

Special article

Utility of biochemical bone maker for evaluation of treatment in osteoporosis

Sek Aksaranugraha*

Thai Red Cross Rehabilitation Center, The Thai Red Cross Society, Samut Prakan 10280, Thailand

Abstract

Biochemical bone markers (BMK) are known as bone turnover markers; they help us detect the bone turnover rate. Their principal utility is helpful in evaluating the response to treatment. BMK play a limited role in the follow-up of patients with osteoporosis. Alterations of bone remodeling biomarkers reflect bone growth and bone turnover. In recent years, developed BMK are classified by bone remodeling process, including bone formation and bone resorption. Biomarkers of bone formation include bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin, procollagen type I C-, and N-terminal peptides (PICP and PINP). Biomarkers of bone resorption markers constitute deoxypyridinoline, C-terminal, and N-terminal crosslinking telopeptides of type I collagen (CTX and NTx). These laboratory measurements provide considerable improvements for the therapeutic evaluation of osteoporosis. Biochemical bone markers and evaluations of bone mass can assist in the optimization of the osteoporosis treatment.

Keywords: Biochemical bone markers, osteoporosis.

*Correspondence to: Sek Aksaranugraha, Thai Red Cross Rehabilitation Center, The Thai Red Cross Society, Samut Prakan 10280, Thailand.

E-mail: aksa189@hotmail.com

Received: July 17, 2020

Revised: September 20, 2020

Accepted: December 15, 2020

บทความพิเศษ

การใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูกในการประเมิน การรักษาโรคกระดูกพรุน

เสก อักษรานุกโรหะ*

ศูนย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู สภากาชาดไทย จ. สมุทรปราการ

บทคัดย่อ

ตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก (biochemical bone markers, BMK) หรือที่รู้จักกันดีถึงตัวบ่งชี้การเปลี่ยนแปลงหมุนเวียนกระดูก ซึ่งช่วยตรวจสอบอัตราการเปลี่ยนแปลงหมุนเวียนการสร้างและการสลายของกระดูก วัตถุประสงค์หลักของการประยุกต์ใช้ตัวบ่งชี้ดังกล่าว เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษา BMK มีบทบาทสำคัญในการติดตามการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกโปรงบางหรือกระดูกพรุน การพัฒนาประยุกต์ใช้ตัวชี้วัด BMK สามารถแบ่งได้ตามกระบวนการปรับแต่งกระดูก ซึ่งรวมถึงการสร้างกระดูกและการสลายกระดูก ทั้งนี้ตัวบ่งชี้ของการสร้างกระดูก ได้แก่ เอนไซม์ bone-specific alkaline phosphatase โปรตีน osteocalcin และโปรคอลลลาเจนชนิดที่ 1 ส่วนปลายที่มีหมู่คาร์บอกซิลอิสระ (PICP) และส่วนปลายที่มีหมู่อะมิโนอิสระ (PINP) ตัวบ่งชี้ของการสลายกระดูกประกอบด้วย deoxypyridinoline โปรตีนเทโลเปปไทด์เชื่อมไขว้ของคอลลาเจนชนิดที่ 1 ส่วนปลายที่มีหมู่คาร์บอกซิลอิสระ (CTX) และส่วนปลายที่มีหมู่อะมิโนอิสระ (NTx) ซึ่งการตรวจวัดตัวบ่งชี้เหล่านี้มีส่วนช่วยปรับปรุงการประเมินการรักษาโรคกระดูกพรุน ทั้งการตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูกและตรวจวัดมวลกระดูก ทำให้สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุนได้เป็นอย่างดี

คำสำคัญ: ตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก, โรคกระดูกพรุน.

การใช้ประโยชน์ตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก

กระดูกมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องตลอดชีวิต ทั้งด้านการเจริญเติบโตและความหนาแน่นของกระดูก เซลล์กระดูกมีชีวิตอยู่ประมาณ 5 - 6 เดือนแล้วตายไป จากนั้นจึงมีเซลล์ใหม่เกิดขึ้นมาทดแทน เรียกกระบวนการนี้ว่า "วงจรชีวิตของกระดูก" (bone life cycle) ถ้าวงจรชีวิตของกระดูกสั้นหรือเร็วขึ้น ผลที่ได้ คือ การสูญเสียความหนาแน่นของกระดูก กระดูกโป่งบางหรือกระดูกพรุนนั่นเอง

กระดูกมีความหนาแน่นมากที่สุดเมื่อคนเราอายุ 30 ปี ฉะนั้นการส่งเสริมให้คนอายุต่ำกว่า 30 ปีได้รับแคลเซียมเพียงพอ ส่งผลให้ความหนาแน่นของกระดูกตอนอายุ 30 ปี มีมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการส่งเสริม

ความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density, BMD) ถ้าอยู่ระหว่างร้อยละ 90.0 - 100.0 ถือว่ามีมวลกระดูกปกติ เมื่อใดมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 90.0 จัดว่าเป็นกระดูกบาง และถ้ามีน้อยกว่าร้อยละ 70.0 บ่งชี้ว่าเป็นกระดูกพรุน หลังจากอายุ 30 ปีกระดูกมีการสูญเสียมากกว่าการสร้างมวลกระดูกเล็กน้อย แต่เมื่อถึงช่วงวัยทองของผู้หญิง การสูญเสียมวลกระดูกจะรุนแรงที่สุด ทำให้มวลกระดูกลดลงอย่างรวดเร็วปีละร้อยละ 3.0 - 5.0 เมื่อเข้าสู่วัยเกษียณอายุ การสูญเสียมวลกระดูกก็จะยังดำเนินต่อไปประมาณปีละร้อยละ 0.5 - 1.0 และเมื่ออายุมากขึ้น การสูญเสียมวลกระดูกก็จะลดลงไปเรื่อย ๆ แต่เมื่อใดก็ตามมวลกระดูกลดลงร้อยละ 30.0 ขึ้นไป ซึ่งทำให้เหลือมวลกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 70.0 กระดูกจะหักได้ง่ายแม้อุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย พบว่าผู้หญิงที่อยู่ในระยะอันตรายนี้ อยู่ถึงอายุ 65 ปี

ฉะนั้นการรักษาโรคกระดูกพรุนจึงจำเป็นต้องเริ่มต้นตั้งแต่เด็ก - ผู้ใหญ่ - วัยทอง และวัยชรา ไม่ใช่มาการรักษาเมื่อกระดูกพรุนแล้ว เพราะไม่สามารถรักษาให้กระดูกหายพรุนได้ เพียงแต่รักษาไม่ให้กระดูกพรุนมากขึ้นเท่านั้น การวัดมวลกระดูกจึงบอกถึงสภาพว่ากระดูกอยู่ในสภาพใดเท่านั้น แต่ไม่ได้บอกว่าภาวะของกระดูกมีการสูญเสียและสร้างเสริมมากน้อยเท่าใด อยู่ในสมดุลหรือไม่ ที่ผ่านมามีส่วนใหญ่ว่าจะรอให้การวินิจฉัยว่ามีกระดูกพรุนก่อนจึงจะให้การรักษานั้นคือความคิดที่ไม่ถูกต้องนัก เพราะการวัดมวลกระดูกไม่สามารถบอกได้ว่าในขณะนั้นมีการสลายเนื้อกระดูก สมดุลกับการสร้างกระดูกใหม่หรือไม่ ถ้าสลายมากกว่าสร้างและปล่อยให้สภาพนี้เป็นไปเรื่อย ๆ สุดท้ายจะจบด้วยโรคกระดูกพรุน ฉะนั้นการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก (biochemical bone markers, BMK) จึงเป็น

การตรวจภาวะของกระดูกซึ่งต่างกับ BMD ที่ตรวจแต่สภาพของกระดูก

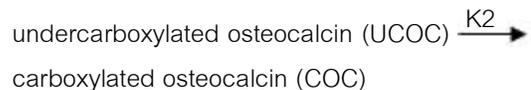
BMK เป็นการตรวจเลือดเพื่อดูสารที่เป็นตัวแทนของการสลายกระดูกและตัวแทนของการสร้างกระดูก ประโยชน์ของ BMK จึงเป็นการตรวจสภาวะกระดูก และช่วยประเมินการปรับขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน

การเจาะเลือดตรวจหา BMK ผู้ป่วยจะต้องเตรียมตัวดังนี้⁽¹⁾

- งดอาหารตั้งแต่ 20.00 น. คืนก่อนวันตรวจ
- เจาะเลือดตรวจระหว่าง 08.00 - 09.00 น. เท่านั้น
- นำเลือดไปตรวจค่า BMK ทันที ภายใน 1 ชั่วโมง
- ต้องเทียบมาตรฐานน้ำยาทุกเช้า

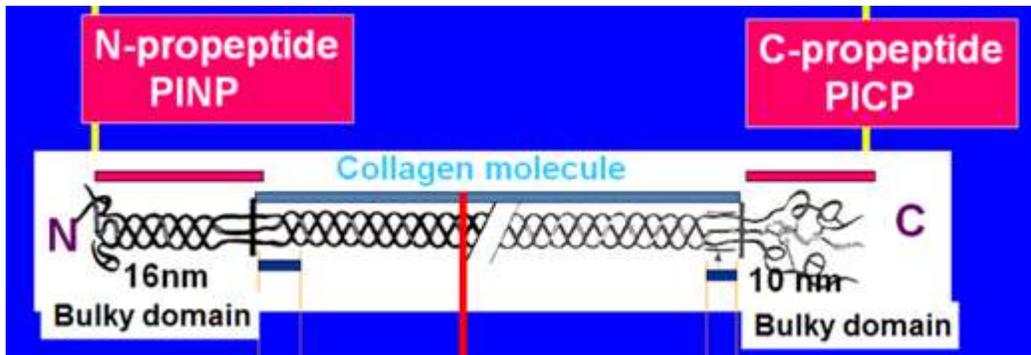
องค์ประกอบของกระดูก ประกอบด้วยสารอินทรีย์ ซึ่งเป็นแร่ธาตุร้อยละ 65 และสารอินทรีย์ประเภทคอลลาเจน ร้อยละ 23 โปรตีนชนิดนี้มีชื่อคอลลาเจน (noncollagenous proteins) เช่น osteocalcin ร้อยละ 2 รวมทั้งน้ำร้อยละ 10

Undercarboxylated osteocalcin (UCOC/Glu-OC) เป็นสารโปรตีน osteocalcin (OC) ที่อยู่ในรูป inactive ซึ่งต้องเปลี่ยนรูปให้เป็น carboxylated osteocalcin (COC/Gla-OC) ซึ่งอยู่ในรูปออกฤทธิ์ active โดยอาศัย vitamin K2 (vitamin K1 ที่ได้จากอาหาร เมื่อดูดซึมเข้ามาอยู่ในร่างกายแล้ว จะถูกเปลี่ยนเป็น vitamin K2 ซึ่งมีหน้าที่สร้าง OC เท่านั้น ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับเรื่องการแข็งตัวของเลือด และ vitamin K2 ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น vitamin K1 ได้



กระบวนการสร้างกระดูก

โปรตีน collagen เป็นเนื้อพื้กระดูก เริ่มต้นประกอบด้วย procollagen filament 3 เส้น (รูปที่ 1) คือ Alpha 1 + Alpha 1 + Alpha 2 ซึ่งจะต้องถูกตัดปลาย 2 ข้างของโมเลกุลออกไปก่อน เพื่อให้มีขนาดที่เท่ากัน ส่วนปลายที่ถูกตัดออก คือ procollagen type IC - และ N-terminal peptides (PICP และ PINP) แต่ PINP เสถียรกว่า เมื่อโมเลกุลของ procollagen รวมตัวกันแล้วเรียกว่า Triple Helix เส้นเกลียว 3 เส้นของ Triple Helix หลาย ๆ ตัวเกาะติดกันเป็นเนื้อพื้กระดูก โดยมีการเชื่อมไขว้ (crosslink) เป็นกาวยึดให้ติดกัน จากนั้นแคลเซียมจึงจะเข้ามาผสมเป็นเนื้อกระดูกแข็งในภายหลัง



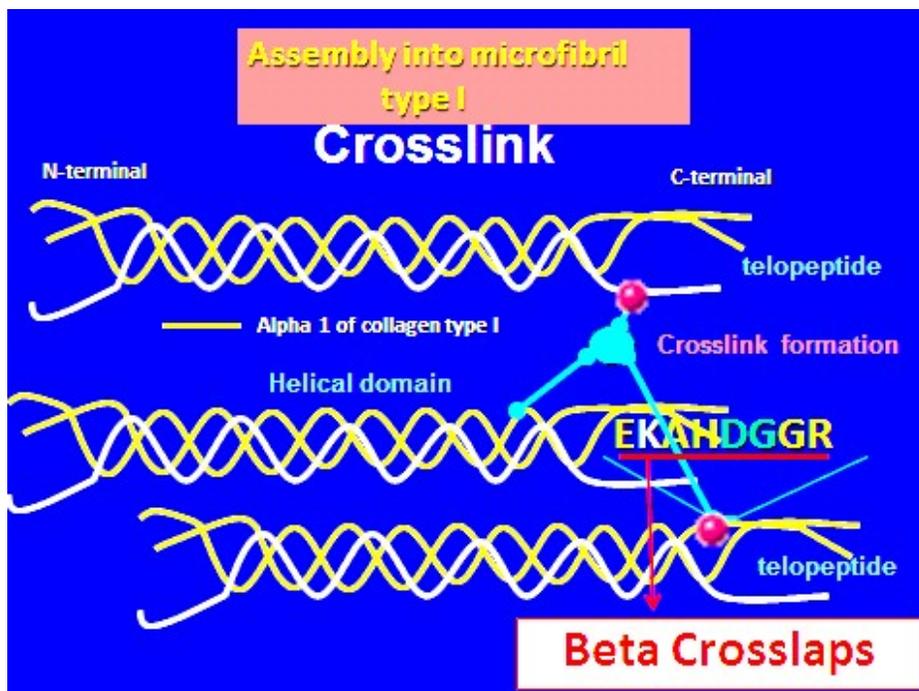
รูปที่ 1. โครงสร้าง procollagen เชื่อมไขว้เป็นเส้นเกลียว 3 เส้น ⁽²⁾

สรุปการสร้างกระดูก

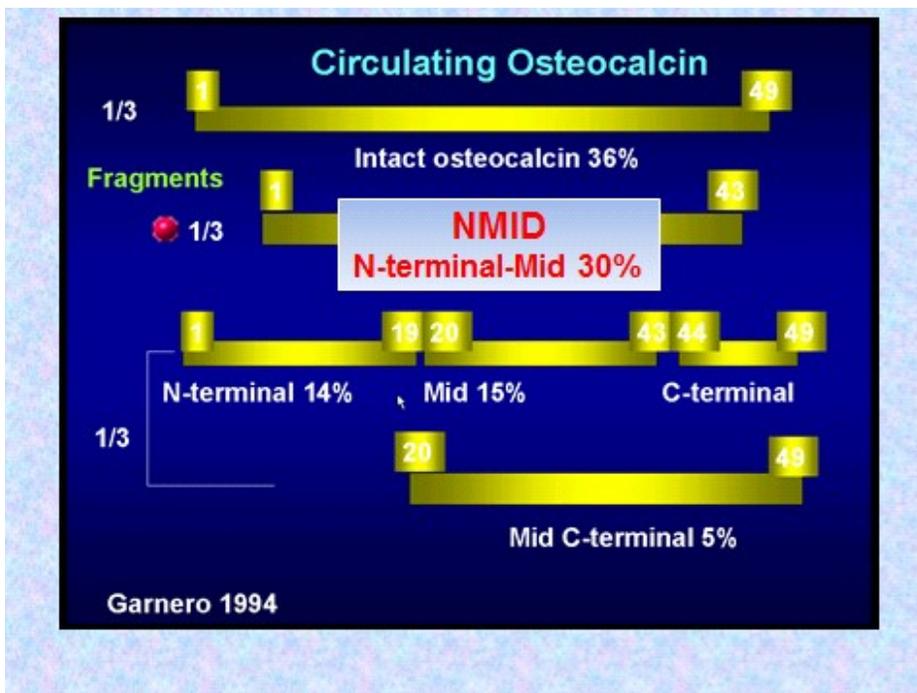
1. ตัดปลายของ procollagen molecule ออก จะได้ขนาดเท่ากัน ส่วนที่ตัดออก คือ PICP และ PINP แต่ PINP เสถียรกว่า
2. เส้น procollagen 3 เส้น คือ $\alpha 1 + \alpha 1 + \alpha 2 \rightarrow$ Triple Helix
3. Triple Helix หลายตัวรวมกันเป็นเนื้อพื้นกระดูกต้องอาศัยการเชื่อมไขว้ (crosslink) เป็นกาวเชื่อมให้ติดกัน
4. การเปลี่ยน UCOC (Glu-OC) ให้เป็น COC (Gla-OC) โดยอาศัย vitamin K2

กระบวนการสลายกระดูก

โปรตีนคอลลาเจนสลายตัวแล้วไม่เสถียรจึงใช้เป็นตัวบ่งชี้หรือประเมินไม่ได้ แต่ส่วนปลายของ Triple Helix ที่เป็นปลาย N และปลาย C ยังเป็นส่วนที่ยังเสถียรอยู่ คือ C-terminal และ N-terminal crosslinking telopeptides type I collagen (CTx และ NTx) (รูปที่ 2) แต่ CTx เสถียรกว่า เมื่อโปรตีน osteocalcin สลายตัว จะได้ชิ้นส่วนขนาดความยาวปานกลาง ซึ่งมีความเสถียรที่สุดเรียกว่า N-terminal/midregion (NMID) fragment (รูปที่ 3)



รูปที่ 2. การเชื่อมไขว้ (crosslink) ของ type I collagen สลายตัวแล้วได้ β -crosslaps



รูปที่ 3. โปรตีน osteocalcin เมื่อสลายตัวให้ชิ้นส่วนความยาวปานกลาง ซึ่งเสถียรที่สุด เรียกว่า NMID

สรุปการสลายกระดูก

Collagen

1. ส่วนปลายของ filament สลายออกมาได้ CTx และ NTx แต่ CTx stable กว่า
2. Osteocalcin สลายตัวได้ NMID ถ้าค่าต่ำแสดงว่า osteocalcin มีน้อยกว่าปกติ ซึ่งบ่งถึง UCOC เปลี่ยน COC ได้น้อย เกิดจาก Vit. K2 น้อยเกินไป จึงอาจแปลว่าการสร้างกระดูกต่ำได้ด้วย
3. Crosslink สลายออกมาได้ β -Crosslaps (แต่ค่า β -Crosslaps เท่ากับ CTx)

ตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก (BMK) ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คือ NMID, PINP และ β -crosslaps หรือ CTx

ค่าปกติของ BMK ที่ ศ.นพ. ณรงค์ บุญยะรัตเวช^(1, 3, 4) ได้ทำวิจัยคำนวณค่าปกติของ BMK ไว้ดังนี้

1. Bone resorption makers - CTx or β -crosslaps ค่าปกติ 0.31 ในผู้หญิง และ 0.40 ในผู้ชาย
2. NMID ค่าปกติ 15.00
3. Bone formation maker - PINP ค่าปกติ 40.00

ประโยชน์ของตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก (BMK)

1. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการสร้างกระดูกกับการสลายกระดูก ว่าอัตราใดมากกว่ากัน ถ้าอัตราการสลายมากกว่าการสร้าง แสดงว่ากำลังดำเนินไปสู่โรคกระดูกพรุน ถ้าอัตราการสลายตัวน้อยกว่าการสร้าง แสดงว่าเป็นโรคอื่นของกระดูกซึ่งไม่ใช่โรคกระดูกพรุน
2. เพื่อประเมินการสร้างกระดูกและการสลายกระดูกสมดุลกันหรือไม่ โดยวิธีคิดให้เป็นร้อยละ เพื่อง่ายต่อการประเมินผล
3. อัตราการผลัดเปลี่ยนหมุนเวียนกระดูก (rate of bone turnover)

กลุ่มประชากรที่ควรได้รับการตรวจ BMK

1. **กลุ่มหญิงวัยทอง** ในช่วงนี้จะมีอัตราการสลายมวลกระดูกมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นอัตราที่เร็วมาก ถึงแม้จะมีการสร้างเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้นก็ตาม แต่ไม่ทันกับการสูญเสีย ทำให้มวลกระดูกลดลงได้ร้อยละ 3.0 - 5.0 ต่อปี ถ้าหญิงวัยทองได้รับการตรวจมวลกระดูกแต่เพียงอย่างเดียว แต่ในขณะนั้นยังไม่ได้สูญเสียมวลกระดูกไปมาก แปลผลออกมาว่ากระดูกยังปกติหรือเริ่มบาง แต่ถ้ากระดูกกำลังสูญเสียมวลไปเรื่อย ๆ ไม่กี่ปีภายหลัง จะพบว่ากลายเป็นโรคกระดูกพรุนแล้ว จะทราบอย่างไรว่าหญิงวัยนี้กำลังมีอัตราการ

สูญเสียมวลกระดูกมากขึ้นเพียงใด การเจาะเลือดตรวจดู BMK จึงเป็นเรื่องจำเป็นและทำให้การวางแผนการรักษาได้อย่างถูกต้อง

2. กลุ่มคนสูงอายุ ถ้าไม่เคยรับการตรวจทั้ง BMD และ BMK มาก่อนเลย พอมาตรวจวัดมวลกระดูกครั้งแรกมักจะพบว่ากระดูกพรุนแล้ว ก็ให้การรักษาเช่นเดียวกับโรคกระดูกพรุนคือ ให้ทั้งยาต้านการสลายกระดูก และยากระตุ้นการสร้างกระดูก แต่มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยถ้าเจาะเลือดตรวจ BMK พบว่าการสลายมวลกระดูกอยู่ในอัตราต่ำมาก และการให้ยาต้านการสลายกระดูกจึงเท่ากับทำให้มีการสลายกระดูกน้อยลงไปอีก

ในทางกลับกันคนสูงอายุ 80 ปีขึ้นไป ร่างกายยังไม่ปรับตัว ยังมีการสลายมวลกระดูกในอัตราสูง ซึ่งจำเป็นต้องให้ยาต้านการสลายกระดูก และที่สำคัญเมื่อใดผู้ป่วยสามารถปรับตัวได้ มีการชะลอการสลายมวลกระดูก จะทราบได้ก็ต้องเจาะเลือดตรวจ BMK เป็นระยะ ๆ จึงจะทราบเมื่อถึงระยะนั้นแล้ว ก็สามารถหยุดให้ยาต้านการสลายกระดูกได้ บางรายจะมีการเพิ่มอัตราการสลายกระดูกเป็นระยะ ๆ เมื่อเกิดเมื่อใด ก็จะต้องให้รับยาต้านการสลายกระดูกเมื่อนั้น จึงจำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจ BMK อีกเป็นระยะ ๆ เช่นกัน

3. กลุ่มที่มีโรคประจำตัว จะมีอัตราการสลายกระดูกมากหรือน้อย จะทราบได้ ก็ต้องเจาะเลือดตรวจ BMK

4. กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน จำเป็นต้องได้รับการตรวจเลือด BMK เป็นครั้งคราว

5. กลุ่มหญิงที่ตัดมดลูก แต่ยังมีรังไข่อยู่ จะไม่ทราบว่าเมื่อใดจะเข้าระยะวัยทอง และกระดูกเริ่มสลายตัวในอัตราเร็วหรือยัง จำเป็นต้องได้รับการตรวจ BMK

6. กลุ่มที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูกอยู่แล้ว จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องได้รับการตรวจ BMK จะได้ทราบว่าขนาดยาพอดี มากไป หรือน้อยไป การสร้างกระดูกเพิ่มขึ้นทันกับที่มีการสลายกระดูกหรือไม่ ระดับ osteocalcin เพียงพอหรือไม่

การแปลผล

1. เพื่อดูอัตราการผลัดเปลี่ยนหมุนเวียนกระดูก (rate of bone turnover)

- อัตราสูง คือ สูงทั้งค่า BMK ของการสลายกระดูกและ BMK ของการสร้างกระดูก หมายถึงมีวงจรชีวิตสั้น ซึ่งจะยังทำให้เกิดโรคกระดูกบาง กระดูกพรุน ต่อไปได้

- อัตราต่ำทั้ง 2 ค่า หมายถึง มีวงจรชีวิตยาว มีกระดูกตายน้อยและเกิดน้อย ภาวะนี้ถ้ามีมากกระดูกจะไม่มีการเปลี่ยนแปลง คุณภาพกระดูกจะต่ำมาก ไม่ดี มีแต่เซลล์กระดูกตัวแก่พร้อมที่จะตายแบบ necrosis

2. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการสร้างกระดูกกับการสลายกระดูกว่าอย่างไรดีมากกว่ากัน

- ถ้าสลายมากกว่าการสร้าง แสดงว่ากำลังดำเนินไปสู่โรคกระดูกพรุน

- ถ้าสลายตัวน้อยกว่าการสร้าง แสดงว่าเป็นโรคอื่นของกระดูกไม่ใช่โรคกระดูกพรุนหรือเป็นสภาพของผู้สูงอายุ

3. เพื่อดูความสมดุล ดูค่าการสร้างกระดูกว่าดีเพียงใดหลังให้การรักษา โดยนำค่า PINP ที่ได้กับค่า CTx หรือ β -crosslaps มาเปรียบเทียบกัน โดยคิดจากค่าที่ตรวจได้ให้ เป็นร้อยละ ถ้าร้อยละ การสร้างกระดูกมากกว่าการสลายกระดูก และไม่เกินร้อยละ + 10.0 จึงจะถือว่าเป็น positive balance ถ้าน้อยกว่าไม่เกินร้อยละ - 10.0 ก็ถือว่าเป็น negative balance

วิธีคิดคำนวณผลของ BMK แบบเดิม

ตัวอย่าง

ก่อนรักษา PINP = 34.2 CTx = 0.234

เมื่อปรับเทียบกับ CTx ที่ 0.31 ค่า PINP

$$= \frac{34.2 \times 0.31}{0.234} = 45.30 \text{ ng/ml}$$

หลังการรักษา PINP = 60.5 CTx = 0.45

เมื่อปรับเทียบกับ CTx ที่ 0.31 ค่า PINP

$$= \frac{60.5 \times 0.31}{0.45} = 41.67 \text{ ng/ml}$$

ค่า PINP ที่ปรับแล้วและคำนวณได้น้อยลง จาก 45.30 - 41.67 เท่ากับ 3.63 แสดงว่าการให้ยารักษาที่ผ่านมาไม่ได้ผลหรือให้ขนาดยาน้อยไป ทั้ง ๆ ที่ ค่า PINP ก่อนรักษาได้ 34.2 และหลังการรักษาได้ 60.5

วิธีคิดแบบใหม่ คิดเป็นร้อยละ

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการสร้างกระดูกกับการสลายกระดูก ว่าอยู่ในสมดุลหรือไม่ เช่น ผลการตรวจเลือด BMK ได้

ตัวอย่างที่ 1 เมื่อ CTx เท่ากับ 0.234 และได้ค่า PINP เท่ากับ 34.2

$$\begin{aligned} \text{จะนั่นถ้าค่า CTx} &= 0.31 \text{ จะได้ค่า PINP} \\ &= \frac{34.2 \times 0.31}{0.234} = 45.30 \text{ ng/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ PINP มีค่า 40.0 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้น PINP 45.30 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{100 \times 45.30}{40} = 113.0\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ CTx มีค่า 0.31 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้น CTx 0.234 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{100 \times 0.234}{0.31} = 75.0\% \end{aligned}$$

แสดงว่าการสร้างกระดูกมากกว่าการสลายกระดูก 113 - 75 เท่ากับร้อยละ 38.0 และยังไม่สมดุล วงจรชีวิตของกระดูกยาวกว่าปกติร้อยละ 25.0 (ร้อยละ 100.0 - 75.0)

ตัวอย่างที่ 2 เมื่อ CTx เท่ากับ 0.28 และได้ค่า PINP เท่ากับ 30.2

$$\begin{aligned} \text{จะนั่นถ้าค่า CTx} &= 0.31 \text{ จะได้ค่า PINP} \\ &= \frac{30.2 \times 0.31}{0.28} = 33.4 \text{ ng/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ PINP มีค่า 40.0 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้นเมื่อ PINP 33.4 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{100 \times 33.4}{40} = 83.0\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ CTx มีค่า 0.31 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้นเมื่อ CTx 0.28 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{100 \times 0.28}{0.31} = 90.0\% \end{aligned}$$

แสดงว่าการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูก 90 - 83 เท่ากับร้อยละ 7.0 ซึ่งนับว่าอยู่ในสมดุลได้ (± ร้อยละ 10.0) และวงจรชีวิตยาวกว่าปกติร้อยละ 10.0

ตัวอย่างที่ 3 เมื่อ CTx มีค่าเท่ากับ 0.45 และได้ค่า PINP เท่ากับ 50.5

$$\begin{aligned} \text{จะนั่นถ้าค่า CTx} &= 0.31 \text{ จะได้ค่า PINP} \\ &= \frac{50.5 \times 0.31}{0.45} = 34.7 \text{ ng/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ PINP มีค่า 40.0 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้นเมื่อ PINP 34.7 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{34.7 \times 100}{40} = 86.0\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ CTx มีค่า 0.31 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้นเมื่อ CTx 0.45 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{100 \times 0.45}{0.31} = 145.0\% \end{aligned}$$

แสดงว่าการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูกอยู่ 145 - 86 เท่ากับร้อยละ 59.0 จึงให้การรักษา โดยให้ยา Bonviva 1 เม็ด ต่อ 1 เดือน, นมสด 250 cc. x 2, ยา Calcium-D-Reduxon (CDR) 1 x 1, ยา Menatetrenone (Glakay) 1 x 3 จากนั้นต่อมาอีก 1 เดือนตรวจ BMK ครั้งที่สอง เมื่อค่า CTx เท่ากับ 0.234 และได้ค่า PINP เท่ากับ 34.2

$$\begin{aligned} \text{จะนั่นถ้าค่า CTx} &= 0.31 \text{ จะได้ค่า PINP} \\ &= \frac{34.2 \times 0.31}{0.234} = 45.3 \text{ ng/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ PINP มีค่า 40.0 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้นเมื่อ PINP 45.3 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{100 \times 45.3}{40.0} = 113.0\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ CTx มีค่า 0.31 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้นเมื่อ CTx 0.234 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{100 \times 0.234}{0.31} = 75.0\% \end{aligned}$$

แสดงว่าหลังการรักษาการสร้างกระดูกมากกว่าการสลายกระดูก ซึ่งเป็นผลดี แต่ยังไม่อยู่ในสมดุล เพราะการสร้างกระดูกมากกว่าการสลายกระดูกเท่ากับ 113.2 - 75.4 เท่ากับร้อยละ 37.8 จึงต้องหยุดยา Bonviva ก่อนในเดือนถัดไป แต่อย่างอื่นยังคงให้เหมือนเดิม

ต่อมาอีก 1 เดือน ตรวจ BMK ครั้งที่สาม เมื่อค่า CTx เท่ากับ 0.29 และได้ค่า PINP เท่ากับ 36.5

$$\begin{aligned} \text{จะนั่นถ้าค่า CTx} &= 0.31 \text{ จะได้ค่า PINP} \\ &= \frac{36.5 \times 0.31}{0.29} = 39.0 \text{ ng/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{เมื่อ PINP มีค่า 40.0 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0} \\ \text{เพราะฉะนั้นเมื่อ PINP 39.0 มีค่าเทียบ} \\ &= \frac{100 \times 39.0}{40.0} = 97.0\% \end{aligned}$$

- เมื่อ CTx มีค่า 0.31 เทียบเท่ากับร้อยละ 100.0 เพราะฉะนั้นเมื่อ CTx 0.29 มีค่าเทียบ

$$= \frac{100 \times 0.29}{0.31} = 93.0\%$$

ฉะนั้นการสร้างกระดูกมากกว่าการสลายกระดูก อยู่เล็กน้อย 97 - 93 เท่ากับร้อยละ 4.0 ซึ่งมีค่าอยู่ใกล้เคียงกันมาก ถือว่าอยู่ในสมดุลได้ และการที่ CTx อยู่ที่ร้อยละ 93 จะทำให้วงจรรกระดูกยาวกว่าปกติเล็กน้อย สรุปได้ว่าการรักษาให้ยา Bonviva 1 เม็ดต่อ 2 เดือน, นมสด 250 cc. x 2, CDR 1 x 1, และ Glakay 1 x 3 จึงเป็นการรักษาที่สมดุล จากนั้นตรวจ BMK ใหม่ทุก 6 เดือนตลอดไป

ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ BMK

1. จากรายงานการวิจัยเรื่อง Observation: Application and advantages of BMK in the treatment of osteoporosis by monitoring the dose of antiresorptive drugs with CTx :-⁽⁴⁾

ผลของการให้ยา Bisphosphonates เป็นเวลา 1 เดือน จากผู้ป่วย 397 ราย

- ผู้ป่วย 196 ราย Ibandronate 150 มก. สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 181.8 ลงเหลือร้อยละ 49.8
- ผู้ป่วย 148 ราย Alendronate 70 มก. สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 140.3 ลงเหลือร้อยละ 31.9
- ผู้ป่วย 26 ราย Alendronate 10 มก. สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 257.3 ลงเหลือร้อยละ 37.1
- ผู้ป่วย 15 ราย Risedronate 35 มก. สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 158.0 ลงเหลือร้อยละ 62.5
- ผู้ป่วย 12 ราย Risedronate 150 มก. สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 154.0 ลงเหลือร้อยละ 47.4

แสดงว่าถ้ายังให้ยาเดิมต่อไปอีก CTx จะลดลงไปอีก จนสุดท้ายการสลายกระดูกจะเหลือร้อยละ 0.0

เมื่อศึกษาต่อไปพบว่าถ้าหยุดยาเหล่านี้หลังให้ยา มา 1 เดือนแล้ว กว่า CTx จะกลับคืนสู่ร้อยละ 70.0 - 100.0 จะต้องใช้เวลาเท่าไร :-

- ผู้ป่วย 196 ราย Ibandronate 150 มก. ค่า CTx เฉลี่ย ร้อยละ 49.8 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 4.1 เดือน CTx ถึงจะขึ้นได้ ร้อยละ 70.0 - 80.0
- ผู้ป่วย 148 ราย Alendronate 70 มก. ค่า CTx เฉลี่ยร้อยละ

31.9 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 3.5 เดือน CTx ถึงจะขึ้นได้ร้อยละ 70.0 - 80.0

- ผู้ป่วย 26 ราย Allendronate 10 มก. ค่า CTx เฉลี่ยร้อยละ 37.1 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 6.0 เดือน CTx ถึงจะขึ้นได้ร้อยละ 70.0 - 80.0
- ผู้ป่วย 15 ราย Risedronate 35 มก. ค่า CTx เฉลี่ยร้อยละ 62.5 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 4.0 เดือน CTx ถึงจะขึ้นได้ร้อยละ 70.0 - 80.0
- ผู้ป่วย 12 ราย Risedronate 150 มก. ค่า CTx เฉลี่ย ร้อยละ 47.4 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 2.8 เดือน CTx ถึงจะขึ้นได้ ร้อยละ 70.0 - 80.0

ในกลุ่มผู้ป่วยได้รับยา Bisphosphonate ติดต่อกันนาน 2 - 3 ปี แล้วหยุดยาพบว่า

- ผู้ป่วย 27 ราย Ibandronate 150 มก. ค่า CTx เฉลี่ยร้อยละ 25.2 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 13.3 เดือน ถึงจะขึ้นได้ร้อยละ 70.0 - 80.0
- ผู้ป่วย 16 ราย Alendronate 70 มก. ค่า CTx เฉลี่ยร้อยละ 21.2 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 16.8 เดือน ถึงจะขึ้นได้ร้อยละ 70.0 - 80.0
- ผู้ป่วย 12 ราย Alendronate 10 มก. ค่า CTx เฉลี่ยร้อยละ 25.0 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 13.3 เดือน ถึงจะขึ้นได้ร้อยละ 70.0 - 80.0
- ผู้ป่วย 5 ราย Risedronate 35 มก. ค่า CTx เฉลี่ยร้อยละ 10.8 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 10.1 เดือน ถึงจะขึ้นได้ร้อยละ 70.0 - 80.0
- ผู้ป่วย 2 ราย Risedronate 150 มก. ค่า CTx เฉลี่ยร้อยละ 0.0 ภายในเวลา 2 ปี ยังไม่พบว่ามีการฟื้นตัวเลย

2. ผลการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยอาศัย BMK ต่อการเปลี่ยนแปลงของ BMD⁽⁷⁾

ผู้ป่วย 127 ราย รักษาด้วยวิธีการนี้ 2 ปี ผล T-score ของกระดูกสันหลังก่อนและหลังการรักษา 2 ปี คงที่ 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.9, ลดลง 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.3, เพิ่มขึ้น 72 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.7 ฉะนั้น T-score คงที่ + T-score ที่เพิ่มขึ้นเท่ากับร้อยละ 67.0 และ T-score ลดลงเพียงร้อยละ 28.3

ผล T-score ของกระดูกสะโพกก่อนและหลังการรักษา 2 ปี คงที่ 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.9, ลดลง 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 44.1, เพิ่มขึ้น 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.3, ฉะนั้น T-score คงที่ + T-score ที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ ร้อยละ 55.1 และ T-score ลดลงเพียงร้อยละ 44.1

ค่า PR ของกระดูกสันหลังเปลี่ยนแปลงหลังการรักษา 2 ปี คงที่ (ไม่เกินร้อยละ + 2.0) 62 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.8, ลดลง 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.0, เพิ่มขึ้น 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.2 ฉะนั้น ค่า PR คงที่ + PR ที่เพิ่มขึ้นเท่ากับร้อยละ 85.0 และ PR ลดลงเพียงร้อยละ 15.0

ค่า PR ของกระดูกสะโพก เปลี่ยนแปลงหลังการรักษา 2 ปี, คงที่ 76 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.6, ลดลง 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.2, เพิ่มขึ้น 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.2 ฉะนั้น PR คงที่ + PR ที่เพิ่มขึ้นเท่ากับร้อยละ 75.8 และ PR ลดลงเพียงร้อยละ 25.2

การปรับขนาดยารักษาโรคกระดูกพรุน โดยอาศัย BMK ในระยะ 2 ปี ปรากฏว่าค่า BMD เปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีมากกว่า และสามารถปรับวงจรรกระดูกให้ยาวกว่าปกติเล็กน้อย และที่สำคัญสามารถควบคุมการสร้างและการสลายกระดูกให้อยู่ในสมดุลได้

3. การใช้ BMK เพื่อปรับขนาดยา

ให้เจาะเลือดหาค่า BMK ก่อนให้การรักษา แล้วนำมาเปรียบเทียบกับค่า BMK หลังให้การรักษา 1 เดือน เพื่อ

3.1 หาขนาดที่เหมาะสมของยาต้านการสลายกระดูก โดยดูค่า CTx หรือ β -crosslaps เช่น ถ้าก่อนรักษา CTx เท่ากับ 0.625 หรือร้อยละ 201.0 หลังการรักษาเท่ากับ 0.26 หรือร้อยละ 83.0 แสดงว่าขนาดยานั้นเหมาะสมแล้ว ให้ยาต้านการสลายกระดูกเท่าเดิมได้

ถ้าก่อนรักษา CTx เท่ากับ 0.625 หรือร้อยละ 201.0 หลังการรักษาเท่ากับ 0.12 หรือร้อยละ 38.0 แสดงว่าขนาดยามากเกินไป ให้ปรับการให้ยาต้านการสลายกระดูกโดยยืดเวลาให้ยา เช่น กลุ่มยาเดือนละ 1 เม็ด ยืดเป็น 1 เม็ดต่อ 2 เดือน หรือยาชนิดอาทิตย์ละ 1 เม็ด ให้ยืดเป็น 1 เม็ดต่อ 2 อาทิตย์ หรือบางชนิดวันละ 1 เม็ด ให้ยืดออกเป็น 1 เม็ด ทุก 2 วัน เมื่อครบอีก 1 เดือน หลังปรับยาแล้ว ตรวจเลือด BMK อีกครั้ง จนกว่าจะได้ค่าเท่ากับ 0.25 - 0.31 หรือร้อยละ 70.0 - 100.0 ก็จะทราบว่าขนาดยาต้านการสลายกระดูก 1 เม็ด อยู่ได้กี่เดือน กี่อาทิตย์ กี่วัน จากนั้นให้ตรวจซ้ำอีก 2 - 3 รอบ จนแน่ใจว่าเป็นขนาดที่ถูกต้อง

3.2 การปรับยาสารสร้างกระดูก ให้ดูค่าร้อยละ PINP เพื่อเปรียบเทียบกับค่าร้อยละ CTx เช่น ได้ค่า PINP ร้อยละ 60.0 และได้ CTx ร้อยละ 80.0 แสดงว่าต้องเพิ่มแคลเซียมหรือเพิ่มวิตามินดี หรือ K2

3.3 การปรับยาวิตามิน K2 ให้ดูค่าร้อยละ NMID เมื่อปรับกับค่าร้อยละ CTx ปกติแล้ว เช่น ได้ค่า NMID ร้อยละ 85.0 CTx ร้อยละ 106.0 แสดงว่าการเปลี่ยน undercarborylated osteocalcin ให้เป็น carboxylated osteocalcin ยังไม่เพียงพอต้องให้วิตามิน K2 เพิ่ม จนได้ค่า NMID ร้อยละ 96.0 หรือร้อยละ 116.0 เพื่อให้ได้ ± 10 ของ CTx ร้อยละ 106.0

3.4 ในผู้สูงอายุ ที่มีอัตราภาวะกระดูกพรุนอยู่แล้ว พบว่าบางครั้งสามารถเพิ่มอัตราให้ตัวเองได้ ถ้าไม่ตรวจเลือดหาค่า BMK เป็นครั้งคราว จะไม่ทราบ ถ้าค่า CTx ไม่สูงมาก เช่น 0.33 หรือ 106.0% ยังไม่ให้อายับยั้งการสลายกระดูก รอดูค่า CTx ในเดือนต่อไปก่อน แต่ถ้าค่า CTx สูงขึ้นไปอีก ควรจะให้ยาต้านการสลายกระดูก และตรวจซ้ำอีก 1 เดือน มักจะพบว่าการสลายกระดูกลดลงมาตัวเอง

3.5 ในกรณีที่ให้ยาต้านการสลายกระดูกมากเกินไป CTx ต่ำมาก เช่น ตรวจได้ร้อยละ 20.0 เท่ากับวงจรรชีวิตยาวมาก เซลล์กระดูกอายุยืนไม่ตายถึงร้อยละ 80.0 เซลล์กระดูกตายร้อยละ 20.0 จึงมีที่ว่างให้เซลล์กระดูกเกิดใหม่ได้น้อยมากถึง BMD จะปกติ แต่คุณภาพต่ำ เซลล์กระดูกพร้อมจะตายแบบ necrosis ได้แค่ถอนฟันทรมหักได้ และถ้าขณะเดียวกันการสร้างกระดูกมากกว่าการสลายกระดูกจะทำให้เกิดนิ่ว ในทางเดินปัสสาวะ หรือแคลเซียมเกาะในหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) หรือเกาะที่ลิ้นหัวใจ aortic valve และที่เอ็นกล้ามเนื้อได้ (extra osseous calcification)

ในกรณีต้องปรับทั้งค่า CTx และ PINP ให้ปรับ CTx ให้อยู่ระหว่างร้อยละ 70.0 - 100.0 ก่อน แล้วจึงปรับค่า PINP และ NMID ให้อยู่ ± 10 ของค่า CTx และของค่า NMID

สารเพิ่มการสลายกระดูก

จากประสบการณ์พบว่าสารอาหารบางชนิด และความเจ็บป่วย สามารถเพิ่มการสลายกระดูกได้เท่าที่พบมีดังนี้

- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------|
| - จมูกข้าว + น้ำมันกระเทียม (C oil) | - สารสกัดเม็ดองุ่น | - ใบเชียงดา |
| - อาหาร detox | - น้ำมันงา | - งาดำ |
| - ไบหม่อน | - น้ำมันกระเทียม | - น้ำใบยอ |
| - น้ำมะขามป้อม | - ยาอมตราตะขาบแก้ไอ | - น้ำหมักมังคุด |
| - น้ำขิง | - ขมิ้นชัน | - น้ำมะนาว |
| - น้ำกระชาย | - น้ำใบเป๊ะก้วย | - โกงโก้ |
| - โสมเกาหลี “หย่งเชิน” | - น้ำทับทิม | - ใบหญ้านาง |
| - ยาหอมไทย | - ฟ้าทะลายโจร | |
| - มะขามแขก | - กาแฟ ชาเขียว | |
| - เห็ดถั่งเช่า | - เป็นไข้ | |
| - เห็ดหลินจือ | - ท้องเสีย | |
| - น้ำมันรำข้าวสกัดเป็น oriceza | - โรคเกี่ยวกับต่อมไทรอยด์ | |

แต่อาหารเสริมชนิดหนึ่งสามารถเพิ่มค่า CTx ได้ในผู้ป่วย 1 ราย แต่อาจจะไม่ไปเพิ่ม CTx ในรายอื่นได้ จึงเสมือนว่าวางเนื้อขอบวางยา

ในผู้สูงอายุหลายรายค่า CTx ต่ำมาก ต้องให้กินอาหารเสริมข้างบนนี้สามารถเพิ่มค่า CTx ได้ ต้องให้ทดลองกินทีละอย่าง

เอกสารอ้างอิง

- Bernardi D, Zaninotto M, Plebani M. Requirements for improving quality in the measurement of bone markers. Clin Chim Acta 2004;346:79-86.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int 2000;11 Suppl 6:S2-17.
- Bunyaratavej N, Kitimanon N, Boonthitikul S. Study of the level of biochemical bone markers: NMID osteocalcin and bone resorptive marker (beta CTx) in Thai women. J Med Assoc Thai 2001;84 (Suppl 2):S560-5.
- Aksaranugraha S. Observation: application and advantages of BMK in OP by monitoring the dose of antiresorption drugs with CTx. J Med Assoc Thai 2011;94(Suppl 5):S65-66.
- Aksaranugraha S. BMD Changes following 2 year treatment of Osteoporosis by using BMK to monitor the dose of Bisphosphonates. J Med Assoc Thai 2015;98(Suppl 8):S8-S12.