การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาดีโนซูแมบกับยาโซลิโดรนิก แอซิด ในการรักษากระดูกพรุนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

Comparative effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in type 2 diabetes patients with osteoporosis in Sunpasitthiprasong Hospital

กษิตทัช ดลประสิทธิ์*
Kasittach Dolprasit*

(Received: January 26,2026; Revised: March 31,2026; Accepted: April 19, 2026)

*Corresponding author: medsociety13@gmail.com

บทคัดย่อ

ยาดีโนซูแมบและยาโซลิโดรนิก แอซิด เป็นยาต้านการสลายกระดูกที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคเบาหวานยังมีจำกัด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการเกิดกระดูกหักใหม่ การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูก และอาการไม่พึงประสงค์ของยาทั้งสองชนิดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษาเป็นแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนร่วมกับเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาดีโนซูแมบ (60 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน) หรือยาโซลิโดรนิก แอซิด (5 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำปีละครั้ง) ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ระหว่าง พ.ศ. 2557–2566 ผลการศึกษาพบผู้ป่วยทั้งหมด 252 ราย แบ่งเป็นกลุ่มละ 126 ราย โดยกลุ่มที่ได้รับยาดีโนซูแมบมีอายุสูงกว่า และมีความชุกของโรคไตเรื้อรังรวมถึงประวัติกระดูกหักมาก่อนสูงกว่า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ระหว่างสองกลุ่ม (aHR 1.41; 95% CI: 0.58–3.44) การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ในช่วง 12 เดือน พบว่าอัตราการรอดจากกระดูกหักในกลุ่มยาดีโนซูแมบเท่ากับร้อยละ 100 และในกลุ่มยาโซลิโดรนิก แอซิดร้อยละ 97.62 (95% CI: 0.9280–0.9923) นอกจากนี้ความหนาแน่นมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอวเพิ่มขึ้นร้อยละ 20.38 ในกลุ่มยาดีโนซูแมบ และร้อยละ 15.89 ในกลุ่มยาโซลิโดรนิก แอซิด โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากยาทั้งสองชนิด สรุปได้ว่า ยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการลดการเกิดกระดูกหักใหม่ และยาดีโนซูแมบยังคงมีประสิทธิภาพดี แม้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้สูงอายุและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำสำคัญ: โรคกระดูกพรุน ยาดีโนซูแมบ ยาโซลิโดรนิก แอซิด

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
Division of Endocrine and Metabolism, Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital

Abstract

Denosumab and zoledronic acid are highly effective antiresorptive agents currently used for the treatment of osteoporosis. However, comparative evidence regarding their effectiveness in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains limited. This study aims to compare the incidence of new osteoporosis fractures, changes in bone mineral density (BMD), and adverse drug reactions between the two medications in patients with diabetes. This retrospective study included T2DM patients with osteoporosis who received either denosumab (60 mg subcutaneously every 6 months) or zoledronic acid (5 mg intravenously yearly) at Sunpasitthiprasong Hospital between 2014 to 2023. The study included 252 patients, divided into 126 individuals per group. Baseline characteristics indicated that patients in the denosumab group were significantly older and had a higher prevalence of chronic kidney disease and prior fractures compared to the zoledronic acid group. No statistically significant difference was observed in the risk of new vertebral fractures between the two groups (aHR 1.41, 95% CI: 0.58–3.44). A 12-month event-free survival analysis revealed a fracture-free survival rate of 100% in the denosumab group compared to 97.62% (95% CI: 0.9280–0.9923) for the zoledronic acid. Post-treatment, lumbar spine BMD increased by 20.38% in the denosumab group and 15.89% in the zoledronic acid group. No serious adverse events were reported for either medication. The study demonstrated no statistically significant difference between the two therapeutic agents regarding the incidence of new osteoporosis fractures. Furthermore, denosumab maintained its clinical efficacy even within high-risk subgroups, specifically among elderly patients and those with chronic kidney disease (CKD).

Keywords: Osteoporosis; Denosumab; Zoledronic acid

1. บทนำ

โรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั่วโลกรวมถึงในประเทศไทย โดยโรคกระดูกพรุนทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้ง่าย ส่งผลให้เกิดภาวะทุพพลภาพไม่สามารถกลับไปดำรงชีวิตได้ตามปกติและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้[1] โรคกระดูกพรุนหมายถึงภาวะที่ความแข็งแกร่งของกระดูก (bone strength) ลดลงจากการลดลงของมวลกระดูก (low bone mass) ร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูก (microarchitecture deterioration) ส่งผลให้กระดูกมีความเปราะบาง แตกหักได้ง่าย และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก[2] มีหลายปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดกระดูกพรุนซึ่งโรคเบาหวานเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุน โดยพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานมีโอกาสเกิดโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้น[3] รายงานจากประเทศจีนพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะกระดูกพรุนร่วมด้วยมีสัดส่วนร้อยละ 37.8 และในประเทศอินเดียพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) มีโอกาสเกิดภาวะกระดูกพรุนร้อยละ 43.8[4] ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น 7 เท่า และ 1.33 เท่า ตามลำดับ[5]

ในปัจจุบันมียาหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ทั้งยาที่ช่วยลดการสลายของกระดูก(antiresorptive agents) และยาที่กระตุ้นการสร้างกระดูก(anabolic agents) อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุนที่จำเพาะต่อกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยคำแนะนำเวชปฏิบัติของสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2019 (The Endocrine Society, 2019) แนะนำให้รักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทั่วไป[6] ขณะที่คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนโดยมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 แนะนำให้ใช้ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต (bisphosphonate) เป็นยาหลักในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักและแนะนำให้ใช้ยาดีโนซูแมบ(denosumab) เป็นยาทางเลือกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักและไม่เหมาะสมในการใช้ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนส[7] ยาโซลิโดรนิกแอซิด (zoledronic acid) เป็นยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายตัวของกระดูก (osteoclastic bone resorption) โดยมีโครงสร้างคล้ายสารไพโรฟอสเฟต (pyrophosphate) ที่พบตามธรรมชาติซึ่งมีบทบาทในการยับยั้งการสลายกระดูก ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตสามารถจับกับเนื้อเยื่อกระดูกได้ดีและออกฤทธิ์กดการทำงานของซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สลายกระดูกส่งผลให้เกิดประโยชน์ต่อการรักษาโรคกระดูกพรุน[8] ส่วนยาดีโนซูแมบเป็น fully human monoclonal IgG2 antibody ที่ออกฤทธิ์จับจำเพาะกับ RANKL และยับยั้งการจับกันระหว่าง RANKL กับ RANK (RANK–RANKL binding) ส่งผลให้ยับยั้งการเกิดและการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูก (osteoclastogenesis) เนื่องจากการเจริญและพัฒนาของออสติโอคลาสต์ต้องอาศัยการกระตุ้นตัวรับ RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B) ด้วย RANKL(RANK ligand) ซึ่งสร้างจากเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์อื่นส่งผลให้ดีโนซูแมบเป็นยาต้านการสลายกระดูกที่นำมาใช้รักษาโรคกระดูกพรุน[9]

จากการศึกษาการใช้ยาโซลิโดรนิก แอซิดเป็นเวลา 3 ปีพบว่าสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 70 และลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ร้อยละ 41 เมื่อเทียบกับยาหลอก[8] ขณะที่ยาดีโนซูแมบสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ที่ตรวจพบจากภาพถ่ายทางรังสี (new radiographic vertebral fracture) ได้ร้อยละ 68 และลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับยาหลอก[10] นอกจากนี้การศึกษา Fracture Reduction Evaluation Denosumab in Every 6 Months (FREEDOM) และ FREEDOM Extension งานวิจัยทางคลินิกที่สำคัญในการแสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดีโนซูแมบเป็นการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมพบว่ายาดีโนซูแมบสามารถเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูก (Bone Mineral Density) และลดการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ (new vertebral fracture)

โดยพบอัตราการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ร้อยละ 1.6 ในกลุ่มที่ได้รับยาเทียบกับร้อยละ 8.0 ในกลุ่มยาหลอก[7]

อย่างไรก็ตามจากหลักฐานเชิงประจักษ์ดังกล่าวส่วนใหญ่เป็นผลการศึกษาจากประชากรในแถบตะวันตก ซึ่งอาจมีข้อจำกัดในการนำมาปรับใช้กับประชากรชาวไทยที่มีความแตกต่างด้านสรีรวิทยาและเภสัชพันธุศาสตร์ นอกจากนี้ปัจจัยทางด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขไทยยังเป็นอุปสรรคสำคัญเนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีราคาสูงและมีเงื่อนไขการเบิกจ่ายส่งผลให้การเข้าถึงยาที่มีประสิทธิภาพเป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติ การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาทั้งสองในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อสร้างหลักฐานเชิงประจักษ์ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการตัดสินใจเชิงคลินิกและการพิจารณาความคุ้มค่าเพื่อส่งเสริมให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาที่เหมาะสมภายใต้ทรัพยากรที่มีจำกัดต่อไป

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาดีโนซูแมบ และยาโซลิโดรนิก แอซิด ในการลดการเกิดกระดูกหักใหม่ ทั้งกระดูกสันหลังและไม่ใช่กระดูกสันหลัง (new vertebral and non-vertebral fracture) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 วัตถุประสงค์รองเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาโซลิโดรนิก แอซิดและยาดีโนซูแมบ ในการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูก bone mineral density (BMD) และศึกษาความปลอดภัยพร้อมทั้งผลข้างเคียงจากการใช้ยา (adverse drug reaction)

2. วิธีการศึกษา

2.1 รูปแบบการศึกษาและสถานที่ศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort รวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง โดยเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี เลือกกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และเป็นโรคกระดูกพรุน เก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2566 โดยรวบรวมข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับเกิดกระดูกหักใหม่ทั้งกระดูกสันหลังและไม่ใช่กระดูกสันหลัง (new vertebral and non-vertebral fracture) หลังได้รับการรักษาด้วยยาดีโนซูแมบและยาโซลิโดรนิก แอซิด

2.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

จากการคัดกรองผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ พบผู้มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือกทั้งหมดจำนวน 252 ราย แบ่งเป็นกลุ่มยาดีโนซูแมบขนาด 60 มิลลิกรัมฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน จำนวน 126 ราย และกลุ่มยาโซลิโดรนิก แอซิดขนาด 5 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือด ทุก 1 ปี จำนวน 126 ราย โดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน (โดยมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ได้แก่

- น้ำตาลหลังอดอาหารข้ามคืน (มากกว่า 8 ชั่วโมง) มากกว่า หรือ เท่ากับ 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
- น้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังทดสอบความทนของกลูโคส (oral glucose tolerance test) มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
- น้ำตาลเวลาใดเวลาหนึ่ง มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ร่วมกับมีอาการของเบาหวาน เช่น ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำบ่อย ตามัว อ่อนเพลีย น้ำหนักลด
- น้ำตาลสะสม (HbA1c) มากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 %)

และโรคกระดูกพรุน (Primary osteoporosis หรือ Secondary osteoporosis)

โดยมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยตามคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลกระดูกพรุน พ.ศ.2564 [11] คือ

1. การวินิจฉัยโดยการตรวจค่าความหนาแน่นกระดูก T-score ต่ำกว่า -2.5
2. และ/หรือ มี non-trauma fractures
3. และ/หรือ มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักซึ่งคำนวณโดยอาศัยความเสี่ยงสัมบูรณ์ของการเกิดกระดูกหัก (Absolute risk of fracture) เช่น การใช้เครื่องมือคำนวณความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก (FRAX tool)

จากการเก็บข้อมูลตั้งแต่ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2566 ที่ได้เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ผู้ป่วยที่ได้การคัดกรองวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนมีจำนวน 1,616 ราย กลุ่มที่

ได้ยา ยาดีโนซูแมบ ขนาด 60 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน จำนวน 613 ราย และกลุ่มรับยาโซลิโดรนิก แอซิด ขนาด 5 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 1 ปี จำนวน 527 ราย เมื่อคัดกรองตามข้อบ่งชี้ร่วมกับเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะได้ผู้ป่วยตามเกณฑ์จำนวนทั้งหมด 252 ราย เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยารักษากระดูกพรุน ยาดีโนซูแมบจำนวน 126 รายและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยารักษากระดูกพรุนโซลิโดรนิกแอซิดจำนวน 126 ราย

2.3 ตัวแปรและผลลัพธ์ที่ศึกษา

ทำการเก็บข้อมูลวัดผลลัพธ์หลักจะวัดเป็นการเกิดกระดูกหักใหม่โดยใช้ภาพถ่ายรังสี (radiographic) แยกเป็นกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) และไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก (non-vertebral fracture) ระยะเวลาปลอดจากกระดูกหัก (fracture-free survival time) ผลลัพธ์รองคือเก็บข้อมูลการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูก (Changes in BMD) ด้วยเครื่อง GE Lunar BMD (DEXA Scan) อ่านผลเป็นค่า T-score และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีการบันทึกในเวชระเบียนและการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ

2.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลดำเนินการจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โดยใช้แบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยออกแบบขึ้น เพื่อบันทึกข้อมูลการเกิดกระดูกหักใหม่ ค่าความหนาแน่นมวลกระดูก อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก การรักษาที่ได้รับ ที่ถูกบันทึก ณ เวลาเริ่มต้นหลังให้การรักษาและในการติดตามครั้งสุดท้ายของผู้ป่วยแต่ละราย

2.5 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนาใช้ค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐานตามความเหมาะสมของลักษณะข้อมูล ส่วนการวิเคราะห์เชิงอนุมานใช้ Cox proportional hazards model เพื่อเปรียบเทียบการเกิดกระดูกหักใหม่ (new osteoporosis fracture) ทั้งกระดูกสันหลังและไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก (vertebral and non-vertebral fracture) ของยาโซลิโดรนิกแอซิดและยาดีโนซูแมบ ใช้ independent t-test เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นมวลกระดูก(BMD) ระหว่างกลุ่ม ใช้ chi-square test เพื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้งสองชนิด โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

การวิเคราะห์อัตราการรอดจากการเกิดกระดูกหัก (Fracture-Free Survival Analysis) ด้วยวิธี Kaplan-Meier โดยคำนวณระยะเวลาติดตามผล (Follow-up time) ของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นหน่วยเดือน เริ่มนับตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนไปจนถึงวันที่ตรวจพบกระดูกหักใหม่เป็นครั้งแรก(Event) หรือจนถึงวันที่สิ้นสุดการติดตามผล(Right-censored) ซึ่งพิจารณาจากวันที่ผู้ป่วยมาตรวจครั้งสุดท้าย ขาดการติดต่อ เสียชีวิต หรือวันที่สิ้นสุดการเก็บข้อมูลการศึกษาคือวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 แล้วแต่ว่าเหตุการณ์ใดจะเกิดขึ้นก่อน ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 10 ปี (พ.ศ. 2557 ถึง 2566) ระยะเวลาติดตามผลของผู้ป่วยแต่ละรายจึงมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับช่วงเวลาที่เริ่มรับยา โดยผู้ป่วยที่เริ่มรักษาตั้งแต่ปีแรกของการศึกษาและไม่เกิดกระดูกหักตลอดการติดตามผล จะมีระยะเวลาติดตามผลสูงสุดในการวิเคราะห์ที่ 120 เดือน

2.6 จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี รหัส. 061/67R โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยและคงไว้ซึ่งการปกปิดข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยทุกราย ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น และรายงานผลในภาพรวมโดยไม่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วย

3. ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานกลุ่มตัวอย่างประชากรจำนวน 252 ราย พบว่าเป็นเพศหญิงจำนวน 232 ราย (92.06%) เพศชายจำนวน 20 ราย (7.94%) อายุเฉลี่ย 73.32±8.10 ปี มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) เท่ากับ 25.46±2.27 กก./ตรม. กลุ่มที่มี BMI ≥ 23 kg/m^2 มากที่สุดร้อยละ 85.51 และช่วง 18.6-22.9 กก./ตรม. ร้อยละ 11.50 โดยมีระยะเวลาการรักษาโรคเบาหวานเฉลี่ย 7.44±4.30 ปี ส่วนใหญ่เป็นโรคเบาหวานน้อยกว่า 10 ปี ร้อยละ 64.29 มีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว

(Systolic blood pressures) เท่ากับ 133.38±16.30 มม. ปรอท ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (Diastolic blood pressure, DBP) เท่ากับ 68.72±12.5 มม.ปรอท ส่วนค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาลสะสม (Hemoglobin A1C, HbA1C) เท่ากับ 7.23±1.47 % โดยมีระดับ HbA1C มากกว่าเท่ากับ 9% มากที่สุดร้อยละ 42.40 รองลงมาคือน้อยกว่า 7 ร้อยละ 28.80 การสูบบุหรี่ ร้อยละ 1.59 ดื่มแอลกอฮอล์ร้อยละ 3.17 ในส่วนของแคลเซียม (Calcium) เท่ากับ 9.05±0.73 มก./ดล. ระดับวิตามินดี (Vitamin D) 32.08±12.18 นก./มล. ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (Parathyroid hormone) 80.90±117.06 นก./มล. มีค่าเฉลี่ยของครีเอตินิน (Creatinine, Cr) เท่ากับ 0.9±0.86 มก./ดล. และค่าการกรองของไต eGFR เท่ากับ 78.10±21.77 มล./นาที/1.73 ตรม. เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนร้อยละ 25.79 โรคประจำตัวที่พบมากที่สุดคือ โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 54.76 มีการใช้สเตียรอยด์ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. ติดต่อกันมากกว่า 3 เดือนร้อยละ 13.49 ส่วนการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดพบร้อยละ 52.78 โดยใช้เป็นยา Metformin มากที่สุดร้อยละ 53.17 รองลงมาคือยากลุ่ม Sulfonylurea ร้อยละ 40.48

กลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาดีโนซูแมบ จำนวน 126 ราย และ กลุ่มที่รับยาโซลิโดรนิก แอซิด จำนวน 126 ราย พบว่าข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มและค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการใกล้เคียงกัน ระดับวิตามินดีในซีรั่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม (31.69±11.19 เทียบกับ 32.40±12.95 นก./มล.) ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในซีรั่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม (95.42±158.61 เทียบกับ 66.39±42.76 นก./มล.) ระดับแคลเซียมในซีรั่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม (9.05±0.75 เทียบกับ 9.04±0.07 มก./ดล.) ค่าที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ค่าระดับน้ำตาลสะสม (HBA1c) โรคประจำตัวไตเสื่อมเรื้องรัง การได้รับยาลดน้ำตาลชนิดอินซูลิน (Insulin) การใช้ยาสเตียรอยด์ติดต่อกันเกิน ≥5 มก./วัน ติดต่อกันเกิน 3 เดือน) โดยกลุ่มยาดีโนซูแมบพบว่าระดับครีเอตินินในซีรั่มมากกว่า (1.09±1.18 เทียบกับ 0.71±0.18 มก./ดล., P-value =0.006) และพบประวัติเคยกระดูกหัก มาก่อนมากกว่า (31.74% เทียบกับ 19.84%, P-value = 0.031) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (n = 252)

ข้อมูล	All subject (n = 252) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา DEN (n = 126) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา ZOL (n = 126) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
อายุ (ปี), mean ± SD	73.32±8.10	74.87±8.27	71.78±7.62	0.002
เพศ				0.162
ชาย	20(7.94)	13 (10.32)	7(5.56)	
หญิง	232(92.06)	113(89.68)	119(94.44)	
ดัชนีมวลกาย BMI (kg/m^2)				
< 18.6	5(1.98)	3(2.38)	2(1.59)	0.027
18.6-22.9	29(11.50)	20(15.87)	9(7.14)	
≥ 23.0	218(85.51)	103(81.75)	115(91.27)	
Mean ± SD	25.46±2.27	25.36±2.43	25.57±2.27	0.453
ระยะเวลาเป็นเบาหวาน				0.293
<10 ปี	162(64.29)	77(61.11)	85(67.49)	
≥10 ปี	90(35.71)	49(38.89)	41(32.54)	
Mean ± SD	7.44± 4.30	7.56±3.85	7.33±4.73	0.661

ข้อมูล	All subject (n = 252) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา DEN (n = 126) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา ZOL (n = 126) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
ค่า Blood pressure				
SBP (mmHg), Mean±SD	133.38±16.30	135.18±16.79	131.57±15.71	0.081
DBP (mmHg), Mean±SD	68.72±12.50	69.71±12.85	67.73±12.06	0.211
HbA1C (%)				0.046
< 7.0	74(28.80)	36(28.57)	38(30.16)	
7.0-7.9	44(17.10)	22(17.46)	22(17.46)	
8.0-8.9	30(11.60)	14(11.11)	16(12.70)	
≥ 9.0	109(42.40)	59(46.83)	50(39.68)	
Mean ± SD	7.23 ± 1.47	7.34 ± 1.38	7.12 ± 1.56	0.253
สูบบุหรี่	4(1.59)	2(1.59)	2(1.59)	1.000
การดื่มแอลกอฮอล์	8(3.17)	5(3.97)	3(2.38)	0.472
Calcium (mg/dL)	9.05 ±0.73	9.05±0.75	9.04±0.070	0.917
Vitamin D (ng/mL)	32.08±12.18	31.69±11.19	32.40±12.95	0.708
PTH (ng/mL)	80.90±117.06	95.42±158.61	66.39±42.76	0.33
Creatinine (mg/dL)				
Mean ± SD	0.90±0.86	1.09±1.18	0.71±0.18	0.006
eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
Mean ± SD	78.10±21.77	71.48±24.52	84.73±16.07	0.0001
Previous fracture	65(25.79)	40(31.74)	25(19.84)	0.031
Hypertension	138(54.76)	74(58.73)	64(50.79)	0.165
Rheumatoid arthritis	36(14.29)	13(10.32)	23(18.26)	0.054
Chronic kidney disease	21(8.33)	19(15.08)	2(1.59)	0.0003
Glucocorticoid use (≥ 5 mg/d for ≥ 3 months)	34(13.49)	10(7.94)	24(19.05)	0.006
ยาลดน้ำตาลในเลือด				
Metformin	134(53.17)	72(57.14)	62(49.20)	0.193
Sulfonylurea	102(40.48)	46(36.51)	56(44.44)	0.176
TZD	9(3.57)	3(2.38)	6(4.76)	0.050
DDP4 inhibitors	27(10.71)	9(7.14)	18(14.29)	0.050
Insulin	13(5.16)	2(1.58)	11(8.73)	0.033
GLP1 RA	1(0.40)	1(0.79)	0(0)	1.000
SGLT2 inhibitor	28(11.11)	11(8.73)	17(13.49)	0.175

DEN = denosumab, ZOL = zoledronic acid, BMI = body mass index, BMD = bone mineral density, PTH = parathyroid hormone.; TZD, Thiazolidinedione; DDP4 inhibitors, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; GLP1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

3.2 อุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักใหม่

จากการศึกษา พบว่า กลุ่มยาดีโนซูแมบมีกระดูกหักใหม่ จำนวน 18 ราย แบ่งเป็นกระดูกสันหลังหัก 7 ราย (ร้อยละ 5.56) ไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก 11 ราย (ร้อยละ 8.73) กระดูกสะโพกหัก 2 ราย (ร้อยละ 1.59) กระดูกหักอื่นๆ 3 ราย (ร้อยละ 2.38) และในกลุ่มโซลิโดรนิก แอซิด พบว่ามีกระดูกหักใหม่ จำนวน 11 ราย แบ่งเป็นกระดูกสันหลังหัก 6 ราย (ร้อยละ 4.76) ไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก 5 ราย (ร้อยละ 3.97) กระดูกสะโพกหัก 2 ราย (ร้อยละ 1.59) กระดูกหักอื่นๆ 1 ราย (ร้อยละ 0.79) ที่เกิดกระดูกหักใหม่จากโรคกระดูกพรุนภายในระยะเวลา ติดตามผล

เมื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนความเสี่ยง (Hazard Ratio: HR) ระหว่างกลุ่มยาดีโนซูแมบ กับยาโซลิโดรนิก แอซิด พบว่าแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติของของการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ HR 0.86 (95% CI 0.30–2.48) P-value 0.782, กระดูกหักใหม่ที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง HR 0.50 (95% CI 0.18–1.42) P-value 0.19, กระดูกสะโพกหัก HR 1.00 (95% CI 0.14–7.02) P-value 1.00 ส่วนคอกระดูกสะโพก HR 0.2 (95% CI 0.02–1.69) P-value 0.14 และกระดูกอื่นๆหัก 0.33 (95% CI 0.03–3.18) P-value 0.34 จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Cox Proportional Hazards Model เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างยาทั้งสองกับการเกิดกระดูกหักใหม่ โดยทำการปรับประสิทธิผล (adjusted) ตัวแปรที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ อายุ โรคไตเรื้อรัง และประวัติการเกิดกระดูกหักมาก่อน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการป้องกันการเกิดกระดูกหักใหม่ระหว่างกลุ่มยาดีโนซูแมบและยาโซลิโดรนิก แอซิด โดยมีค่า Adjusted Hazard Ratio (aHR) กระดูกสันหลังหัก เท่ากับ 1.41 (95% CI: 0.58-3.44, P-value 0.45) และไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก เท่ากับ 2.50 (95% CI:0.67-9.33,P-value 0.17) แม้ว่ากลุ่มที่ได้รับยาดีโนซูแมบจะมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักเริ่มต้นสูงกว่าแต่เมื่อควบคุมตัวแปรเหล่านี้แล้วประสิทธิภาพของยาทั้งสองในการลดอุบัติการณ์กระดูกหักยังคงเทียบเท่ากันตลอดระยะเวลาที่ติดตามผล ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตารางเปรียบเทียบการเกิดกระดูกหักใหม่ (Clinical fracture) หลังได้รับ ยาดีโนซูแมบ (DEN) (n = 126) และกลุ่มที่ได้รับยาโซลิโดรนิก แอซิด (ZOL) (n = 126)

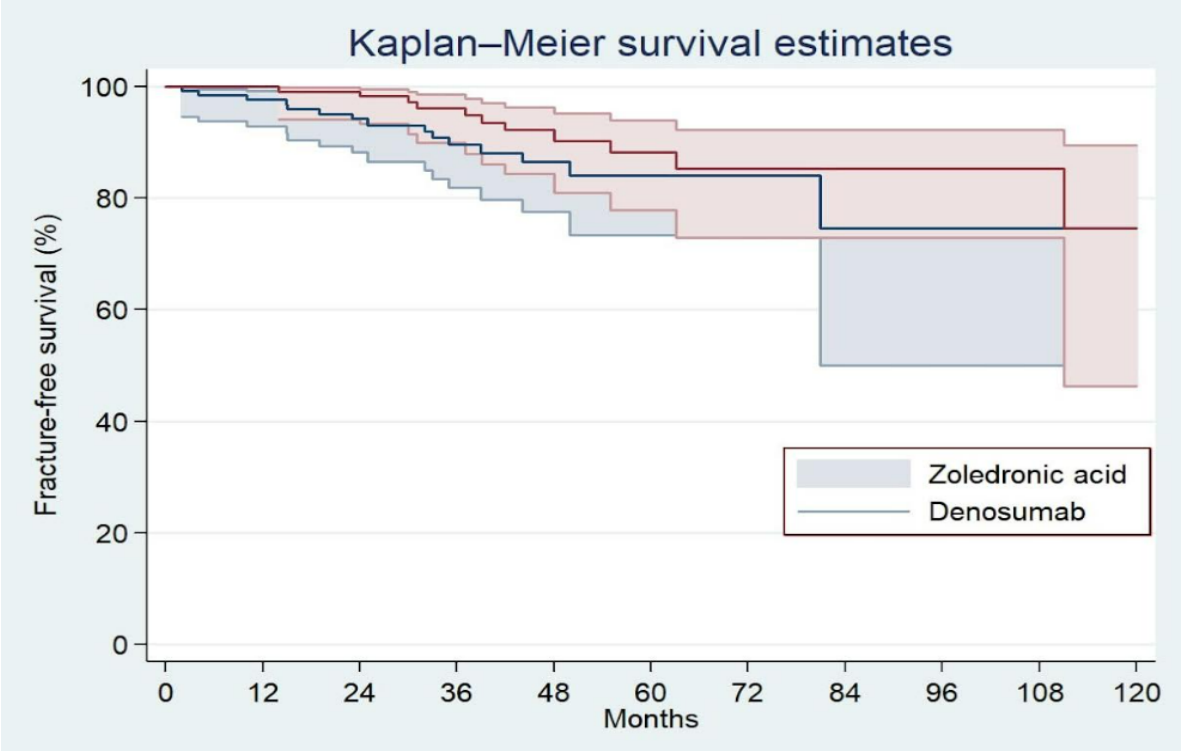
ตัวแปร Outcome	กลุ่มที่ได้รับยา DEN (n) (%)	กลุ่มที่ได้รับยา ZOL (n) (%)	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	P-value	Adjusted Hazard Ratio (aHR) (95% CI)	P-value
Vertebral fracture	7 (5.56)	6 (4.76)	0.86 (0.30–2.48)	0.782	1.41(0.58-3.44)	0.453
Non-vertebral fracture	11 (8.73)	5 (3.97)	0.50 (0.18–1.42)	0.190	2.50(0.67-9.33)	0.170
Hip fracture	2 (1.59)	2 (1.59)	1.00 (0.14–7.02)	1.000	0.80(0.04-15.80)	0.881
Neck of femur fracture	5 (3.97)	1 (0.79)	0.20 (0.02–1.69)	0.143	5.65(0.50-64.15)	0.162
Other fracture endpoints	3 (2.38)	1 (0.79)	0.33 (0.03–3.18)	0.340	1.51(0.13-17.69)	0.744
Femoral fracture	1 (0.79)	1 (0.79)	1.00 (0.06–15.90)	1.000	2.10(0.04-114.19)	0.715

Hazard Ratio (HR) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using Cox proportional hazards model. Zoledronic acid was used as the reference group. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

3.3 อัตราการรอดจากการเกิดกระดูกหัก

จากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี Kaplan–Meier เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างกลุ่มยาดีโนซูแมบ และโซลิโดรนิก แอซิด ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักตลอดระยะเวลาติดตามผล 120 เดือน พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามเท่ากับ 73.51 เดือน (IQR: 51.99–120.00) โดยมีระยะเวลาการติดตามรวมทั้งสิ้น 97.34 person-years แบ่งเป็น 56.17 person-years ในกลุ่มโซลิ

โดรนิก แอซิด และ 41.17 person-years ในกลุ่มยาดีโนซูแมบ ซึ่งใช้เป็นฐานในการประเมินอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก โดยในระยะเริ่มต้น (12 เดือนแรก) กลุ่มที่ได้รับยาดีโนซูแมบ (จำนวน 126 ราย) มีประสิทธิภาพในการป้องกันได้สมบูรณ์โดยไม่พบอุบัติการณ์กระดูกหักเลย (Survivor function = 1.0000) ขณะที่ยากลุ่ม โซลิโดรนิก แอซิด (จำนวน 126 ราย) พบผู้ป่วยกระดูกหักจำนวน 3 ราย ส่งผลให้อัตราการรอดอยู่ที่ร้อยละ 97.62 (95% CI: 0.9280–0.9923) ระยะกลาง (36 - 60 เดือน) เมื่อติดตามผลถึงปีที่ 3 (เดือนที่ 36) พบว่ากลุ่มยาดีโนซูแมบ ยังคงรักษาอัตราการรอดได้สูงถึงร้อยละ 96.12 ในขณะที่กลุ่ม โซลิโดรนิก แอซิด ลดลงเหลือร้อยละ 89.65 และเมื่อถึงปีที่ 5 (เดือนที่ 60) กลุ่มยาดีโนซูแมบ ยังคงมีอัตรา Fracture-free survival ที่เหนือกว่าที่ร้อยละ 88.26 (95% CI: 0.7793–0.9394) เทียบกับกลุ่มโซลิโดรนิก แอซิด ซึ่งอยู่ที่ร้อยละ 84.02 (95% CI: 0.7333–0.9068), ระยะยาว (หลัง 60 เดือน) มีอัตราการรอดพ้นในเดือนที่ 120 จะมีค่าใกล้เคียงกันโดยยากลุ่มดีโนซูแมบและกลุ่มโซลิโดรนิก แอซิด ลดลงมาอยู่ที่ร้อยละ 74.6 และ 74.7 ตามลำดับ และพบว่าช่วงความเชื่อมั่น (95% CI) ของทั้งสองกลุ่มกว้างมากขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยเหลืออยู่จากการติดตามระยะยาวลดลง ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 กราฟแสดงอัตราการรอดจากการเกิดกระดูกหัก (Kaplan–Meier survival estimates) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยา denosumab (เส้นสีแดง) และ zoledronic acid (เส้นสีน้ำเงิน) ตลอดระยะเวลา 120 เดือน

3.4 การเปรียบเทียบความหนาแน่นของมวลกระดูก

ค่าเฉลี่ยความหนาแน่นมวลกระดูก (Bone mineral density; BMD) แรกเริ่มก่อนรักษาของกลุ่มยาดีโนซูแมบ กระดูกสันหลังส่วนเอว (Lumbar) อยู่ที่ -2.11±1.42 สะโพก (Total hip) -1.69±1.18 และส่วนคอกระดูกสะโพก (Neck of femur) -2.08±1.02 ในขณะที่ค่าเฉลี่ยความหนาแน่นมวลกระดูกของกลุ่มยาโซลิโดรนิก แอซิด กระดูกสันหลังส่วนเอว (Lumbar) อยู่ที่ -2.14±1.16, สะโพก (Total hip) -1.49±0.93 และส่วนคอกระดูกสะโพก (Neck of femur) -1.73±0.96 ซึ่งเปรียบเทียบความหนาแน่นมวลกระดูกของยาทั้งสองกลุ่มพบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับค่า Trabecular Bone Score (TBS) เฉลี่ยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม (1.31±0.01 เทียบกับ 1.31±0.012 นก./มล.)

เมื่อเปรียบเทียบความหนาแน่นมวลกระดูก BMD (T-score) ที่ตั้งต้นและการเปลี่ยนแปลง BMD (T-score) หลังได้รับยากลุ่มยาดีโนซูแมบ กระดูกสันหลังส่วนเอว (Lumbar) อยู่ที่ 1.68±1.02 (เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.38) สะโพก (Total hip) -1.50±1.18 (เพิ่มขึ้นร้อยละ 11.24) และส่วนคอกระดูกสะโพก (Neck of femur) -1.81±0.92 (เพิ่มขึ้นร้อยละ 12.98) ขณะที่กลุ่ม โซลิโดรนิก แอซิด ค่าเฉลี่ยความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) กระดูกสันหลังส่วนเอว (Lumbar) อยู่ที่ -1.80±1.16 (เพิ่มขึ้น 15.89%), สะโพก (Total hip) -1.29±1.09 (เพิ่มขึ้นร้อยละ 13.42) และส่วนคอกระดูกสะโพก (Neck of femur) -1.70±1.24 (เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.73)

เมื่อเปรียบเทียบยาทั้งสองกลุ่มในความสามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกของยาดีโนซูแมบ เทียบกับกลุ่มยาโซลิโดรนิก แอซิด พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกระดูกสันหลังส่วนเอว ร้อยละ 20.38 กับ 15.89; P-value 0.656 สะโพกรวม ร้อยละ 11.24 กับ 13.42; P-value 0.398 และคอกระดูกสะโพก ร้อยละ 12.98 กับ 1.73; P-value 0.684 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบ BMD (T-score), Trabecular bone score, Fracture, Adverse events ในช่วงก่อนเก็บข้อมูลและหลังเก็บข้อมูล ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาดีโนซูแมบ (DEN) และกลุ่มที่ได้รับยาโซลิโดรนิก แอซิด (ZOL)

ตัวแปร	กลุ่มที่ได้รับยา DEN (n = 126)	กลุ่มที่ได้รับยา ZOL (n = 126)	P-value
BMD (T-score) (Baseline) (ก่อนได้รับยา)			
Spine	-2.11±1.42	-2.14±1.16	0.875
Total Hip	-1.69±1.18	-1.49±0.93	0.149
Femoral neck	-2.08±1.02	-1.73±0.96	0.010
BMD(T-score) (Follow) (หลังได้รับยา)			
Spine	-1.68±1.02 (เพิ่มขึ้น 20.38%)	-1.80±1.16 (เพิ่มขึ้น 15.89%)	0.656
Total Hip	-1.50±1.18 (เพิ่มขึ้น 11.24%)	-1.29±1.09 (เพิ่มขึ้น 13.42%)	0.398
Femoral neck	-1.81±0.92 (เพิ่มขึ้น 12.98%)	-1.70±1.24 (เพิ่มขึ้น 1.73%)	0.684
Trabecular bone score			0.642
L-1	1.32±0.07	1.30±0.08	
L-2	1.31±0.02	1.31±0.03	
L-3	1.32±0.03	1.31±0.04	
L-4	1.31±0.01	1.33±0.03	
Adverse events	2(1.59)	4(3.17)	0.630

BMD = bone mineral density, Statistical used: *Independent t-test, Statistic significance P-value <0.05

3.5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

จากการติดตามความปลอดภัยการใช้ยาทั้งสองกลุ่ม พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งหมด 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.38 โดยในกลุ่มยาดีโนซูแมบพบผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.59) ซึ่งรายงานว่ามีผื่นแดงชั่วคราวบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา ในขณะที่กลุ่มยาโซลิโดรนิก แอซิด พบผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 4 ราย(ร้อยละ 3.17) โดยทั้งหมดมีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ในระยะเฉียบพลัน (acute-phase flu-like symptoms) ภายหลังได้รับการหยดยาทางหลอดเลือดดำ เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบทางสถิติพบว่าอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างยาทั้งสอง

ชนิดแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.630) นอกจากนี้ตลอดระยะเวลาการติดตามผลการศึกษาไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ภาวะกระดูกขากรรไกรตาย (Osteonecrosis of the jaw) หรือการหักของกระดูกต้นขาที่ผิดปกติ (Atypical femur fracture) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

4. อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ ดีโนซูแมบ ขนาด 60 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 6 เดือนและโซลิโดรนิก แอซิดขนาด 5 มก. ให้ทางหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้ง ในการลดการเกิดกระดูกหักใหม่ทั้งกระดูกสันหลังและไม่ใช่กระดูกสันหลัง การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกและความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าลักษณะประชากรในการศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างมีอายุค่อนข้างมาก ส่วนใหญ่อยู่ในภาวะน้ำหนักเกินและมีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดสะสมไม่ดี โดยโรคร่วมที่พบมากที่สุดคือโรคความดันโลหิตสูง ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในด้านอายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต และระดับน้ำตาลในเลือดสะสมมีความใกล้เคียงกับการศึกษาของ Taewook Kang และคณะ[12] ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับดีโนซูแมบมีอายุเฉลี่ยสูงกว่า มีความชุกของโรคไตเรื้อรัง และมีประวัติกระดูกหักมาก่อนสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับโซลิโดรนิก แอซิด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rouach Vanessa และคณะ[13] ผลดังกล่าวสะท้อนถึงการเลือกใช้ยาในเวชปฏิบัติจริง โดยแพทย์มักเลือกใช้ดีโนซูแมบในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักหรือมีข้อจำกัดด้านการทำงานของไต เนื่องจากยาโซลิโดรนิก แอซิดนั้นมีข้อควรระวังในผู้ป่วยไตเสื่อม ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติปัจจุบันที่แนะนำดีโนซูแมบเป็นทางเลือกสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Rouach Vanessa และคณะ[13] ซึ่งเปรียบเทียบดีโนซูแมบและโซลิโดรนิก แอซิดในผู้ป่วยเบาหวานและพบว่าอุบัติการณ์และความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักใกล้เคียงกัน โดยการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดกระดูกหักใหม่ทั้งกระดูกสันหลังและไม่ใช่กระดูกสันหลัง แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักใหม่ในกลุ่มดีโนซูแมบจะมากกว่ากลุ่มโซลิโดรนิก แอซิด (18 ราย เทียบกับ 11 ราย) แต่เมื่อวิเคราะห์ค่า Hazard Ratio(HR) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทุกตำแหน่งกระดูก ทั้งนี้เมื่อพิจารณาร่วมกับข้อมูลพื้นฐานพบว่ากลุ่มดีโนซูแมบมีความเสี่ยงเริ่มต้นสูงกว่า ได้แก่ อายุเฉลี่ยสูงกว่า มีประวัติกระดูกหักมาก่อนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 31.74 เทียบกับ 19.84) และมีความชุกของโรคไตเรื้อรังสูงกว่าอย่างชัดเจน ดังนั้นผลลัพธ์ HR ที่ไม่แตกต่างกันอาจสะท้อนว่าดีโนซูแมบมีประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกหักได้ทัดเทียมกับโซลิโดรนิก แอซิด แม้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงพื้นฐานสูงกว่า

นอกจากนี้กราฟ Kaplan–Meier ในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าดีโนซูแมบมีแนวโน้มลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักได้ดีกว่าโซลิโดรนิก แอซิดในช่วง 5 ปีแรก โดยไม่พบการเกิดกระดูกหักในช่วง 12 เดือนแรกในกลุ่มดีโนซูแมบ (fracture-free survival ร้อยละ 100) ซึ่งอาจสะท้อนถึงฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกที่รวดเร็วและต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามเมื่อระยะติดตามผลยาวนานถึง 10 ปี (120 เดือน) อัตราการรอดจากการเกิดกระดูกหักของทั้งสองกลุ่มกลับใกล้เคียงกันที่ประมาณร้อยละ 74 ซึ่งบ่งชี้ว่าประสิทธิภาพของยาทั้งสองในระยะยาวไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งนี้ควรตีความผลลัพธ์ระยะยาวด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากจำนวนตัวอย่างในช่วงท้ายของการศึกษาลดลงเหลือเพียง 3–6 ราย ส่งผลให้ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error) สูงขึ้นและอาจมีความไม่แน่นอนของค่าประมาณ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลลัพธ์ในระยะยาว โดยเฉพาะช่วงเวลามากกว่า 7 ปี

สำหรับค่าเฉลี่ยความหนาแน่นของมวลกระดูกก่อนการรักษา พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มดีโนซูแมบและโซลิโดรนิก แอซิด โดยค่าเฉลี่ยความหนาแน่นมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังอยู่ที่ -2.11 และ -2.14 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าต่ำกว่าการศึกษาของ Kellen C และคณะ[14] ที่รายงานค่าความหนาแน่นมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังเท่ากับ -2.01 และ -1.70

ตามลำดับ ความแตกต่างดังกล่าวอาจอธิบายได้จากหลายปัจจัยที่มีผลต่อค่าความหนาแน่นมวลกระดูกโดยประชากรในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มีระดับ HbA1c สูง (HbA1c ≥ 9.0) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lee J และคณะ[15] ที่พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักในผู้ป่วยเบาหวาน นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสะสม(HbA1c) มากกว่า 8 มีค่าความหนาแน่นมวลกระดูกต่ำกว่ากลุ่มที่มี HbA1c น้อยกว่า 8 ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับกลไกที่ภาวะน้ำตาลสูงทำให้ advanced glycation end-products (AGEs) ยับยั้งการสะสมของแร่ธาตุ (mineralization) ภายในเส้นใยคอลลาเจน[16] ยังเพิ่มการแสดงออกของ Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand(RANKL) เสริมการสลายกระดูกและเร่งการสูญเสียมวลกระดูก[17] อีกทั้งยังมีผลของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดและอินซูลินมีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก โดยจากการศึกษา Schwartz AV และคณะ[18] พบว่าความเสี่ยงของกระดูกพรุนและกระดูกหักลดลงหลังหยุดยา thiazolidinedione ขณะที่ insulin อาจเพิ่มความเสี่ยงกระดูกหักผ่านภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ทั้งนี้ในการศึกษานี้พบการใช้ insulin และ thiazolidinedione ร้อยละ 5.16 และ 3.57 ตามลำดับ

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มักมีคุณภาพกระดูก (bone quality) ลดลงแม้ว่าค่าความหนาแน่นมวลกระดูกจะอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูง ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาพบว่าทั้งดีโนซูแมบและโซลิโดรนิก แอซิดสามารถเพิ่มค่ามวลกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญในทุกตำแหน่งที่วัด ได้แก่ กระดูกสันหลังส่วนเอว สะโพกรวม และคอกระดูกต้นขา โดยดีโนซูแมบเพิ่มมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังร้อยละ 20.38 ขณะที่โซลิโดรนิก แอซิดเพิ่มร้อยละ 15.89 ซึ่งมีแนวโน้มสอดคล้องกับการศึกษา Bone HG และคณะ[19] ที่รายงานว่าดีโนซูแมบเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกกระดูกสันหลังร้อยละ 9.2 ที่ 3 ปี และการศึกษา Black DM และคณะ[20] ที่รายงานว่าโซลิโดรนิก แอซิดเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกกระดูกสันหลังร้อยละ 6.7 ที่ 3 ปี แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้งสองแตกต่างกัน แต่ทั้งคู่เพิ่ม BMD ได้ผ่านการลดการสลายกระดูกจากการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์(osteoclast) โดยดีโนซูแมบอาจเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกได้มากกว่าเนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูก (antiresorptive effect) ที่เด่นกว่า[21] นอกจากนี้โซลิโดรนิก แอซิดจำเป็นต้องจับกับแร่ธาตุในกระดูก (bone minerals) จึงออกฤทธิ์ยับยั้งออสติโอคลาสต์ ขณะที่ดีโนซูแมบเป็นแอนติบอดีที่จับกับ RANKL ในระบบไหลเวียนโลหิต ทำให้ยับยั้งการทำงานและการอยู่รอดของออสติโอคลาสต์และสามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมทั้งกระดูกส่วนชั้นใน (intracortical) และกระดูกแบบร่างแห (trabecular) ในขณะที่โซลิโดรนิก แอซิดมีความสามารถในการจับกับไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) สูง และเมื่อถูกนำเข้าสู่โครงสร้างกระดูกอาจทำให้การกระจายตัวของยาไม่สม่ำเสมอในบางบริเวณ โดยเฉพาะส่วนลึกของกระดูก[22] แม้การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกระหว่างกลุ่มดีโนซูแมบและโซลิโดรนิก แอซิด แต่ควรพิจารณาว่าประชากรกลุ่มดีโนซูแมบมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักสูงกว่า ได้แก่ อายุเฉลี่ยมากกว่า (74.87 ปี เทียบกับ 71.78 ปี)[23] และมีความชุกของโรคไตเรื้อรังสูงกว่าอย่างชัดเจน (ร้อยละ 15.08 เทียบกับ 1.59)[24] การที่กลุ่มดีโนซูแมบยังคงมีค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกใกล้เคียงกับกลุ่มโซลิโดรนิก แอซิด อาจสะท้อนถึงประโยชน์ของดีโนซูแมบในการเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือมีข้อจำกัดด้านการทำงานของไต ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นมาระยะยาวและภาวะแทรกซ้อนทางไต

ด้านความปลอดภัยพบว่ายาทั้งสองมีความปลอดภัยสูงและไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง โดยกลุ่มที่ได้รับยาโซลิโดรนิก แอซิดพบอุบัติการณ์ของอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptoms) มากกว่ายาดีโนซูแมบ ซึ่งเป็นอาการไม่รุนแรงและพบได้บ่อยในการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ส่วนยาดีโนซูแมบพบเพียงผื่นแดงชั่วคราวบริเวณที่ฉีด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sheedy KC และคณะ[14] นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่พบภาวะกระดูกขากรรไกรตาย (osteonecrosis of the jaw) และกระดูกต้นขาหักผิดปกติ (atypical femur fracture)

จากแนวทางเวชปฏิบัติสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา American Diabetes Association (ADA 2025)[25] ได้แนะนำแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยเบาหวาน โดยระบุว่ายากลุ่ม bisphosphonate ยากลุ่ม selective estrogen receptor modulators ยาดีโนซูแมบ ยา teriparatide และยา romosozumab โดยทั่วไปมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ขณะที่คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนโดยมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 แนะนำให้ใช้ bisphosphonate เป็นยาหลักในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักและใช้ดีโนซูแมบเป็นยาทางเลือกในการรักษา[26] ซึ่งผลการศึกษานี้สนับสนุนว่ายาดีโนซูแมบและโซลิโดรนิก แอซิดมีประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหักใหม่ทั้งกระดูกสันหลังหักและไม่ใช่กระดูกสันหลังหักได้ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้มีข้อจำกัดด้านความครบถ้วนของข้อมูล เช่น จำนวนประชากรที่จำกัด การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการไม่ครบถ้วน การบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนอาจไม่สมบูรณ์ รวมถึงความแปรปรวนของการรักษาตามดุลยพินิจของแพทย์และบริบทของผู้ป่วย อีกทั้งยาทั้งสองชนิดจัดอยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติและมีราคาสูงจึงอาจเข้าถึงได้เฉพาะผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้น ดังนั้นการศึกษาในอนาคตควรเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนและเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์

5. สรุปผลการศึกษา

ยาดีโนซูแมบและยาโซลิโดรนิก แอซิด มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในการลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักใหม่ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อีกทั้งยาทั้งสองชนิดสามารถเพิ่มค่าความหนาแน่นมวลกระดูกได้ในทุกตำแหน่งที่ทำการวัดไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ในด้านความปลอดภัยพบว่าอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
2. Aung M, Amin S, Gulraiz A, Gandhi FR, Pena Escobar JA, Malik BH. The future of metformin in the prevention of diabetes-related osteoporosis. Cureus. 2020;12(9):e10412.
3. ฉวีวรรณ ศรีดาวเรือง, จิราพร วรวงศ์. ความสัมพันธ์ระหว่างความรอบรู้ด้านสุขภาพกับพฤติกรรมสุขภาพตามหลัก 3อ. 2ส. ของผู้สูงอายุที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2. วารสารศูนย์อนามัยที่ 9 : วารสารส่งเสริมสุขภาพและอนามัยสิ่งแวดล้อม. 2022;16(2):454-68.
4. Si Y, Wang C, Guo Y, Yin H, Ma Y. Prevalence of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Chinese mainland: A protocol of systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(16):e19762.
5. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EH. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk. Curr Osteoporos Rep. 2015;13(2):106-15.
6. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1595-622.
7. Ferrari S, Eastell R, Napoli N, Schwartz A, Hofbauer LC, Chines A, et al. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. Bone. 2020;134:115268.
8. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356(18):1809-22.

9. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. Int J Clin Pract. 2012;66(12):1139-46.
10. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65.
11. Charatcharoenwitthaya N, Jaisamrarn U, Songpatanasilp T, Kuptniratsaikul V, Unnanuntana A, Sritara C, et al. Summary of the Thai osteoporosis foundation (TOPF) clinical practice guideline on the diagnosis and management of osteoporosis 2021. Osteoporos Sarcopenia. 2023;9(2):45-52.
12. Kang T, Park SY, Lee SH, Park JH, Suh SW. Comparison of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis: Bone Mineral Density (BMD) and Trabecular Bone Score (TBS). J Korean Med Sci. 2022;37(13):e68.
13. Rouach V, Gortler H. Zoledronic acid and denosumab are associated with similar fracture incidence and mortality in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1590472.
14. Sheedy KC, Camara MI, Camacho PM. Comparison of the efficacy, adverse effects, and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis. Endocr Pract. 2015;21(3):275-9.
15. Lee J, Han K, Park SH. Associations of variability in body weight and glucose levels with the risk of hip fracture in people with diabetes. Metabolism. 2022;129:155135.
16. Zhou J, Zhu Y, Ai D, Zhou M, Li H, Li G, et al. Advanced glycation end products impair bone marrow mesenchymal stem cells osteogenesis in periodontitis with diabetes via FTO-mediated N(6) - methyladenosine modification of sclerostin. J Transl Med. 2023;21(1):781.
17. Ponyrko A, Bumeister V, Korenkov O, Dmytruk S, Kiptenko L, Ryabenko T, et al. Structural and functional changes in osteogenic cells and biomarkers of bone remodeling in chronic hyperglycemia. East Ukrainian Medical Journal. 2023;11(4):398-407.
18. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4059-66.
19. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7):513-23.
20. Black DM, Reid IR. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012;27(2):243-54.
21. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int. 2008;19(6):733-59.
22. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone. 2011;48(4):677-92.
23. Khosla S, Farr JN, Kirkland JL. Inhibiting cellular senescence: a new therapeutic paradigm for

age-related osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Apr 1;103(4):1282-1290.

24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017;7(1):1-59.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4.Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(1 Suppl 1):S59-s85.
26. Songpatanasilp T, Sritara C, Kittisomprayoonkul W, Chaiumnuay S, Nimitphong H, Charatcharoenwitthaya N, et al. Thai Osteoporosis Foundation (TOPF) position statements on management of osteoporosis. Osteoporos Sarcopenia. 2016;2(4):191-207.