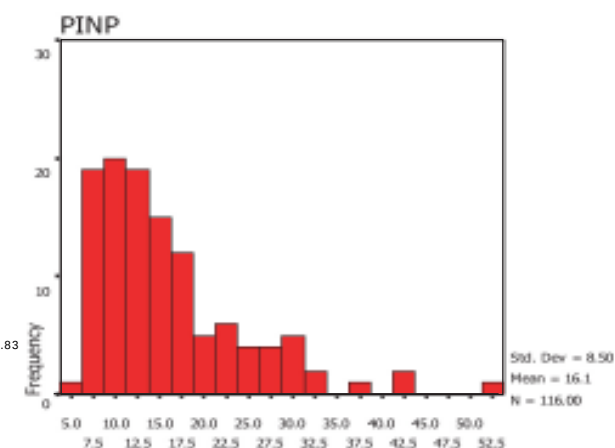
กราฟที่ 1 แสดงผลการตรวจ CTx (Bone resorption marker)



กราฟที่ 2 แสดงผลการตรวจ Osteocalcin
(Bone remodeling marker)



กราฟที่ 3 แสดงผลการตรวจ PINP
(Bone formation marker)



นำข้อมูลมาวิเคราะห์แปลผลโดยเปรียบเทียบกับค่าปกติของหญิงไทยวัยเจริญพันธุ์พบค่า CTx, Osteocalcin และ PINP อยู่ในช่วงที่ต่ำกว่าค่าเฉลี่ย 1 SD คืออยู่ในภาวะ low bone turnover จำนวน 83 คน

คิดเป็นร้อยละ 71.55

ศึกษาถึงระยะเวลาที่ได้รับยาในกลุ่ม Bisphosphonates ต่อเนื่องในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะ low bone turnover แสดงผลได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงระยะเวลาที่ได้รับยา Bisphosphonates ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ low bone turnover

ระยะเวลาที่ได้รับยา Bisphosphonates (เดือน)	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
9-12	19	22.89
13-17	19	22.89
18-22	13	15.67
23-27	16	19.28
28-32	9	10.84
33-37	4	4.82
38-42	2	2.41
43-47	1	1.20

แสดงค่าเฉลี่ยของผลการตรวจ Biochemical เฉลี่ย 20๗8.2 เดือน ดังแสดงในตารางที่ 2 bone markers และระยะเวลาที่ได้รับยา Bisphosphonates

ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยผลการตรวจ Biochemical bone markers และระยะเวลาที่ได้รับยา Bisphosphonates เฉลี่ย 20๗8.2 เดือน

	CTx ng/ml	Osteocalcin ng/ml	P1NP ng/ml
N Valid	83	83	83
Missing	0	0	0
Mean	.07376	6.65410	12.41735
Std. Deviation	.036558	2.564972	4.074862

วิจารณ์

จากผลการศึกษาพบการเกิดภาวะ low bone turnover ในผู้ป่วย Postmenopausal Osteoporosis ที่ได้รับยาในกลุ่ม Bisphosphonates ถึงร้อยละ 71.55 ระยะเวลาร้อยละ 20๗8.2 เดือน โดยพบในช่วง 9-17 เดือน ถึงร้อยละ 45.78 ยาในกลุ่ม Bisphosphonates จะไปยับยั้งการทำงานของ Osteoclast และกระตุ้นให้ Osteoclast apoptosis ซึ่งจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ bone mass ในช่วง 1-2 ปีแรกภายหลังการได้รับยา Bisphosphonates จากนั้น rate ของ bone formation จะเริ่มลดลงโดยมี Coupling effect กับ bone resorption ส่งผลให้เกิด low bone turn-

over⁽¹³⁾ ซึ่ง bone mass จะถูก Stabilize และการ mineralization จะเพิ่มขึ้น ทำให้กระดูกมีความเปราะมากขึ้น⁽¹⁴⁾ นอกจากนั้นกระดูกจะไม่สามารถ repair micro crack ที่เกิดขึ้นจากการได้รับ stress ในชีวิตประจำวัน หากมีการสะสมของการทำลายกระดูกจะส่งผลทำให้กระดูกอ่อนแอมากขึ้น มีการรายงานโดย Cheung และคณะพบการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยที่ได้รับยา alendronate เป็นระยะเวลา 10 ปี ซึ่งผลการทำ biopsy พบมีการยับยั้ง bone turnover อย่างรุนแรง⁽¹³⁾ Goh และคณะรายงานผลการศึกษาพบผู้ป่วยจำนวน 9 รายที่ได้รับยา alendronate ในระยะเวลาดังกล่าวตั้งแต่ 2.5-5 ปี มีกระดูกหัก (low energy) ที่บริเวณต้นขา⁽¹⁵⁾ แต่ก็มีการศึกษาของ Charpurlat และ

คณะพบว่ามีการเกิด micro crack อยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างต่ำถึงแม้ว่ามีการลดลงของ bone turnover อย่างชัดเจน⁽¹⁶⁾

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Retrospective ซึ่งมีข้อจำกัด จึงยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่า ภาวะ low bone turnover เกิดจากการได้รับยา Bisphosphonates เนื่องจากไม่มีค่า base line ที่ประเมินก่อนการให้ยา แต่ก็เห็นประเด็นที่น่าสนใจว่าการตัดสินใจให้ยาในกลุ่ม Bisphosphonates ต่อไปนี้จะทำให้มีผลต่อการยับยั้ง bone turnover ต่อหรือไม่ เพราะการปล่อยให้มีภาวะ low bone turnover นานเกินไปจะมีผลเสียต่อกระดูก⁽¹⁷⁾ หรือควรจะหยุดยา Bisphosphonates ไปก่อนเพื่อให้ bone turnover กลับมาสู่ค่าปกติ หากมีภาวะ high bone turnover จึงค่อยกลับมาใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonates อีกครั้ง การแปลผลของการตรวจวิเคราะห์ bone markers นั้นมีความยาก เนื่องจากในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีโรคมากกว่า 1 โรค ซึ่งอาจมีผลต่อ bone turnover ได้ นอกจากนั้น bone markers ยังมีการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับช่วงเวลาในแต่ละวัน การออกกำลังกาย การกินอาหาร ล้วนมีผลต่อค่าของ bone markers ได้ทั้งสิ้น ดังนั้นอาจทำให้มีความคลาดเคลื่อนของค่า bone markers สูง การที่จะทำให้ความคลาดเคลื่อนลดลงควรจะพิจารณาผลของ pre-analytical, analytical และ post-analytical รวมกัน ทั้งนี้ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนถึงระยะเวลาในการได้รับยา Bisphosphonates ที่เหมาะสม ดังนั้นเห็นควรที่จะทำการศึกษาเรื่องนี้ต่อไปในอนาคต เพื่อประโยชน์ในการรักษาที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้น

สรุป

การศึกษานี้พบการเกิดภาวะ low bone turnover ในผู้ป่วย Postmenopausal Osteoporosis ที่ได้รับยาในกลุ่ม Bisphosphonates ต่อเนื่อง ถึงร้อยละ 71.55 แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุจากยาในกลุ่ม Bisphosphonates และช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ยคือ 20๙8.2 เดือน

โดยพบในช่วง 9-17 เดือนถึงร้อยละ 45.78

เอกสารอ้างอิง

1. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077-82.
2. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P., Seibel M.J., Stepan J. The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. Osteoporos Int 2000 (Suppl 6):S2-17.
3. Delmas P.D. Markers of Bone Turnover for Monitoring Treatment of Osteoporosis with Antiresorptive Drugs. Osteoporos Int 2000 (Suppl 6) :S66-76.
4. Locker A.C., Bauer D.C., Chesnut III C.H., Gundberg C.M., Hochberg M.C., Klee G., et al. Clinical Use of Biochemical Markers of Bone Remodeling: Current Status and Future Directions. Osteoporos Int 2000 11:467-480.
5. Chailurkit L., Ongphiphadhanakul B., Piaseu N., Saetung S., Rajatanavin R. Biochemical Markers of Bone Turnover and Response of Bone Mineral Density to Intervention in Early Postmenopausal Women: An Experience in a Clinical Laboratory. Clinical Chemistry 2001;47:6 1083-1088.
6. Vasikaran S.D., Glendenning P., Morris H.A. The Role of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis Management in Clinical Practice. Clin Biochem Rev. 2006;

- 27: 119-121.
7. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA (2004) Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:1189-1199
 8. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santors AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trials of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 19:1259-1269.
 9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CV. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
 10. Kazuhiro I, Seizo Y, Yorito A, Toshiyuki H 2007 Pelvic insufficiency fracture associated with severe suppression of bone turnover by alendronate therapy. *J Bone Miner Metab* 25:333-336.
 11. Bunyaratavej N Clinical practice in biochemical bone marker. In: Bunyaratavej N, Songpathanasilp T, editors. Bone forum 1. Bangkok: Concept Medicus; 2006:2-8.
 12. Bunyaratavej N Clinical practice in biochemical bone marker. In: Bunyaratavej N, Songpathanasilp T, Soontrapa S, editors. Bone forum 2. Bangkok: Concept Medicus; 2005; 49-70.
 13. Cheung RKH, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J*. 2007; 13(6):485-489.
 14. Currey JD (1984) Effects of differences in mineralization on the mechanical properties of bone. *Phil Trans R Soc London B Biol Sci* 304:509-518.
 15. Goh SK, Yang KY, Koh JSB, Wong MK, Chua SY, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2007; 89(3):349-353.
 16. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichart B, Chavassieux P, Roux JP, Portero-Muzy N, Delmas PD. Microcrack Frequency and Bone Remodeling in Postmenopausal Osteoporotic Women on Long-Term Bisphosphonates: A Bone Biopsy Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007; 22:1502-1509.
 17. Bunyaratavej N. Bone markers. In: Narong B Thawee T, eds. Bone Forum. Bangkok: Concept Medical Ltd, 2007:47 (Thai version).