

คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน

มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564

บทนำ

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป ถือเป็นภัยเงียบ เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ จนกระทั่งเกิดอุบัติเหตุและมีกระดูกหักเกิดขึ้น ภายหลังจากการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งสำคัญ ได้แก่ กระดูกสะโพกหัก และกระดูกสันหลังหัก ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น เกิดความพิการ และมีความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันลดลง ส่งผลกระทบต่อครอบครัวและสังคม รวมถึงเศรษฐกิจของประเทศอย่างมาก การเกิดกระดูกสะโพกหักเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความพิการในผู้สูงอายุและสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก¹

นิยามและคำจำกัดความ

ในปี พ.ศ. 2543 National Institute of Health ประเทศสหรัฐอเมริกา² ได้ให้นิยามโรคกระดูกพรุน ดังนี้ “โรคของกระดูกที่มีความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) ลดลง ส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อกระดูกหักเพิ่มขึ้น” ความแข็งแรงของกระดูกในนิยามนี้ประกอบด้วย 2 ส่วนหลักคือ ความหนาแน่นของกระดูก (bone density) และคุณภาพของกระดูก (bone quality)

ระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

ระบาดวิทยาทั่วโลก

ข้อมูลจาก Technical report ขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2550 รายงานจำนวนผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทั่วโลกประมาณ 200 ล้านคน³ โดยประมาณ 3 ใน 4 เป็นผู้หญิง⁴ พบอุบัติการณ์ของกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมากกว่า 8.9 ล้านคน/ปี หรือเฉลี่ยทุก 3 วินาทีจะมีผู้ป่วยที่มีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้น 1 คน⁵

ข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2547 ในประชากรอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป พบผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนประมาณ 10 ล้านคน และกระดูกบาง (osteopenia) 34 ล้านคน และมีผู้ป่วยกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน 1.5 ล้านคน/ปี⁶ ข้อมูลจากสหราชอาณาจักรในประชากรอายุมากกว่า 50 ปี มีโอกาสเป็นโรคกระดูกพรุน 2 ใน 5 สำหรับผู้หญิง และ 1 ใน 5 สำหรับผู้ชาย⁷ มีการพยากรณ์ว่าจำนวนผู้ป่วยกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนทั่วโลกในปี พ.ศ. 2583 จะเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2553 ประมาณสองเท่า⁸

ตำแหน่งของกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนที่พบบ่อย ได้แก่ กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกแขนส่วนปลาย โดยกระดูกสะโพกหักเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นปัญหาใหญ่ทางสาธารณสุข มีการคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2568 จะมีผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนทั่วโลกประมาณ 3.94 ล้านคน⁹

ส่วนใหญ่เกิดจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง เช่น การหกล้ม¹⁰ สำหรับทวีปยุโรปพบอัตราการเกิดกระดูกสันหลังหัก 7.1 ครั้ง/ประชากร 10,000 คน/ปี และกระดูกปลายแขนหัก 39.7 ครั้ง/ประชากร 10,000 คน/ปี¹¹

ระบาดวิทยาในภูมิภาคเอเชีย

มีการศึกษาความชุกของโรคกระดูกพรุนในประเทศจีนหลายการศึกษา ซึ่งรายงานความชุกแตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ กระบวนการตรวจวินิจฉัย ตำแหน่งที่ตรวจ อายุของกลุ่มอาสาสมัคร เป็นต้น โดยรวมพบว่าในจีนแผ่นดินใหญ่ ความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้ชายอยู่ระหว่างร้อยละ 2.2-55.5 และผู้หญิงอยู่ระหว่างร้อยละ 9.1-63.3 ส่องกพบความชุกในผู้ชายร้อยละ 6-7 และผู้หญิงร้อยละ 16-37 และได้ค้นพบความชุกในผู้ชายร้อยละ 1.6-21.2 และผู้หญิงร้อยละ 7.6-41.3¹²

ประเทศอินเดียซึ่งมีประชากรอายุเกิน 50 ปี ประมาณ 230 ล้านคน พบประชากรประมาณ 46 ล้านคน (ร้อยละ 20) เป็นโรคกระดูกพรุน¹³ อย่างไรก็ตามมีสมมติฐานว่าตัวเลขนี้อาจสูงกว่าความเป็นจริงเนื่องจากเป็นตัวเลขที่คำนวณโดยการใช้ค่าอ้างอิงความหนาแน่นของกระดูกจากประเทศทางตะวันตก ในขณะที่ค่าความหนาแน่นของกระดูกในคนอินเดียมีค่าต่ำกว่าคนผิวขาวร้อยละ 5-15 ในทุกตำแหน่ง¹⁴

ประเทศญี่ปุ่น ซึ่งมีประชากรอายุมากกว่า 65 ปี สูงถึงร้อยละ 28¹⁵ พบผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในปี พ.ศ. 2555 ประมาณ 15 ล้านคน¹⁶

ระบาดวิทยาในประเทศไทย

การศึกษาความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงอายุระหว่าง 40-80 ปี ในปี พ.ศ. 2544 พบความชุกของโรคกระดูกพรุนจากการวัดค่าความหนาแน่นของกระดูกที่ตำแหน่งคอกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังร้อยละ 13.6 และ 19.8 ตามลำดับ¹⁷ การศึกษาในผู้ชาย ในปี พ.ศ. 2549 พบความชุกของโรคกระดูกพรุนร้อยละ 12.6, 4.6 และ 3.9 เมื่อพิจารณาจากค่าความหนาแน่นของกระดูกที่ตำแหน่งคอกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และทั้งสองตำแหน่งตามลำดับ¹⁸ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคกระดูกพรุนเมื่อเทียบกับคนที่ไม่เป็นโรค ผู้หญิงที่เป็นโรคกระดูกพรุน มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคประมาณ 5 เท่า และผู้ชายที่เป็นโรคกระดูกพรุนมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคประมาณ 6 เท่า¹⁹ โดยอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักในผู้หญิงสูงกว่าผู้ชาย และอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น ในประชากรอายุมากกว่า 50 ปี พบอุบัติการณ์กระดูกสะโพกหัก 289 ครั้ง/ประชากร 100,000 คน/ปีในผู้หญิง และ 114 ครั้ง/ประชากร 100,000 คน/ปีในผู้ชาย และอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 1,011 ครั้ง/ประชากร 100,000 คน/ปีในผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป²⁰

ภาวะแทรกซ้อนและผลกระทบของโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนไม่มีอาการผิดปกติ แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น กระดูกหักเกิดได้ 2 กรณีดังนี้

1. กระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง (fragility fracture) เช่น กระดูกสะโพกหัก จากการหกล้มในท่า ยืน หรือตกจากที่สูงในระดับที่ใกล้เคียงกับการหกล้มจากท่ายืน เป็นต้น
2. กระดูกหักโดยไม่มีแรงกระทำจากภายนอก เช่น กระดูกสันหลังหักจากการก้มตัว หรือการยกของหนัก เป็นต้น

ซึ่งกระดูกหักดังกล่าวเรียกโดยรวมว่ากระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน หรือ osteoporotic fracture ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหลักที่เกิดจากการที่กระดูกสูญเสียความแข็งแรงไป กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ก่อให้เกิดภาวะและผลกระทบตามมาหลายอย่าง ซึ่งมีรายละเอียดที่แตกต่างกันขึ้นกับตำแหน่งของกระดูกที่หัก

กระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน

กระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุนส่วนใหญ่เกิดจากการทำงานตามปกติหรือกิจวัตรประจำวัน โดยไม่มีประวัติได้รับอุบัติเหตุมาก่อน ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย ซึ่งอาจมากถึงร้อยละ 60 ไม่มีอาการผิดปกติ หรืออาจมีอาการปวดหลังเล็กน้อยเท่านั้น มีเพียงส่วนน้อยของผู้ป่วยที่มีอาการปวดมากจนต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน มีอัตราการเจ็บป่วย²¹ และเสียชีวิตเพิ่มขึ้น²² อาการผิดปกติในผู้ป่วยป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ ปวดหลังเรื้อรัง ตัวเตี้ยลง หลังค่อม (kyphosis) หลังคด (scoliosis) ท้องอืด เบื่ออาหาร เหนื่อยง่าย (จาก restrictive lung disease) เนื่องจาก ความจุช่องท้องและช่องอกลดลง อาจมีอาการปวดแฉกเนื่องจากกระดูกชายโครงลงมากกระทบกับกระดูกเชิงกราน เป็นต้น ซึ่งในระยะยาว ผู้ป่วยอาจสูญเสียความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน ความรุนแรงของอาการเพิ่มขึ้นตามจำนวนการหักของกระดูกสันหลังหัก นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิดกระดูกสันหลังหักในแต่ละครั้ง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ในระดับอื่น และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักด้วย²¹⁻²³

กระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน

กระดูกสะโพกหัก เป็นกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนที่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยมากที่สุด อัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 20 ภายใน 1 ปีหลังเกิดกระดูกหัก สำหรับผู้ที่รอดชีวิตพบว่าร้อยละ 30 มีความพิการเกิดขึ้นแบบถาวร ส่งผลให้ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถในการดูแลตนเอง ต้องได้รับการดูแลจากผู้อื่น หรือย้ายไปอยู่ในศูนย์ดูแลผู้สูงอายุ ร้อยละ 40 ไม่สามารถกลับไปเดินได้อย่างปกติ ต้องใช้เครื่องช่วยเดิน และร้อยละ 80 ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันด้วยตนเองได้^{24, 25} ค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาสูงกว่ากระดูกหักในตำแหน่งอื่น

เนื่องจากจำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกลับไปเดินได้ นอกจากนี้พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดได้บ่อยกว่าและรุนแรงกว่ากระดูกหักในตำแหน่งอื่น

อัตราการเสียชีวิตและพิการจากกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน เพิ่มอัตราการเสียชีวิต และ/หรือพิการ ซึ่งการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้

การศึกษาของ Lyles KW และคณะ²⁶ ในผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเปรียบเทียบระหว่างการให้ zoledronic acid ทางหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้งกับยาหลอก พบว่าที่ 3 ปี กลุ่มที่ได้รับ zoledronic acid มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 28 [hazard ratio 0.72 (95% CI 0.56-0.93)]

การศึกษาของ Beupre LA และคณะ²⁷ ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลประเทศแคนาดาด้วยกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทานมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 7 และ 17 ตามลำดับ [adjusted hazard ratio 0.92 (95% CI 0.88-0.97)] และพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและการเกิดกระดูกหักใหม่ (composite outcome) ได้ร้อยละ 6 ต่อเดือนที่ได้รับการรักษา

การศึกษาในประเทศไทย โดยธนวัฒน์ วะสินนท์ และคณะ²⁸ ในผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเชียงใหม่ระหว่างปี พ.ศ. 2541-2546 พบอัตราการเสียชีวิตในช่วงปีแรกหลังเกิดกระดูกสะโพกหักสูงถึงร้อยละ 18 (ร้อยละ 31 ในผู้ชาย และร้อยละ 16 ในผู้หญิง) ซึ่งสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 8 เท่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตคือ เพศชาย อายุมากกว่า 70 ปี และไม่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด

การศึกษาอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักในจังหวัดเชียงใหม่ ครั้งที่ 2 ระหว่างปี พ.ศ. 2549-2550 พบอัตราการเสียชีวิตในปีแรกสูงขึ้นเป็นร้อยละ 21.1 และสูงกว่าประชากรทั่วไป 9.3 เท่า และพบว่าปัจจัยที่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้มีดังนี้ การรักษาโดยการผ่าตัด [hazard ratio 0.27 (95%CI 0.16-0.46)] ได้รับการผ่าตัดภายใน 1 สัปดาห์ [hazard ratio 0.24 (95%CI 0.08-0.70)] และการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน [hazard ratio 0.52 (95%CI 0.30-0.87)]²⁹

การเกิดกระดูกหักซ้ำ

หลักฐานจากการศึกษาทางระบาดวิทยาแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า หลังเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนที่ตำแหน่งใดก็ตาม ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักซ้ำเพิ่มขึ้นที่ตำแหน่งเดิมหรือตำแหน่งอื่น โดยความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย ดังเช่นการศึกษาของ Sujic R และคณะ³⁰ ซึ่งทำการศึกษาการเกิดกระดูกหักซ้ำที่ระยะเวลา 5 ปี ด้วยวิธีรวบรวมข้อมูลจากระบบการดูแลกระดูกหักระดับจังหวัดของประเทศ

แคนาดา ในการศึกษาที่มีประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปจำนวน 6,543 คน และผู้วิจัยให้คำจำกัดความของการเกิดกระดูกหักซ้ำว่า หมายถึงการหักของสะโพก กระดูกสันหลัง กระดูกข้อมือ และกระดูกแขนส่วนบน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดกระดูกหักซ้ำที่ระยะเวลา 5 ปี เท่ากับร้อยละ 9.7 และในกลุ่มที่มีกระดูกหักตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป มีอัตราการเกิดกระดูกหักซ้ำสูงสุดประมาณร้อยละ 19.6 เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามช่วงอายุ เป็นกลุ่มอายุ 66-70 ปี กลุ่มอายุ 71-80 ปี และกลุ่มอายุตั้งแต่ 81 ปีขึ้นไป พบโอกาสเกิดกระดูกหักซ้ำเป็น 1.3, 1.7 และ 3 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุ 50-65 ปี (กลุ่มควบคุม) เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างตำแหน่งของกระดูกหัก พบว่ากลุ่มที่มีกระดูกหักตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไปมีอัตราการเกิดกระดูกหักซ้ำเพิ่มขึ้น 2.3 เท่า ในขณะที่กลุ่มกระดูกข้อเท้าหักมีอัตราการเกิดกระดูกหักซ้ำต่ำเป็น 0.7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีกระดูกข้อมือหัก (กลุ่มควบคุม) ในการศึกษานี้ อัตราการเกิดกระดูกหักซ้ำไม่แตกต่างกันระหว่างผู้หญิงและผู้ชาย

ผลกระทบที่สำคัญเมื่อเกิดกระดูกหักซ้ำคือ ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น ดังรายงานไว้ในการศึกษาของ Bliuc D และคณะ³¹ การศึกษานี้ได้สืบค้นอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มประชากรสูงอายุในประเทศออสเตรเลียที่มีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักซ้ำ ประชากรที่อยู่ในการศึกษานี้ได้ถูกแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เสียชีวิตแต่ไม่เคยมีกระดูกหักซ้ำ กลุ่มที่ 2 เสียชีวิตหลังจากมีกระดูกหักซ้ำ กลุ่มที่ 3 ยังมีชีวิตอยู่หลังจากเคยมีกระดูกหักซ้ำ และกลุ่มที่ 4 ยังมีชีวิตอยู่และไม่เคยมีกระดูกหักซ้ำ ผลการศึกษาพบว่าภายในระยะเวลา 5 ปีหลังเกิดกระดูกหักครั้งแรก ผู้หญิงมีกระดูกหักซ้ำร้อยละ 24 และผู้ชายมีกระดูกหักซ้ำร้อยละ 20 ผู้หญิงมีการเสียชีวิตแต่ไม่เคยมีกระดูกหักซ้ำร้อยละ 26 และผู้ชายที่เสียชีวิตแต่ไม่เคยมีกระดูกหักซ้ำร้อยละ 37 ในกลุ่มที่มีกระดูกหักซ้ำทั้งหมด ร้อยละ 50 ของผู้หญิงและร้อยละ 75 ของผู้ชายพบว่ามี การเสียชีวิตหลังเกิดกระดูกหักซ้ำ และภาพรวมของอัตราการเสียชีวิตที่ 5 ปีพบสูงถึงร้อยละ 39 ในผู้หญิงและร้อยละ 51 ในผู้ชาย การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การเกิดกระดูกหักซ้ำมีผลต่อการเสียชีวิตในภาพรวมและสัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหักครั้งแรก

การศึกษาที่น่าสนใจอีกหนึ่งการศึกษา เกี่ยวข้องกับการค้นหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักซ้ำ ซึ่ง Xinling Ma และคณะ³² ทำการศึกษา ในผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน ในภูมิภาคตะวันตกเฉียงใต้ของประเทศจีน โดยศึกษาในประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปจำนวน 586 คนที่มีกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน โดยรวมพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดกระดูกหักซ้ำ เรียงลำดับจากน้อยไปมาก มีดังนี้ ความดันโลหิตสูง (hazard ratio = 1.2), เพศหญิง (hazard ratio = 1.3), สูบบุหรี่ (hazard ratio = 1.4), อายุที่เพิ่มขึ้น (hazard ratio = 1.9), และ โรคเบาหวาน (hazard ratio = 3.2) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยารักษากระดูกพรุนมีการเกิดกระดูกหักซ้ำลดลง (hazard ratio = 0.70) อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่พบว่าการได้รับ bisphosphonate ไม่ได้ช่วยลดอัตราการเกิดกระดูกหักซ้ำ³³

คุณภาพชีวิต

หลังการเกิดกระดูกหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน ผู้ป่วยอาจสูญเสียความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน และมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง การรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน อาจช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ ดังแสดงจากการศึกษาในประเทศกรีซของ Makridis K. และคณะ³⁴ ซึ่งเก็บข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2552-2554 ในผู้ป่วยที่มีกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนที่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 520 คน อายุเฉลี่ย 80.7 ปี และเป็นผู้หญิงร้อยละ 71 ติดตามการรักษาเฉลี่ย 27.5 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนมีคุณภาพชีวิตจากการประเมินด้วยแบบสอบถาม EQ-5D ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนในทุกมิติ โดยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน

ค่าใช้จ่าย

เมื่อเกิดกระดูกหัก จะมีค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาเพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลกระทบต่อด้านเศรษฐกิจในประเทศไทยตามมา มีหลายการศึกษาในประเทศไทยที่แสดงให้เห็นผลกระทบนี้ การศึกษาแรกในปี พ.ศ. 2548 เป็นการสำรวจในจังหวัดเชียงใหม่³⁵ พบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลต่อผู้ป่วยหนึ่งคนเป็นเงิน 36,563 บาท ซึ่งคิดเป็นหนึ่งในสามของรายได้ประชาชาติเฉลี่ยต่อคน³⁶ ต่อมาในปี พ.ศ. 2551 วิวัฒน์ วจนะวิศิษฐ์และคณะ³⁷ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนในโรงพยาบาลรามธิบดี พบอายุเฉลี่ย 75.6 ปี และเป็นผู้หญิงร้อยละ 71 ติดตามอาการ 1 ปี รวมเป็นค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น 126,319.50 บาท (23,959.60-5,070,921.00 บาท) ค่าเฉลี่ยปีชีวิตที่มีคุณภาพ (QALY) เท่ากับ 0.64 คิดเป็นจำนวนเงินที่ใช้เพื่อให้ได้ปีที่ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น 1 ปี (cost per QALY) 198,615.60 บาท โดยรวมค่าใช้จ่ายในการรักษากระดูกสะโพกหักในเวลา 1 ปีคิดเป็นร้อยละ 30 ของค่าผลผลิตประชาชาติต่อประชากร (GDP per capita) ของประเทศ ส่วนต้นทุนประสิทธิผล (cost effectiveness) ในการป้องกันกระดูกสะโพกหักต่อ 1 ครั้งสูงเทียบเท่ากับค่าผลผลิตประชาชาติต่อประชากรของประเทศ³⁷ ดังนั้นถ้าสามารถป้องกันการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ จะส่งผลให้สามารถลดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาได้

พยาธิกำเนิดของโรคกระดูกพรุน

กระดูกพรุนจัดเป็นโรคทางระบบของกระดูก เกิดจากมีมวลกระดูกลดลงร่วมกับมีการเสื่อมของโครงสร้างกระดูกในระดับจุลภาค ส่งผลให้กระดูกมีความเปราะบางและเกิดกระดูกหักได้ง่าย โครงสร้างกระดูกของมนุษย์ มีส่วนที่เป็น cortical และ cancellous bone ซึ่งมีสัดส่วนแตกต่างกันตามตำแหน่งของกระดูก ใน vertebral bone มี cancellous bone เป็นส่วนประกอบเด่น ในขณะที่ long bone มีส่วนประกอบเด่นเป็น cortical bone

กระดูกที่แข็งแรง จะมี bone remodeling เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดชีวิต โดยจะมีการสลายกระดูกเก่า และมีการสร้างกระดูกใหม่เกิดขึ้นเป็นวัฏจักร³⁸ โดย bone remodeling เกิดที่หน่วยเล็ก ๆ ของกระดูก มีชื่อเรียกว่า basic multicellular unit (BMU) และเมื่อมีการแตกหักขนาดเล็ก (microdamage) เกิดขึ้น osteocyte จะส่งสัญญาณโดยการสังเคราะห์ macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) และ receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) ไปกระตุ้น osteoclast precursor cell ให้พัฒนาไปเป็น active osteoclast เพื่อทำการสลายกระดูกส่วนที่เป็น inorganic component คือ calcium hydroxyapatite ส่วนเอนไซม์ cathepsin K ย่อยส่วนที่เป็น organic component คือ collagen และ matrix protein ต่าง ๆ หลังจากนั้น osteoclast จะตายไป และมีการหลั่ง bone morphogenic proteins (BMP) และ Wnt กระตุ้นให้ osteoblast precursor เจริญไปเป็น active osteoblast เพื่อสร้างกระดูกชิ้นใหม่ กระบวนการสลายกระดูกใช้เวลาประมาณ 2 สัปดาห์ ส่วนการสร้างกระดูกใช้เวลาประมาณ 3-6 เดือน³⁸

ความรู้ที่ได้จากการวิจัยในผู้ป่วยโรคของกระดูกที่พบได้น้อยมากและการวิจัยในสัตว์ทดลอง ช่วยให้เข้าใจถึงกลไกที่ควบคุมกระบวนการ bone remodeling ในระดับเซลล์และโมเลกุล มีรายละเอียดดังนี้

1. สารที่ใช้ในการส่งสัญญาณหลัก เพื่อควบคุมให้ osteoclast ทำการสลายกระดูกและควบคุมให้ osteoblast สร้างกระดูกคือ receptor activator of nuclear factor kappa B(RANK)/RANKL/osteoprotegerin (OPG) และ canonical Wnt signalling
2. สารที่ควบคุมกระบวนการ bone remodeling ซึ่งสร้างโดยเซลล์ข้างเคียง (paracrine regulator) ได้แก่ cytokine, growth factor และ prostaglandin
3. สารที่ควบคุมกระบวนการ bone remodeling ที่สร้างจากต่อมไร้ท่อ (endocrine regulator) ได้แก่ parathyroid hormone, vitamin D, calcitonin, growth hormone, glucocorticoids, sex hormone, และ thyroid hormone

กระบวนการ bone remodeling ที่ผิดปกติ ทำให้เกิดการเสียสมดุลระหว่างการสลายกระดูกและการสร้างกระดูก เป็นสาเหตุของโรคของกระดูกที่พบบ่อยที่สุดคือ โรคกระดูกพรุน ความก้าวหน้าในความรู้เกี่ยวกับกลไกในการควบคุมกระบวนการ bone remodeling นำไปสู่การพัฒนาการรักษาโรคกระดูกพรุนที่มีการออกฤทธิ์ต้านการสลายกระดูก และ/หรือ เพิ่มการสร้างกระดูกต่อไป³⁸

RANK, RANKL และ Osteoprotegerin

RANK เป็นตัวรับซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์ ทำหน้าที่ในการกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดของ osteoclast มีการพัฒนาไปเป็น fully differentiated osteoclast ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อ RANK ถูกกระตุ้นโดย RANKL ซึ่ง

สังเคราะห์มาจาก osteoblast และ activated-T cell และเป็นหนึ่งใน signalling molecule ที่กระตุ้นให้เกิด cross talk ระหว่าง osteoblast และ osteoclast ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการ bone remodeling³⁹

OPG เป็นโปรตีนอีกตัวหนึ่งที่สังเคราะห์จาก osteoblast และสามารถจับกับ RANKL ทำให้ขัดขวางหรือป้องกันไม่ให้เกิดการจับกันของ RANK กับ RANKL ความไม่สมดุลระหว่าง RANKL และ OPG เป็นสิ่งสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคกระดูกพรุน การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า หากมีการสร้าง OPG เพิ่มขึ้น มีผลทำให้มวลกระดูกเพิ่มขึ้น ในขณะที่การขาด OPG นำไปสู่การเกิดโรคกระดูกพรุนและเกิดกระดูกหักตามมา ดังนั้นการยับยั้ง RANKL จึงเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษาโรคกระดูกพรุน สารที่ออกฤทธิ์ต้าน RANKL ตามธรรมชาติคือ OPG ซึ่งมีผลในการยับยั้งกระบวนการสร้าง osteoclast³⁹

นอกจากนี้มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าเอสโตรเจนอาจจะมีบทบาทต่อ Wnt/ β -catenin signaling การค้นพบว่า Wnt/ β -catenin signaling pathway มีความสำคัญต่อกระบวนการสร้างกระดูก ทำให้มีความสนใจว่าน่าจะมี cross talk ระหว่าง Wnt/ β -catenin signaling และ estrogen signaling⁴⁰

เอสโตรเจนและ Bone remodelling

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนหลักที่มีผลต่อกระบวนการ bone remodeling สามารถออกฤทธิ์ต่อ osteoclast, osteoblast และ osteocyte ผ่านตัวรับเอสโตรเจน อัลฟา (estrogen receptor alpha) เป็นหลัก นอกจากนี้ เอสโตรเจนยังสามารถออกฤทธิ์ต่อเซลล์อื่นผ่านทางตัวรับเอสโตรเจนได้อีกด้วย เช่น monocyte และ marrow stromal cell (MSC) เป็นต้น เอสโตรเจนออกฤทธิ์ควบคุมการสังเคราะห์ cytokine เพื่อรักษาสมดุลของกระบวนการ bone remodeling⁴¹

เอสโตรเจนควบคุมการทำงานของ monocyte ให้สังเคราะห์ interleukin-1 (IL-1) และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) ลดลง และการทำงานของ MSC และ osteoblast ให้สังเคราะห์ IL-6, GM-CSF, M-CSF, และ RANKL ลดลงด้วยเช่นกัน นอกจากนี้เอสโตรเจนยังกระตุ้นให้ osteoblast เพิ่มการสังเคราะห์ OPG และ TGF- β ซึ่งมีผลลดจำนวนและการทำงานของ osteoclast เอสโตรเจนสามารถยับยั้งการเกิด apoptosis ของ osteoblast ด้วย กลไกดังกล่าวน่าจะอธิบายจาก non-genotropic activities ของตัวรับเอสโตรเจนผ่านทาง Src/Shc/ERK signalling⁴¹

การสูญเสียมวลกระดูกในหญิงวัยหมดประจำเดือน (Menopausal bone loss)

การสูญเสียมวลกระดูกในหญิงวัยหมดประจำเดือนแบ่งออกได้เป็น 2 ระยะ⁴² ระยะแรกเกิดจากการสูญเสียมวลกระดูกส่วนใหญ่ที่ trabecular bone จากการขาดเอสโตรเจน ทำให้มีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้น มากกว่าการสร้างกระดูก มีการสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็วในอัตราร้อยละ 3-5/ปี เรียกการสูญเสียมวลกระดูกในระยะนี้ว่า menopause related bone loss หลังจากนั้น (ประมาณ 4-8 ปี) จะเข้าสู่การสูญเสียมวลกระดูกในระยะที่สอง ซึ่งมีการสูญเสียมวลกระดูกในอัตราที่ช้าลง ประมาณร้อยละ 1-2/ปี แต่การสูญเสียมวลกระดูกเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องไปตลอดชีวิต ทั้งในส่วน trabecular และ cortical bone ซึ่งเกิดจากการสร้างกระดูกที่ลดลง เรียกการสูญเสียมวลกระดูกในระยะนี้ว่า age-related bone loss

ในช่วงระยะเวลาเปลี่ยนผ่านเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน (menopausal transition period) ค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของกระดูกลดลงประมาณร้อยละ 10 โดยประมาณครึ่งหนึ่งของหญิงวัยหมดประจำเดือน อาจมีการสูญเสียมวลกระดูกมากกว่านี้ ซึ่งอาจมากถึงร้อยละ 10-20 ในระยะเวลา 5-6 ปี⁴² และร้อยละ 25 ของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจัดอยู่ในกลุ่มที่มีการสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็ว (fast bone loser)⁴³

การสูญเสียมวลกระดูกที่เกิดขึ้นในหญิงวัยหมดประจำเดือน เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้หญิง การค้นพบว่าการขาดเอสโตรเจนที่เกิดขึ้นในหญิงวัยหมดประจำเดือนเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการสูญเสียความแข็งแรงของกระดูก ได้รับการเผยแพร่เป็นครั้งแรกโดย Fuller Albright ในปี พ.ศ. 2490⁴⁴ ต่อมาได้มีงานวิจัยแบบเฝ้าสังเกตอีกหลายชิ้นที่แสดงให้เห็นถึงความแข็งแรงของกระดูกที่ลดลง ในประเด็นของความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลงในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหญิงที่หมดประจำเดือนเร็ว⁴⁵⁻⁴⁷ นอกจากนี้ยังพบว่า trabecular bone score (TBS) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งชี้ถึงคุณภาพของโครงสร้างกระดูก (bone quality) ลดลงในหญิงวัยหมดประจำเดือนเช่นเดียวกัน⁴⁸ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตในปัจจุบันที่พบว่า bone turnover marker ที่เกิดจาก bone remodelling จะเพิ่มสูงขึ้น^{49, 50} โดยพบว่าระดับของ procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP) และ carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) มีค่าสูงในหญิงวัยหมดประจำเดือนเมื่อเปรียบเทียบกับหญิงก่อนหมดประจำเดือน⁵¹ การสูญเสียมวลกระดูกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วง menopausal transition ตรงตำแหน่งกระดูก trabecular และอาจมีการสูญเสียโครงสร้างของกระดูกในระดับจุลภาค (bone microarchitecture) ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของรูพรุนที่กระดูก trabecular (trabecular perforation) และการสูญเสียมวลกระดูก⁴²

พยาธิกำเนิดของโรคกระดูกพรุนจากการขาดเอสโตรเจน

เอสโตรเจนมีผลดีต่อกระดูกผ่านทางหลายกลไกดังนี้⁵²

1. ลดการตอบสนองต่อฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ช่วยลดการสลายกระดูก
2. กระตุ้นการหลั่งแคลซิโตนิน ซึ่งมีผลยับยั้งการสลายกระดูก
3. กระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมจากระบบทางเดินอาหาร
4. เพิ่มการดูดกลับแคลเซียมทางท่อไต ลดการขับแคลเซียมทางปัสสาวะ
5. มีผลโดยตรงต่อเซลล์กระดูก โดยออกฤทธิ์ผ่านตัวรับเอสโตรเจน

การขาดเอสโตรเจนในหญิงวัยหมดประจำเดือน ส่งผลให้กลไกที่กล่าวมาข้างต้นทั้งหมดสูญเสียไป ทำให้มี bone remodeling เพิ่มขึ้น โดยมีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นในอัตราที่มากกว่าอัตราการสร้างกระดูกที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นในแต่ละ BMU จะพบว่าการสร้างและการสลายกระดูกเกิดขึ้นในอัตราที่ไม่สามารถทดแทนกันได้ ข้อมูลในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าการขาดเอสโตรเจนนอกจากมีผลทำให้มีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นแล้ว ยังมีผลทำให้มีความบกพร่องในการสร้างกระดูกอีกด้วย⁴¹

การสลายกระดูกที่เพิ่มมากขึ้นจากการขาดเอสโตรเจนมีผลทำให้ osteoclast ทำงานเพิ่มขึ้น เพิ่มจำนวนมากขึ้น และมีอายุยืนยาวขึ้น โดยเกิดจาก RANKL เพิ่มมากขึ้นแต่ OPG ลดลง นอกจากนี้ การลดระดับของเอสโตรเจนทำให้เกิด upregulation ของ proinflammatory cytokine ได้แก่ IL-1, IL-6 และ TNF- α ในขณะที่ทำให้ TNF- β ลดลง ผลที่เกิดขึ้นคือทำให้ osteoclast มีการทำงานที่เพิ่มขึ้น จึงเกิดการสูญเสียมวลกระดูก การวิจัยในหนูทดลองที่ถูกตัดรังไข่พบว่า การสูญเสียมวลกระดูกที่เกิดขึ้นน่าจะมีส่วนจาก TNF- α -producing T cells ซึ่งถูกยับยั้งได้จากการให้เอสตราไดออล การที่ระดับของเอสตราไดออลลดลงแล้วทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ T cell นั้น น่าจะเกิดจากการทำงานของ interferon- γ ซึ่งจะทำให้เกิดการยับยั้ง RANKL-RANK signaling โดยการ degrading tumor necrosis factor receptor associated factor 6 (TRAF6)⁵³

ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยพบว่า การขาดเอสโตรเจนอย่างเฉียบพลัน (3-4 สัปดาห์) ทำให้ bone formation marker ลดลง ในขณะที่การให้เอสโตรเจนมีผลทำให้ bone formation marker เพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเอสโตรเจนมีบทบาทในการสร้างกระดูกในระดับเซลล์ อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยเอสโตรเจนในระยะยาว พบว่ามีผลทำให้ bone resorption marker ลดลง ซึ่งสัมพันธ์กับ bone formation marker ที่ลดลงด้วย⁵⁴ การวิจัยในหนูพบว่า หลังการตัดรังไข่ของหนู 5 วัน ตรวจพบลักษณะทางจุลกายวิภาคของกระดูก ที่แสดงให้เห็นว่ามีการสร้างกระดูกลดลง ในขณะที่เดียวกันพบว่าการสลายของกระดูกเพิ่มขึ้นด้วย แต่เมื่อเวลาผ่านไป

2-3 สัปดาห์ พบว่ามีการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น ซึ่งน่าจะเป็นผลที่เกิดจากการสลายกระดูกที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นในระดับเซลล์ เอสโตรเจนน่าจะมีความสำคัญในการสร้างกระดูก ถึงแม้กลไกที่แท้จริงยังไม่ทราบชัดเจน ความบกพร่องในการสร้างกระดูกเกิดขึ้นจาก osteoblast มีอายุสั้นลง นอกจากนี้พบว่าการขาดเอสโตรเจนมีผลทำให้ osteocyte มีอายุสั้นลงด้วย การที่ osteocyte ภายในกระดูกเกิด apoptosis ทำให้ไม่สามารถตรวจจับการแตกหักขนาดเล็ก (microdamage) ของกระดูกและทำให้กระดูกไม่ได้รับการซ่อมแซม⁵⁵

Wnt/ β -catenin signaling pathway มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการสร้างกระดูก³⁸ ตัวควบคุม Wnt signaling ที่สำคัญคือ sclerostin ซึ่งสังเคราะห์โดย osteocyte เมื่อ sclerostin จับกับ lipoprotein receptor-related protein (LRP)-5 และ LRP6 มีผลยับยั้ง Wnt/ β -catenin signaling pathway³⁸ ความสำคัญในทางชีวภาพของ sclerostin ในมนุษย์ ปรากฏให้เห็นในผู้ป่วยที่เป็นโรคทางพันธุกรรม ได้แก่ โรค sclerosteosis และ van Buchem's disease ซึ่งผู้ป่วยทั้งสองโรคนี้มีระดับของ sclerostin ที่ลดลงในขณะที่มีมวลกระดูกเพิ่มขึ้น⁵⁶ จากสิ่งที่พบจากโรคดังกล่าวร่วมกับข้อมูลการวิจัยในหนูทดลองที่ทำให้อยู่ในภาวะขาด sclerostin พบว่ามีมวลกระดูกเพิ่มขึ้น ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาที่เป็น antisclerostin-neutralizing antibody เพื่อรักษาโรคกระดูกพรุน ซึ่งสามารถเพิ่มการสร้างกระดูกได้

การศึกษาในมนุษย์พบว่าระดับของ sclerostin ในซีรัม มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ free estradiol index ในหญิงวัยหมดประจำเดือน⁵⁷ และการใช้เอสโตรเจนในหญิงกลุ่มนี้มีผลทำให้ระดับของ sclerostin ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่รักษาด้วย raloxifene ซึ่งเป็น selective estrogen receptor modulator มีระดับของ sclerostin ลดลงเช่นเดียวกัน⁵⁷

สรุป

ข้อมูลการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตมีผลการศึกษาที่สอดคล้องกันว่า การขาดเอสโตรเจนในวัยหมดประจำเดือนทำให้มีการสูญเสียมวลกระดูก โดยมีกลไกที่สามารถอธิบายได้จากผลการวิจัยชนิด in vivo, in vitro และจากการวิจัยแบบ case series ที่แสดงให้เห็นว่าการขาดเอสโตรเจน มีผลต่อทั้งการสลายและการสร้างกระดูก ทั้งในระดับเซลล์และโมเลกุล โดยมีผลทำให้ osteoclast มีจำนวนและอายุที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับมีการทำงานที่เพิ่มขึ้นด้วย ในขณะที่กระตุ้นให้เกิด apoptosis ของ osteoblast และ osteocyte ทำให้เกิดการสลายกระดูกที่มากกว่าการสร้างและเกิดการสูญเสียมวลกระดูกในที่สุด

พยาธิกำเนิดของโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ

Osteocyte เป็นเซลล์ที่มีอยู่จำนวนมากในกระดูก ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของ osteoblast และ osteoclast มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การสร้างกระดูกเพิ่มขึ้นตามการรับน้ำหนัก และมีการลดลงเมื่อมีอายุมากขึ้นและในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน⁵⁸ นอกไปจากนั้น มีข้อมูลเพิ่มมากขึ้นว่า osteocyte network และ lacunocanalicular system ที่ล้อมรอบ osteocyte อยู่ มีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างอันเป็นผลจากอายุที่เพิ่มขึ้น (aging process) ส่งผลให้ intracortical remodeling ลดลงและทำให้กระดูกมีคุณภาพที่ลดลงและมีความเปราะบางในผู้สูงอายุ^{58, 59}

โดยทั่วไป ร่างกายมีกระบวนการ bone remodeling ซึ่งจะเป็นการสลายกระดูกเก่าโดย osteoclast และมีการสร้างกระดูกใหม่โดย osteoblast ทำให้มีโครงสร้างของกระดูกใหม่ในทุก 10 ปี กระบวนการ bone remodeling เกิดใน bone remodeling unit ซึ่งเกิดขึ้นกระจายตามกระดูกส่วนต่างๆ ของร่างกาย โดยเริ่มจากการที่ osteoclast เข้ามาใน remodeling unit ทำให้มีการสลายกระดูก หลังจากนั้น osteoclast จะสลายด้วยกระบวนการ apoptosis แล้ว osteoblast จึงเข้ามาสร้างกระดูกใหม่ทดแทนกระดูกส่วนที่ถูกสลายไป โดยทั้งสองกระบวนการนี้จะเกิดคู่กันเป็นลำดับเช่นนี้เสมอ โดยในวัยหนุ่มสาว กระบวนการสลายและการสร้างกระดูกใหม่เกิดขึ้นในปริมาณที่เท่ากัน (remodeling balance)⁶⁰ ปฏิกิริยาการที่มี osteoclast เกินความต้องการ หรือการมี osteoblast ที่น้อยเกินความต้องการในการซ่อมแซมใน remodeling unit เป็นกลไกหลักของเปลี่ยนแปลงในโรคกระดูกพรุน⁶¹ การเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์ที่เป็นสาเหตุของการพร่องลงของมวลกระดูกอันเป็นผลจากอายุ (age-related bone loss) เป็นผลมาจากการที่ mesenchymal stem cell มีการแก่ตัว และมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น adipose tissue มากขึ้น ส่งผลให้มีกระบวนการ osteoblastogenesis และ osteoclastogenesis ลดลง และอายุขัยของ osteocyte ลดลงด้วย^{61, 62} ทำให้เกิดความไม่สมดุลของกระบวนการ bone remodeling ส่งผลให้มวลกระดูกพร่องลงและเกิดโรคกระดูกพรุนตามมา ความผิดปกติดังกล่าวเกิดขึ้นทั้งในผู้หญิงและผู้ชายเมื่อเข้าสู่วัยชรา

โรคกระดูกพรุนในผู้ชายเป็นปัญหาใหญ่ที่ถูกละเลย เนื่องจากแพทย์และผู้ป่วยส่วนใหญ่ตระหนักถึงโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักเฉพาะในหญิงวัยหมดประจำเดือน แต่ในความจริง พบชายสูงอายุมีโรคกระดูกพรุนได้เช่นกัน ข้อมูลทางระบาดวิทยาทั่วโลกพบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักเป็นชาย⁶³

นอกจากนั้น ในประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไป พบว่าประมาณร้อยละ 50 ของกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้นในผู้ชาย⁶³ ยิ่งไปกว่านั้น ผู้ชายมีอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปีหลังการเกิดกระดูกสะโพกหัก และอัตราการเสียชีวิตหลังกระดูกสันหลังหักที่สูงกว่าผู้หญิง⁶⁴ ปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ชายและผู้หญิงมีการลดลงของมวลกระดูกที่แตกต่างกันมาจากความแตกต่างของฮอร์โมนเพศ การศึกษาส่วนใหญ่ที่เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนจะเน้นถึงผลของเอสโตรเจน แต่ในความเป็นจริงแอนโดรเจนมีผลที่สำคัญต่อการสร้างและการสลายของกระดูกเช่นกัน ส่งผลให้มวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ของผู้ชายในช่วงวัยเจริญพันธุ์สูงกว่าในผู้หญิง และมีบทบาทในการลดการสลายกระดูกด้วย แต่มีผลน้อยกว่าเอสโตรเจน⁶⁴

ช่วงอายุที่มีมวลกระดูกสูงสุดมีความแตกต่างกันในแต่ละคน ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นช่วงเวลาใด เนื่องจากมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายอย่าง ได้แก่ พันธุกรรม ฮอร์โมน และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม รวมไปถึงตำแหน่งของกระดูกด้วย ซึ่งเชื่อว่าคนส่วนใหญ่น่าจะมีมวลกระดูกสูงสุดประมาณช่วงทศวรรษที่ 3 ของชีวิต หลังจากนั้นมวลกระดูกจะค่อย ๆ ลดลงตามอายุ โดยเป็นการลดลงของ trabecular bone^{59, 65} โดยคำอธิบายส่วนหนึ่ง เกิดจากการที่ปริมาณของกระดูกที่สร้างขึ้นในแต่ละ remodeling cycle มีการลดลงตามอายุ ซึ่งพบได้ทั้งในผู้ชายและผู้หญิง⁶¹ โดยลักษณะดังกล่าวนี้ ทำให้มีกระดูกบางลงโดยเฉพาะในส่วน trabecular bone ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในลักษณะนี้จะเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ หลังจากที่มีมวลกระดูกสูงสุดแล้ว โดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ trabecular bone มีทั้งการลดลงของจำนวน trabecular ซึ่งจะเด่นในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย และการลดความหนาของ trabecular (trabecular thickness) ซึ่งพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง⁵⁹

การลดลงของมวลกระดูกตามอายุเกิดขึ้นทั้งในผู้ชายและผู้หญิง แต่ผู้ชายเกิดโรคกระดูกพรุนช้ากว่าผู้หญิง เนื่องจากผู้ชายมีมวลกระดูกสูงสุดที่มากกว่าผู้หญิงในช่วงวัยเจริญพันธุ์ และผู้หญิงมีการลดลงของมวลกระดูกอย่างรวดเร็วหลังวัยหมดประจำเดือน^{62, 66} การลดลงของมวลกระดูกในหญิงวัยหมดประจำเดือนส่วนใหญ่เกิดที่ trabecular bone ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ vertebral bone เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่ metabolically active และไวต่อผลของการขาดเอสโตรเจน โรคกระดูกพรุนพบได้บ่อยในช่วงอายุ 65-69 ในผู้หญิง และ 74-79 ในผู้ชาย⁶⁷ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการลดลงของมวลกระดูก ที่มีความสำคัญในผู้สูงอายุ ได้แก่ การไม่ได้เคลื่อนไหว (immobility) น้ำหนักลด การสูบบุหรี่ และการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณปานกลางถึงสูง นอกจากนี้ยังมียาหลายชนิด เช่น glucocorticoid, proton pump inhibitor, selective

serotonin reuptake inhibitor, loop diuretic, ยาแก้ชัก เป็นต้น และภาวะโรคร่วม อันได้แก่ โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน ความผิดปกติของไทรอยด์ ที่พบเป็นปัจจัยที่เสริมการลดลงของมวลกระดูกในผู้สูงอายุทั้งชาย และหญิง⁶²

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคกระดูกพรุน คือการเกิดกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูกอยู่ในเกณฑ์กระดูกบาง (T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5) ยังไม่ถึงเกณฑ์การวินิจฉัยกระดูกพรุน (T-score \leq -2.5)⁶⁷ เป็นการเน้นให้เห็นว่า มีปัจจัยอื่นนอกเหนือจากความหนาแน่นของกระดูกที่ต้องให้ความสำคัญ ซึ่งปัจจัยดังกล่าว คือ การหกล้ม ซึ่งพบได้บ่อยขึ้นในผู้สูงอายุและเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ซึ่งภาวะหกล้มมีกลไกและสาเหตุที่หลากหลายนอกเหนือไปจากกลไกของการลดลงของมวลกระดูก

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนมีความหลากหลายทั้งปัจจัยเสี่ยงปรับเปลี่ยนได้และปัจจัยเสี่ยงปรับเปลี่ยนไม่ได้ ได้แก่ ความแตกต่างของเชื้อชาติ ซึ่งเป็นปัจจัยกำหนดมวลกระดูก โดยพบว่าอัตราส่วนของมวลกระดูกต่อขนาดรูปร่างของชนผิวขาวจะน้อยกว่าชนผิวสีหรือชนเอเชีย นอกจากนี้ทั้งสองเชื้อชาติยังมีความหนาแน่นของกระดูกมากกว่าและอัตราการเกิดกระดูกหักต่ำกว่าชนผิวขาว⁶⁸ การศึกษาในคู่แฝดหรือมารดา และลูก พบว่าร้อยละ 70 ของความหลากหลายของความหนาแน่นของกระดูกถูกกำหนดโดยพันธุกรรม⁶⁹

เมื่อผู้หญิงมีอายุเพิ่มขึ้น พบว่ามีมวลกระดูกลดลงอย่างต่อเนื่องจนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนเมื่ออายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี ซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น 2 เท่า ทุก 7-8 ปี โดยมวลกระดูกลดลงอย่างรวดเร็วมากถึงร้อยละ 5/ปี สำหรับ trabecular bone และร้อยละ 1-1.5/ปี สำหรับ cortical bone การลดลงแบบรวดเร็วนี้เป็นไปอย่างต่อเนื่องประมาณ 5 ปี หลังจากนั้นจึงเป็นการลดลงแบบช้า⁷⁰ ผลจากมวลกระดูกลดลงในช่วง 20 ปีหลังหมดประจำเดือนอาจมากถึงร้อยละ 50 ของ trabecular bone และร้อยละ 30 ของ cortical bone^{71, 72} เมื่ออายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปพบอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักสูงขึ้นชัดเจนในคนไทย⁷³ นอกจากอายุแล้วลักษณะโครงร่างของผู้หญิงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน ซึ่งพบว่าผู้หญิงที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 20 กก./ตร.ม. พบอัตราเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักสูงเป็น 2 เท่า (95% CI 1.7–2.2) ของผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก./ตร.ม.⁷⁴

ภาวะขาดเอสโตรเจนทำให้ความหนาแน่นของกระดูกของผู้หญิงลดลง เนื่องจากผู้หญิงมีอายุขัยเฉลี่ยยาวกว่าผู้ชาย จึงพบโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนได้มาก⁷⁵ ดังนั้นผู้หญิงที่หมดประจำเดือนเร็วก่อนกำหนด คือก่อนอายุ 45 ปี หรือถูกตัดรังไข่ทั้งสองข้าง จึงมีความหนาแน่นของกระดูกลดลงมากกว่าผู้หญิงที่หมดประจำเดือนปกติตามธรรมชาติ^{76, 77} ผู้หญิงที่เข้าสู่วัยสาวช้า หรือมีภาวะเอสโตรเจนอยู่ในระดับต่ำ (hypoestrogenism) และขาดประจำเดือนต่อเนื่องนานกว่า 1 ปี ก่อนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน เช่น การได้รับยา GnRH analogue การออกกำลังกายอย่างหนักเป็นเวลานาน (ยกเว้นการให้นมบุตร) มีผลทำให้มีการสะสมมวลกระดูกน้อยลง ซึ่งมีผลกระทบกับมวลกระดูกสูงสุดของหญิงผู้นั้น⁷⁸

กระดูกสันหลังเป็นกระดูกที่ประกอบด้วย trabecular bone เป็นส่วนใหญ่ซึ่งมีมวลกระดูกลดลงเร็วในวัยหมดประจำเดือน ดังนั้นจึงพบกระดูกสันหลังหักได้มากถึงร้อยละ 50 ของผู้หญิงอายุ 65 ปี ขึ้นไป โดยที่ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยอาจไม่ได้สังเกตหรือมีอาการผิดปกติ อาการของกระดูกสันหลังหักที่พบบ่อยคือ ส่วนสูงลดลง หลังค่อม ปวดหลัง เป็นต้น นอกจากนี้ถ้ามีประวัติกระดูกหักหลังอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า (95% CI 1.1-2.0) และมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มอีก 1.9 เท่า (95% CI 1.8-2.0) ดังนั้นผู้หญิงโครงร่างเล็ก หลังค่อม ส่วนสูงลดลง หรือ มีประวัติกระดูกหักมาก่อน จึงมีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้น⁷⁹⁻⁸¹

การขาดอาหารในวัยรุ่น ขาดวิตามินดี หรือรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมไม่เพียงพอ มีผลทำให้สร้างมวลกระดูกได้น้อยลง ส่งผลให้มีมวลกระดูกสูงสุดที่ไม่มากพอ เมื่ออายุเพิ่มขึ้นมีการสูญเสียมวลกระดูกอย่างต่อเนื่องจึงมีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีพฤติกรรมสุขภาพสำคัญที่อาจเพิ่มความเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ได้แก่ การสูบบุหรี่ ดื่มสุรามากกว่า 3 ยูนิต/วัน เคลื่อนไหวร่างกายน้อย หรือไม่ออกกำลังกาย^{80, 82, 83}

ยาสำคัญที่ใช้บ่อยในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีผลกระทบต่อมวลกระดูก ได้แก่ glucocorticoid ซึ่งมีกลไกที่ทำให้เกิดกระดูกพรุนหลายอย่าง โดยมีผลทำให้การสร้างกระดูกลดลง และการสลายกระดูกเพิ่มขึ้น มีผลทำให้เกิด secondary hyperparathyroidism และลดการสร้างเอสโตรเจน โดยกดการทำงานของ hypothalamic pituitary ovary axis ซึ่งสาเหตุเหล่านี้รวมกันทำให้เสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้น^{84, 85} aromatase inhibitor ซึ่งใช้รักษามะเร็งเต้านมชนิด estrogen-receptor positive ยานี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง aromatization ของแอนโดรเจน ส่งผลให้ระดับเอสโตรเจนลดลงอย่างมาก ทำให้มีมวลกระดูกลดลงเร็ว เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก^{86, 87}

นอกจากนี้ยังมีโรคหรือภาวะอื่นที่ส่งผลกระทบต่อ หรือเป็นสาเหตุของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ ได้แก่ โรคเบาหวาน, hyperparathyroidism, multiple myeloma, hyperthyroidism เป็นต้น⁸⁸

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน

หญิงวัยหมดประจำเดือนและชายอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก ควรได้รับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนประกอบด้วยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้⁸⁹⁻⁹³

1. กระดูกสันหลังหักหรือกระดูกสะโพกหัก อันเนื่องมาจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง
2. ค่า T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ที่ตำแหน่ง lumbar spine, total hip, femoral neck หรือ distal radius
3. ค่า T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) สำหรับประเทศไทย มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3
4. ค่า T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm จากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

โดยต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ metabolic bone disease อื่น ๆ ก่อนให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน การตรวจความหนาแน่นของกระดูกต้องตรวจด้วยเครื่อง axial dual energy X-ray absorptiometry (DXA) มาตรฐานเท่านั้น และแนะนำให้ใช้ค่า T-score ที่ตำแหน่ง lumbar-spine, femoral neck หรือ total hip เป็นหลัก อาจพิจารณาใช้ค่า T-score ที่ตำแหน่ง distal radius ได้ ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจหรือแปลผลการตรวจที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือกระดูกสะโพกได้เท่านั้น

กระดูกสะโพกหักจากอุบัติเหตุไม่รุนแรงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมากที่สุดของโรคกระดูกพรุน หลังเกิดกระดูกสะโพกหัก ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มขึ้น^{24, 28, 35, 36} ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันลดลง²⁵ สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก³⁷ ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายที่มีกระดูกสะโพกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงควรได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนและได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน⁸⁹⁻⁹⁴

กระดูกสันหลังหักเป็นกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนที่พบได้บ่อย^{95, 96} ถึงแม้ไม่มีอาการผิดปกติ แต่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำ และกระดูกหักในตำแหน่งอื่น รวมถึงกระดูกสะโพกหัก⁹⁷⁻¹⁰¹

ดังนั้นผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักโดยไม่มีประวัติอุบัติเหตุที่น่ามาก่อน หรือมีอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ควรได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนและได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน⁸⁹⁻⁹⁴

ในปี พ.ศ. 2537 คณะทำงานขององค์การอนามัยโลก ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขึ้น โดยใช้ค่าความหนาแน่นของกระดูก (BMD T-score) น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อการกำหนดนโยบายทางสาธารณสุข และเพื่อพัฒนางานวิจัย แต่ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน^{102, 103} แต่อย่างไรก็ตามเกณฑ์ดังกล่าวได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางให้ใช้เป็นทั้งเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และเป็นข้อบ่งชี้ในการเริ่มยารักษาโรคกระดูกพรุนในแนวทางเวชปฏิบัติหลายฉบับ

89-93

ข้อมูลจาก systemic review และ meta-analysis ของการศึกษาแบบ observational population-based study แสดงให้เห็นว่าความหนาแน่นของกระดูกมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ผู้ป่วยที่มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำ มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก โดยความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าสำหรับค่าความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลงทุก ๆ 1 SD^{104, 105} ผู้ป่วยที่มี T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูงที่สุด เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี T-score มากกว่า -2.5 แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนประชากรที่มี T-score ระหว่าง -1 และ -2.5 มากกว่าจำนวนประชากรที่มี T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 มาก ในขณะที่กระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ส่งผลให้ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงเป็นผู้ป่วยที่มี T-score ระหว่าง -1 และ -2.5 มากที่สุด¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ ดังนั้นผู้ป่วยที่มี T-score ระหว่าง -1 และ -2.5 ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกหลายอย่าง หรือเคยมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงในตำแหน่งอื่น ๆ (ที่ไม่ใช่กระดูกสะโพก หรือกระดูกสันหลัง) ได้แก่ กระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm ควรจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก และควรได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน^{89, 90, 92, 93, 110} และได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน⁸⁹ มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่ากระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังพบได้บ่อย รวมเป็นค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาที่สูง^{111, 112} และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักซ้ำเช่นกัน¹¹³⁻¹¹⁵

การจำแนกประเภทของโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนจำแนกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ดังนี้

1. โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ

หมายถึงโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากกระบวนการชรา และ/หรือ ภาวะขาดเอสโตรเจนเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน โดยไม่ได้เกิดจากโรคเรื้อรังทางอายุรกรรม ยา หรือสาเหตุอื่น¹¹⁶ จำแนกได้เป็นสองชนิด ดังนี้¹¹⁷

● โรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน

เกิดจากการลดลงของเอสโตรเจน ส่งผลให้มี bone remodeling เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากการสลายกระดูกในปริมาณที่มากกว่าการสร้างกระดูก ส่งผลให้มีการสูญเสียมวลกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วน trabecular bone พบได้บ่อยหลังหมดประจำเดือน 15-20 ปี

● โรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ

เกิดจากการสูญเสียมวลกระดูกอย่างค่อยเป็นค่อยไปจากการลดลงของเซลล์ต้นกำเนิดกระดูก ร่วมกับกระบวนการชราในระบบอื่น โดยมีการสูญเสีย cortical bone เด่นกว่าหรือใกล้เคียงกับ trabecular bone พบได้ในผู้ป่วยทั้งสองเพศหลังอายุ 70-75 ปี

2. โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ

โรคกระดูกพรุนทุติยภูมิหมายถึงโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น โรคเรื้อรังทางอายุรกรรม การใช้ยาซึ่งมีผลทำให้สูญเสียมวลกระดูกและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 1 ตารางที่ 1 สาเหตุของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ¹¹⁸

สาเหตุ	ชื่อโรคและยาที่เป็นสาเหตุของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ
โรคระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม	Acromegaly Diabetes mellitus (type 1 and type 2) Growth hormone deficiency Hypocortisolism Hyperparathyroidism Hyperthyroidism Hypogonadism

โรคข้อและรูมาติสซั่ม	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Systemic lupus erythematosus
โรคระบบโลหิตวิทยา	Multiple myeloma Monoclonal gammopathy of undetermined significance Beta thalassemia major Systemic mastocytosis
โรคระบบทางเดินอาหาร	Chronic liver disease Inflammatory bowel disease Primary biliary cirrhosis Malabsorption syndrome Post gastric bypass surgery
โรคระบบประสาท	Epilepsy Parkinsonism Stroke
โรคไต	Idiopathic hypercalciuria Chronic kidney disease Renal tubular acidosis
โรคทางอายุรกรรมอื่น ๆ	Acquired immunodeficiency syndrome Chronic obstructive pulmonary disease Post-transplantation Malnutrition
โรคพันธุกรรม	Osteogenesis imperfecta Marfan's syndrome Ehlers-Danlos syndrome

ยา	Anti-epileptic drug Aromatase inhibitor Anticoagulant (heparin, warfarin) Immunosuppressant (cyclosporine A, tacrolimus) Glucocorticoid Gonadotropin-releasing hormone agonist Medroxyprogesterone acetate Pioglitazone Proton pump inhibitor Selective serotonin reuptake inhibitor
----	---

การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการโดยมีวัตถุประสงค์ดังนี้

1. เพื่อการวินิจฉัยแยกโรคจาก metabolic bone disease อื่น ที่อาจมีอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับโรคกระดูกพรุนได้ เช่น hyperparathyroidism, malignancy (เช่น multiple myeloma, bone metastasis เป็นต้น) osteomalacia, Paget's disease of bone, chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) เป็นต้น
2. เพื่อตรวจหาสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน และให้การดูแลรักษาร่วมกัน ซึ่งบางโรคอาจสามารถรักษาให้หาย หรือควบคุมอาการได้ ซึ่งอาจช่วยลดการสูญเสียมวลกระดูก หรือช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้
3. เพื่อประเมินความรุนแรงของโรคกระดูกพรุน และตรวจหากระดูกสันหลังหักที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย ซึ่งช่วยให้สามารถประเมินความรุนแรงของโรคกระดูกพรุนได้แม่นยำมากขึ้น และช่วยในการพิจารณาเลือกการรักษาโรคกระดูกพรุนที่เหมาะสมกับระดับความรุนแรงของโรคกระดูกพรุนต่อไป
4. ตรวจหาโรคร่วมทางอายุรกรรม ซึ่งอาจเป็นข้อห้ามในการใช้ยาบางชนิด

การซักประวัติ

แนะนำซักประวัติเพิ่มเติมดังนี้

- ประวัติกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง หลังอายุ 50 ปี โดยซักประวัติตำแหน่งของกระดูกที่หัก ลักษณะอุบัติเหตุ เพื่อพิจารณาว่าเข้าเกณฑ์อุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงหรือไม่ และวันที่เกิดกระดูกหัก เพื่อพิจารณาว่าเป็นกระดูกหักที่เกิดขึ้นภายในช่วง 1-2 ปีหรือไม่
- เตี้ยลง หรือหลังค่อมมากขึ้น ซึ่งเป็นอาการของกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุนได้
- อาการปวดกระดูก ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งไม่ควรพบในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน
- ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุตอนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ การลดน้ำหนัก ประวัติกระดูกสะโพกหักในบิดาหรือมารดา
- ปัจจัยเสี่ยงจากวิถีชีวิตประจำวัน เช่น การสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ตั้งแต่ 3 ยูนิต/วัน รับประทานอาหารที่มีแคลเซียมต่ำ ไม่ออกกำลังกาย เป็นต้น ซึ่งเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ด้วยการให้คำแนะนำผู้ป่วย
- การหกล้ม และปัจจัยเสี่ยง
- ประวัติการเจ็บป่วยในวัยผู้ใหญ่ ซึ่งอาจทำให้สูญเสียมวลกระดูก
- ประวัติการเจ็บป่วยในวัยเด็ก ซึ่งอาจมีผลต่อมวลกระดูกสูงสุดของผู้ป่วย

การตรวจร่างกาย

แนะนำตรวจร่างกายดังนี้

- ส่วนสูง ควรวัดส่วนสูงอย่างน้อยปีละครั้ง
- น้ำหนัก และดัชนีมวลกาย
- ลักษณะกระดูกหลังผิดปกติ เช่น หลังค่อม หลังคด เป็นต้น
- การทรงตัว การเดิน
- การมองเห็น
- อาการแสดงของโรคเรื้อรังทางอายุรกรรม เช่น cushingoid appearance, blue sclera, joint inflammation เป็นต้น

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

แนะนำให้นำข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยมาช่วยในการพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ที่แนะนำส่งตรวจในผู้ป่วยทุกราย⁸⁹ ประกอบด้วย calcium, phosphate, albumin, complete blood count (CBC), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, aspartate transaminase (AST หรือ SGOT), alanine transaminase (ALT หรือ SGPT), alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D (25OHD), 24-hour urine calcium (หลังได้รับการแก้ไขภาวะขาดวิตามินดี และรับประทานแคลเซียมเพียงพออย่างน้อย 2 สัปดาห์) ซึ่งมีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัย calcium malabsorption และ hypercalciuria

อาจพิจารณาการส่งตรวจอื่นเพิ่มเติม ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้จากประวัติและ/หรือการตรวจร่างกาย⁸⁹ ได้แก่ parathyroid hormone (PTH), thyroid function tests, serum protein electrophoresis, tissue transglutaminase antibodies (celiac disease), sex hormones (estradiol ในผู้หญิง และ testosterone ในผู้ชาย) และระดับฮอร์โมนต่าง ๆ เช่น prolactin, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), cortisol เป็นต้น

คำแนะนำการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและแนวทางการตรวจเพิ่มเติม (คำแนะนำข้อที่ 1-5)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
1	เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนประกอบด้วยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ <ol style="list-style-type: none"> กระดูกสันหลังหักหรือกระดูกสะโพกหัก อันเนื่องมาจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ค่า T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ที่ตำแหน่ง lumbar spine, total hip, femoral neck หรือ 1/3 radius* ค่า T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย FRAX** สำหรับประเทศไทย มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 ค่า T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm จากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง 	I IIa IIa	B B C
2	ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ metabolic bone disease อื่น ๆ ก่อนให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน	I	B
3	ควรตรวจหาสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน และให้การดูแลรักษา ร่วมกัน	I	B
4	แนะนำส่งตรวจเพื่อประเมินกระดูกสันหลังหักแบบไม่มีอาการ ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ (อ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในหัวข้อข้อบ่งชี้ในการตรวจประเมินกระดูกสันหลังหักแบบไม่มีอาการ)	IIa	B
5	ควรตรวจหาโรคร่วมทางอายุรกรรม ซึ่งอาจเป็นข้อห้ามในการใช้ยาบางชนิด	IIa	D

*การตรวจความหนาแน่นของกระดูกต้องตรวจด้วยเครื่อง axial dual energy X-ray absorptiometry (DXA) มาตรฐานเท่านั้น แนะนำให้ใช้ค่า T-score ที่ตำแหน่ง lumbar spine, femoral neck หรือ total hip เป็นหลัก อาจพิจารณาใช้ค่า T-score ที่ตำแหน่ง 1/3 radius ได้ ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจหรือแปลผลการตรวจที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือกระดูกสะโพกได้เท่านั้น

**FRAX: Fracture Risk Assessment Tool

การตรวจคัดกรองโรคกระดูกพรุน

เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ไม่มีอาการผิดปกติ จึงไม่ได้มาพบแพทย์เพื่อทำการตรวจวินิจฉัย หรือรักษาโรคกระดูกพรุน ส่งผลให้ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเมื่อมีกระดูกหักเกิดขึ้นแล้ว แต่การส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูกในประชากรทั่วไป พบว่าไม่คุ้มค่าในแง่เศรษฐศาสตร์สาธารณสุข^{89, 91, 92, 94} ดังนั้นแนะนำให้ตรวจคัดกรองโรคกระดูกพรุนในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ หญิงวัยหมดประจำเดือน ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ผู้ป่วยโรคเรื้อรังทางอายุรกรรม และผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีผลข้างเคียงต่อกระดูก โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ที่ได้จากการซักประวัติและตรวจร่างกาย ร่วมกับการใช้ Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) สำหรับประเทศไทย และพิจารณาส่งตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกเมื่อมีข้อบ่งชี้

ในโรงพยาบาลที่ไม่มีเครื่อง DXA scan อาจพิจารณาใช้ FRAX โดยใส่เฉพาะข้อมูลปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอย่างเดียวในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้¹¹⁹⁻¹²¹ ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของบางสถาบันในต่างประเทศ^{94, 122}

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักโดย Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)

FRAX เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้ในการคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในช่วงเวลา 10 ปี ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุน ที่มีอายุระหว่าง 40-90 ปี โดยคำนวณจากปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอย่างเดียว หรือคำนวณจากปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกร่วมกับผลการตรวจ femoral neck BMD โดยปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกที่นำมาใช้ในการคำนวณ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่มีความเป็นอิสระ ไม่ขึ้นกับค่า BMD¹²³⁻¹²⁵ สามารถเก็บข้อมูลได้ง่าย จากการซักประวัติและตรวจร่างกาย ซึ่งประกอบด้วย อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการเกิดกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง บิดาหรือมารดากระดูกสะโพกหัก การสูบบุหรี่ การใช้ยา glucocorticoid โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคกระดูกพรุนแบบทุติยภูมิ และการดื่มแอลกอฮอล์ตั้งแต่ 3 ยูนิต/วัน โดยโปรแกรมจะคำนวณหาความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหัก และกระดูกหักในตำแหน่งสำคัญ (ได้แก่ clinical spine, hip, humerus และ forearm) ในช่วงเวลา 10 ปี โดยรายงานค่าเป็นเปอร์เซ็นต์

FRAX ได้รับการยอมรับให้ใช้ประโยชน์ทางคลินิกทั้งในแง่การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน⁸⁹⁻⁹³ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีค่า BMD T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5

ซึ่งเกณฑ์สำหรับเริ่มการรักษา (intervention threshold) ควรกำหนดโดยพิจารณาจากข้อมูลทางเศรษฐศาสตร์ สาธารณสุขของแต่ละประเทศ^{89, 90, 93} สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดเกณฑ์การรักษาด้วยยารักษาโรค กระดูกพรุน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งสำคัญในช่วงเวลา 10 ปี ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไป หรือความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ตั้งแต่ร้อยละ 3 ขึ้นไป^{126, 127} โดยพิจารณา จากอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนผิวขาว และค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยยา generic alendronate เป็นเวลา 5 ปี ซึ่งเป็นราคาประเมินก่อนทราบราคาจริง^{127, 128} เนื่องจากปัจจุบันราคาจริง ของ generic alendronate ในประเทศสหรัฐอเมริกามีราคาต่ำกว่าราคาประเมิน ดังนั้นเกณฑ์ที่เหมาะสม สำหรับการรักษาด้วย generic alendronate อาจจะต่ำกว่าที่กำหนดไว้เดิมได้ ในขณะที่การรักษาด้วยยารักษา กระดูกพรุนอื่นที่มีราคาสูงกว่าน่าจะใช้เกณฑ์ที่สูงกว่าเกณฑ์ดังกล่าว เนื่องจากปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะกำหนดเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ดังนั้นมูลนิธิโรครกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย แนะนำให้ใช้ เกณฑ์ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 เช่นเดียวกับ ประเทศสหรัฐอเมริกา⁹²

มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอีกหลายปัจจัยที่ไม่ได้อยู่ใน FRAX เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ สัมพันธ์กับความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลง หรือยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ เช่น โรคเรื้อรังทางอายุรกรรมอื่น ๆ เบาหวานชนิดที่ 2 การหกล้ม การใช้ยาอื่น ๆ ที่มีผลข้างเคียงต่อกระดูก เป็นต้น

FRAX อาจประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักต่ำกว่าความเป็นจริงได้ในหลายกรณีดังต่อไปนี้¹²⁹⁻

132

- มีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้นแล้วหลายครั้ง
- มีกระดูกหักเกิดขึ้นในระยะเวลาไม่นาน (เช่น ภายใน 1-2 ปี)
- ค่า lumbar spine BMD ต่ำกว่า femoral neck BMD มาก
- มีสาเหตุอื่นของโรคกระดูกพรุนร่วมด้วย เช่น โรคเบาหวาน ได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง เป็นต้น
- หกล้มบ่อย

ดังนั้นแนะนำให้ใช้ FRAX เป็นแนวทางในการวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยเท่านั้น แต่ในทางปฏิบัติ แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยยังต้องใช้วิจารณญาณในการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เป็นสำคัญ

การส่งตรวจและแปลผลความหนาแน่นของกระดูก

แนะนำส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูกเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก วินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และติดตามผลการรักษา

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูก^{89, 92, 133}

แนะนำส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูกโดยอาศัยเกณฑ์อายุและปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. ผู้หญิงอายุ 65 ปีขึ้นไป และผู้ชายอายุ 70 ปีขึ้นไป⁷³
2. ผู้หญิงที่หมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปี ซึ่งรวมถึงผู้ที่ถูกตัดรังไข่ทั้งสองข้าง
3. ผู้หญิงที่มีภาวะฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำ (hypoestrogenism) ต่อเนื่องนานกว่า 1 ปี ก่อนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ซึ่งพบได้ในผู้ที่ได้รับ GnRH agonist หรือมี functional hypothalamic amenorrhea เช่น ผู้ป่วยโรคเรื้อรังทางอายุรกรรม คนที่ออกกำลังกายอย่างหนักเป็นเวลานาน เป็นต้น โดยยกเว้นกรณีตั้งครรภ์และให้นมบุตร
4. ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี หรือผู้ชายที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี ที่มีความเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - ได้รับยา glucocorticoid ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า prednisolone 5 มก./วันต่อเนื่องกันตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป
 - มีบิดาหรือมารดากระดูกสะโพกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง¹³⁴
 - ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 20 กก./ตร.ม.⁷⁴
 - ส่วนสูงลดลงตั้งแต่ 4 ซม.ขึ้นไป เมื่อเทียบกับประวัติส่วนสูงสูงสุดของผู้ป่วย หรือตั้งแต่ 2 ซม.ขึ้นไป จากบันทึกการวัดส่วนสูง 2 ครั้ง
 - ผู้หญิงที่ได้รับการรักษาด้วย aromatase inhibitor¹³⁵ หรือผู้ชายที่ได้รับการรักษาด้วย androgen deprivation therapy^{136, 137}
 - ภาพถ่ายรังสีแสดงลักษณะ radiographic osteopenia หรือกระดูกสันหลังผิดรูปจาก vertebral fracture²³
 - มีประวัติกระดูกหักจากอุบัติเหตุไม่รุนแรง (fragility fracture)¹³⁸

การควบคุมคุณภาพของการตรวจการแปลผลความหนาแน่นของกระดูก

การตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วย DXA ควรมีการควบคุมคุณภาพอย่างใกล้ชิด เครื่อง DXA ต้องได้รับการตรวจสอบคุณภาพอย่างสม่ำเสมอและเหมาะสมตามคำแนะนำของผู้ผลิต กระบวนการตรวจและวิเคราะห์ความหนาแน่นของกระดูก ควรทำโดยนักรังสีการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรมในการตรวจอย่างเหมาะสม การแปลผลควรทำโดยแพทย์ที่ผ่านการฝึกอบรม โดยใช้แนวทางของ International Society for Clinical Densitometry (ISCD) DXA best practices¹³⁹

ตำแหน่งในการตรวจความหนาแน่นของกระดูก

แนะนำให้ใช้ central DXA คือตำแหน่ง lumbar spine และกระดูกสะโพกเป็นหลัก การตรวจที่ lumbar spine ให้วัดที่ระดับ L1-L4 ส่วนการตรวจที่สะโพกสามารถตรวจข้างใดก็ได้¹³³ อย่างไรก็ตามในการตรวจครั้งแรก อาจพิจารณาทำการตรวจทั้งสองข้างเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน และช่วยลดความผิดพลาดในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน⁸⁹

การตรวจที่ตำแหน่ง 1/3 radius ควรพิจารณาส่งตรวจเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาในการแปลผลการตรวจที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังและสะโพก เช่น กระดูกสันหลังหักหลายระดับและกระดูกสะโพกหักทั้ง 2 ข้าง degenerative spine disease เป็นต้น ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากเกินไปที่เตียงสแกนของ DXA จะรับได้ (ให้ดูข้อมูลทางเทคนิคของเครื่อง) ที่สำคัญ คือตำแหน่งนี้มี cortical bone เป็นส่วนประกอบหลัก จึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่สงสัย hyperparathyroidism ซึ่งมีการสูญเสีย cortical bone เป็นหลัก โดยแนะนำให้ทำการตรวจข้างที่ไม่ถนัด เพราะมีความหนาแน่นของกระดูกต่ำกว่าข้างที่ถนัด¹³³

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขององค์การอนามัยโลก

องค์การอนามัยโลกได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน ดังตารางที่ 2 ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ได้จากการเปรียบเทียบระหว่างความหนาแน่นของกระดูกของผู้ป่วย และค่าเฉลี่ยความหนาแน่นของกระดูกของผู้หญิงวัยสาว โดยกำหนดให้ค่าที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน^{102, 103} โดยพบความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น 1.4-2.6 เท่าทุก ๆ 1 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ลดลง^{104, 105}

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขององค์การอนามัยโลก

การวินิจฉัย	ความหนาแน่นของกระดูก (T-score)
ปกติ	T-score \geq -1.0
กระดูกบาง (low bone mass)*	-2.5 < T-score < -1.0
กระดูกพรุน (osteoporosis)	T-score \leq -2.5
กระดูกพรุนระดับรุนแรง (established osteoporosis)**	T-score \leq -2.5 ร่วมกับมีการมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง***

* บางสถาบันใช้คำว่า “osteopenia” แต่ International Society for Clinical Densitometry (ISCD)¹³³ แนะนำให้ใช้คำว่า “low bone mass” เพื่อให้สื่อว่าเป็นการวัดเชิงปริมาณ ส่วนการใช้คำว่า “osteopenia” นั้นอาจทำให้สับสนว่าเป็นการวัดเชิงคุณภาพจากลักษณะกระดูกในภาพถ่ายรังสี

** บางสถาบันใช้คำว่า severe osteoporosis ซึ่งอาจทำให้เข้าใจคลาดเคลื่อนว่าเป็นการมี T-score ต่ำมาก โดยที่ไม่ได้มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

*** กระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง หมายถึงการหักของกระดูกที่เกิดขึ้นจากอุบัติเหตุที่แรงกระแทกไม่มากไปกว่าการล้มจากทำย่ำ ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคกระดูกเมแทบอลิก ซึ่งในคนที่มีกระดูกปกติจะไม่มีการหักของกระดูกเกิดขึ้น ยกเว้นกระดูกชิ้นเล็ก เช่น กระดูกนิ้วมือ กระดูกนิ้วเท้า เป็นต้น⁸⁹

Trabecular bone score (TBS) เป็นตรรกษณบอกลักษณะพื้นผิวที่วัดความแตกต่างของระดับเฉดสีของความเป็นสีเทาของ lumbar spine ในภาพที่ได้จากการสแกนด้วย DXA การวิเคราะห์ค่า TBS ทำโดยใช้ซอฟต์แวร์ที่ติดตั้งเพิ่มเติมในเครื่อง DXA มีการศึกษาพบว่าค่านี้สามารถบ่งบอกทางอ้อมถึงโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูก trabecular โดยสมมุติฐานว่า ความแตกต่างระหว่าง pixel ของภาพถ่ายสองมิติของ DXA มีความสัมพันธ์กับการดูดกลืนรังสีของกระดูกในสามมิติ¹⁴⁰ ค่า TBS ไม่มีหน่วย ค่า TBS ที่ต่ำแสดงถึงกระดูกที่ไม่แข็งแรง มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า TBS สามารถพยากรณ์การหักของกระดูกโดยไม่ขึ้นกับความหนาแน่นของกระดูก¹⁴¹ และช่วยเพิ่มความสามารถในการพยากรณ์โอกาสเกิดกระดูกหักของ FRAX กล่าวคือ ค่า TBS ที่ต่ำจะเพิ่มค่าความเสี่ยงของ FRAX ขณะที่ค่า TBS ที่สูงจะลดค่าความเสี่ยงของ FRAX ได้มีรายงานการศึกษาความถูกต้องของการใช้ค่า TBS-adjusted FRAX แบบไปข้างหน้าในระดับนานาชาติถึง 14 รายงาน¹⁴² TBS จะส่งผลกระทบต่อเปลี่ยนแปลงค่า FRAX มากในคนอายุน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ค่า FRAX อยู่ใกล้จุดตัดของการเปลี่ยนแปลงการรักษา (intervention threshold) TBS น่าจะมีประโยชน์ที่สุดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่

2 และ primary hyperparathyroidism ซึ่งหากไม่ได้ปรับด้วย TBS แล้ว FRAX จะประเมินความเสี่ยงได้น้อยเกินไป แนะนำให้ใช้ TBS-adjusted FRAX ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และ primary hyperparathyroidism⁸⁹

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อประเมินกระดูกสันหลังหักแบบไม่มีอาการ



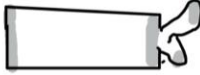






ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอาจมีกระดูกสันหลังหักแบบไม่มีอาการได้ ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักใหม่เพิ่มขึ้น⁸⁹ การตรวจหากระดูกสันหลังหักสามารถทำได้โดย lateral thoracolumbar spine X-ray หรือ vertebral fracture assessment (VFA) ด้วยเครื่อง DXA¹³³ ซึ่งมีข้อดีคือ ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าการใช้เครื่อง X-ray มาก และภาพที่ได้มี parallax effect น้อยกว่า ซึ่งมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่อ้วน หรือไม่สามารถกลั้นหายใจ ซึ่งภาพ X-ray อาจจะไม่ชัดเจนได้

ข้อบ่งชี้ในการตรวจประเมินกระดูกสันหลังหักแบบไม่มีอาการ

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจประกอบด้วยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. T-score น้อยกว่า -1.0 ร่วมกับมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้¹⁴³
 - ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป หรือผู้ชายอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป
 - ประวัติความสูงลดลงมากกว่า 4 ซม.
 - ประวัติกระดูกสันหลังหัก แต่ยังไม่มียา
 - ได้รับ glucocorticoid ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า prednisolone 5 มก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลาดั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป
2. T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
3. มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

การแปลผล VFA นั้น ISCD แนะนำให้ใช้ Genant visual semi-quantitative method^{133, 144} และอาจใช้การวัดความสูงของกระดูกสันหลังประกอบการพิจารณาได้ โดยให้การวินิจฉัยว่ามีกระดูกสันหลังหักเมื่อมีส่วนความสูงลดลงดังรูปที่ 1

ปกติ (ระดับ 0)	Wedge Fracture	Biconcave Fracture	Crush Fracture
หักเล็กน้อย (ระดับ 1, 20-25%)			
หักปานกลาง (ระดับ 2, 26-40%)			
หักรุนแรง (ระดับ 3, มากกว่า 40%)			

รูปที่ 1 การแบ่งระดับความรุนแรงของกระดูกสันหลังหักตาม Genant visual semi-quantitative method¹⁴⁴

คำแนะนำการตรวจคัดกรองโรคกระดูกพรุนและการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

(คำแนะนำข้อที่ 6-11)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
6	แนะนำให้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ผู้ป่วยโรคเรื้อรังทางอายุรกรรม และผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีผลข้างเคียงต่อกระดูก	IIa	A
7	แนะนำให้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักโดยการซักประวัติ และตรวจร่างกาย ร่วมกับการใช้ FRAX สำหรับประเทศไทย และพิจารณาส่งตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกเมื่อมีข้อบ่งชี้	IIa	B
8	แนะนำส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูกโดยอาศัยเกณฑ์อายุและปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก (อ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในหัวข้อข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูก)	IIa	B
9	แนะนำส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง axial DXA มาตรฐาน ที่ตำแหน่ง lumbar spine และสะโพกเป็นหลัก และส่งตรวจตำแหน่ง 1/3 radius เฉพาะในกรณีที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น (อ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในหัวข้อตำแหน่งในการส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูก)	I	B
10	การตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วย DXA ควรมีการควบคุมคุณภาพอย่างใกล้ชิด ควรทำโดยนักรังสีการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม การแปลผลควรทำโดยแพทย์ที่ผ่านการฝึกอบรม โดยใช้แนวทางของ International Society for Clinical Densitometry (ISCD) DXA best practices	IIa	D
11	แนะนำตรวจ TBS และใช้ TBS-adjusted FRAX ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และ primary hyperparathyroidism	IIb	D

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

แนะนำแบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเป็น 4 ระดับ ดังตารางที่ 3 โดยพิจารณาจากประวัติกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูก (T-score) ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย FRAX สำหรับประเทศไทย และปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่แตกต่างกัน

ตารางที่ 3 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก	เกณฑ์
ต่ำ	มีเกณฑ์ครบทุกข้อดังนี้
	- ไม่มีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน
	- T-score มากกว่า -1.0
	- ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย FRAX สำหรับประเทศไทย มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 3
ปานกลาง	มีเกณฑ์ครบทุกข้อดังนี้
	- ไม่มีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน
	- T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5
	- ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย FRAX สำหรับประเทศไทย มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 3
สูง	มีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
	- มีกระดูกสันหลังหัก หรือกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน
	- T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
	- ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย FRAX สำหรับประเทศไทย มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3

	<ul style="list-style-type: none"> - T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพก ได้แก่ กระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm
สูงมาก	มีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
	<ul style="list-style-type: none"> - กระดูกสันหลังหัก หรือกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน ภายในระยะเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ที่มี T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
	<ul style="list-style-type: none"> - มีกระดูกสันหลังหักซ้ำ หรือมีกระดูกสันหลังหักตั้งแต่ 2 ระดับขึ้นไป และมีความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรงมากทั้ง 2 ระดับ
	<ul style="list-style-type: none"> - มีกระดูกสะโพกหัก 2 ข้างจากโรคกระดูกพรุน กระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน หรือกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนซ้ำตั้งแต่ 3 ครั้ง หรือ 3 ตำแหน่งขึ้นไป
	<ul style="list-style-type: none"> - มีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้น ในระหว่างที่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ร่วมกับไม่พบสาเหตุอื่นของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ
	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 65 ปี หรือผู้ชายอายุตั้งแต่ 70 ปี ที่มี T-score ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือกระดูกสะโพกต่ำกว่าหรือเท่ากับ -3.5

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

คำแนะนำเวชปฏิบัติฉบับปรับปรุงใหม่ของสมาคมทางการแพทย์ในต่างประเทศหลายฉบับ มีคำแนะนำให้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้พิจารณาการรักษาโรคกระดูกพรุนที่แตกต่างกัน กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักควรได้รับยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดการหักของกระดูก อาจต้องพิจารณาให้การรักษาแบบต่อเนื่อง (sequential treatment) รวมถึงพิจารณาระยะเวลาการรักษาที่นานขึ้น^{89, 90, 93, 145}

แต่อย่างไรก็ตามพบว่าคำแนะนำของสมาคมทางการแพทย์ในต่างประเทศดังกล่าว ให้คำแนะนำเกณฑ์สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักที่ต่างกันดังแสดงในตารางที่ 4 เนื่องจากข้อจำกัดของหลักฐานทางการแพทย์ รวมถึงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญที่ต่างกันในแต่ละสมาคม ดังนั้นคณะกรรมการพัฒนาคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 จึงได้ร่วมกันกำหนดเกณฑ์สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักสำหรับประเทศไทยขึ้น เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนกลุ่มนี้สำหรับประเทศไทยต่อไป แต่อย่างไรก็ตามการตัดสินใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติยังต้องใช้วิจารณญาณในการพิจารณาเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายที่มีลักษณะทางคลินิกที่ต่างกันอย่าง

ตารางที่ 4 เกณฑ์สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักตามคำแนะนำของสมาคมทาง การแพทย์ในต่างประเทศ

Endocrine Society 2019/2020	AACE/ACE 2020	ESCEO/IOF 2019
กระดูกสันหลังหักระดับ รุนแรงหรือหลายระดับ	กระดูกหักเกิดขึ้นไม่นาน เช่น ภายใน 12 เดือน	ค่า FRAX สูงกว่าเกณฑ์ ในการเริ่มยารักษาโรค กระดูกพรุน
T-score น้อยกว่าหรือ เท่ากับ -2.5 ร่วมกับ กระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่ รุนแรง	กระดูกหักหลายตำแหน่ง	
	กระดูกหักขณะได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุน	
	กระดูกหักขณะได้รับยาที่มีผลเสียต่อกระดูก เช่น glucocorticoid	
	T-score ต่ำมาก เช่น น้อยกว่า -3.0	
	หกล้มบ่อย	
	ค่า FRAX สูงมาก เช่น มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30 ในตำแหน่งสำคัญ และมากกว่า หรือเท่ากับร้อยละ 4.5 ในตำแหน่งสะโพก	

AACE: The American Association of Clinical Endocrinologists; ACE: The American College of Endocrinology;
ESCEO: The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and
Musculoskeletal Diseases; IOF: International Osteoporosis Foundation

มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุไม่รุนแรงมีค่า T-score สูงกว่า -2.5¹⁰⁶⁻¹¹⁰ และความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า ทุก ๆ ค่าความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลง 1 SD^{104, 105} ดังนั้นผู้ป่วยที่มีกระดูกหักในตำแหน่งสำคัญ เช่น กระดูกสันหลังหัก และกระดูกสะโพกหัก ร่วมกับมีค่า T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ควรจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก นอกจากนี้ข้อมูลการศึกษาที่มีเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องแสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักซ้ำสูงมากทันทีหลังการเกิดกระดูกหักและภายใน 1-2 ปีแรกหลังเกิดกระดูกหัก หลังจากนั้นความเสี่ยงลดลงแต่ยังสูงกว่าประชากรทั่วไปที่ไม่เคยมีกระดูกหัก^{113-115, 146-154} โดยความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักซ้ำสูงมากขึ้นในผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูกสันหลังหัก^{147, 149}

ดังนั้นผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยกระดูกหักที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่ ในตำแหน่งสำคัญ เช่น กระดูกสะโพกหัก และกระดูกสันหลังหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกสันหลังหักอยู่ก่อน จึงควรอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุนไม่มีอาการผิดปกติที่ชัดเจน⁹⁷ แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำร้อยละ 5 ในปีถัดไป ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ยังไม่มีกระดูกสันหลังหัก 5 เท่า และในกรณีที่เป็นกระดูกสันหลังหักที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่ ความเสี่ยงต่อการเกิดการหักซ้ำสูงถึงร้อยละ 20 ในปีถัดไป¹⁰⁰ โดยระดับรุนแรงของกระดูกสันหลังหักเป็นตัวชี้วัดการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำ¹⁵⁵ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักภายในระยะเวลา 12 เดือน มีกระดูกสันหลังหักซ้ำร่วมกับมีความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก จึงควรอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงมาก

ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่มีใช้ในปัจจุบันมีประสิทธิภาพสูงมาก สามารถลดภาระหักของกระดูกได้ทั้งในตำแหน่งกระดูกสันหลัง กระดูกส่วนที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพก แต่พบว่าส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอย่างถูกวิธีและสม่ำเสมอ ต่อเนื่องกันตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป มีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นหรือคงที่ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาดี และไม่ได้มีสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน อาจมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงเกิดขึ้นได้ ซึ่งบ่งชี้ว่าผู้ป่วยดังกล่าวอาจมีกระดูกที่พรุนมากหรืออาจหกล้มบ่อย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่สูงมาก⁸⁹

ข้อมูลจาก systemic review และ meta-analysis ของการศึกษาแบบ observational population-based study แสดงให้เห็นว่าความหนาแน่นของกระดูกมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก โดยความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าสำหรับค่าความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลงทุก ๆ 1 SD^{104, 105} ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำมาก เช่น T-score ต่ำกว่า -3.5 เป็นต้น อาจจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก

**คำแนะนำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและเกณฑ์กลุ่มความเสี่ยงสูง
มากต่อการเกิดกระดูกหัก**

(คำแนะนำข้อที่ 12-13)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
12	แนะนำให้แบ่งความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเป็น 4 ระดับ โดยพิจารณาจากประวัติกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูก (T-score) ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย FRAX สำหรับประเทศไทย และปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก (ดังแสดงในตารางที่ 3)	IIa	B
13	แนะนำให้จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ในกรณีที่มีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้ <ul style="list-style-type: none"> - กระดูกสันหลังหัก หรือกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน ภายในระยะเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ที่มี T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 - มีกระดูกสันหลังหักซ้ำ หรือมีกระดูกสันหลังหักตั้งแต่ 2 ระดับขึ้นไป และมีความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรงมากทั้ง 2 ระดับ - มีกระดูกสะโพกหัก 2 ข้างจากโรคกระดูกพรุน กระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน หรือกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนซ้ำตั้งแต่ 3 ครั้ง หรือ 3 ตำแหน่งขึ้นไป - มีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้น ในระหว่างที่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ร่วมกับไม่พบสาเหตุอื่นของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ - ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 65 ปี หรือผู้ชายอายุตั้งแต่ 70 ปี ที่มี T-score ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือกระดูกสะโพกต่ำกว่าหรือเท่ากับ -3.5 	IIa IIa IIa IIa IIb	B B B C D

การรักษาแบบไม่ใช้ยา

การรักษาแบบไม่ใช้ยาและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เป็นพื้นฐานสำคัญที่ช่วยคงความแข็งแรงของกระดูก ชะลอการลดลงของมวลกระดูก ลดความเสี่ยงของการหกล้ม และป้องกันการเกิดกระดูกหักในอนาคต ดังนั้นควรแนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในประชากรทั่วไป ทั้งที่มีและยังไม่มีโรคกระดูกพรุน

แคลเซียมและวิตามินดี

- แคลเซียม

แคลเซียมเป็นส่วนประกอบสำคัญของกระดูก ช่วยให้กระดูกมีความแข็งแรง ร้อยละ 99 ของแคลเซียมในร่างกายคือแคลเซียมที่สะสมในกระดูก อีกร้อยละ 1 คือแคลเซียมที่ถูกนำไปใช้ในการทำงานในกระบวนการต่าง ๆ ของร่างกาย หากระดับแคลเซียมในส่วนนี้ลดลงจะเกิดการกระตุ้นการสลายแคลเซียมจากกระดูกเพื่อนำมาใช้งานดังกล่าว เนื่องจากร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์แคลเซียมได้เอง จึงมีความจำเป็นต้องรับประทานแคลเซียมให้เพียงพอ โดยปริมาณแคลเซียม (elemental calcium) ที่เหมาะสมสำหรับผู้ใหญ่ที่มีอายุระหว่าง 19-50 ปี คือ 800 มก./วัน วัยรุ่นอายุระหว่าง 9-18 ปี และผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 51 ปีขึ้นไป คือ 1,000 มก./วัน¹⁵⁶ ปริมาณแคลเซียมที่ควรได้รับต่อวันในแต่ละช่วงอายุ แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ปริมาณแคลเซียมที่ควรได้รับต่อวันสำหรับประชากรไทย ประโยชน์ของการได้รับแคลเซียมอย่างเพียงพอ และปริมาณแคลเซียมสูงสุดที่สามารถรับประทานได้ในแต่ละช่วงอายุ¹⁵⁷

ช่วงอายุ	ปริมาณแคลเซียมที่ควรได้รับ (มก./วัน)	ประโยชน์ของการได้รับแคลเซียมอย่างเพียงพอ	ปริมาณแคลเซียมสูงสุดที่สามารถรับประทานได้ (มก./วัน)
น้อยกว่า 6 เดือน	210	เพิ่มมวลกระดูกเพื่อให้มีมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass)	1,000
6 เดือน – 1 ปี	260		1,500
1-3 ปี	500		2,500
4-8 ปี	800		2,500
9-18 ปี	1,000		3,000
19-50 ปี	800	เพื่อให้กระดูกแข็งแรงและคงภาวะสมดุลของแคลเซียมในร่างกาย	2,500
มากกว่า 50 ปี และผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน	1,000	<ul style="list-style-type: none"> - ลดการสูญเสียมวลกระดูก - รักษาและลดความรุนแรงของโรคกระดูกพรุน (ถ้ามี) - อาจลดความเสี่ยงของกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน 	2,000

การศึกษาในประชากรบางกลุ่มในประเทศไทย พบว่าส่วนใหญ่ได้รับแคลเซียมจากอาหารไม่เพียงพอ ค่าเฉลี่ย 300-350 มก./วัน¹⁵⁶ ดังนั้นถ้าต้องการให้ได้แคลเซียมจากอาหารเพียงพอ ควรเลือกรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง โดยแหล่งแคลเซียมในอาหารที่ดีที่สุด คือ นม และผลิตภัณฑ์จากนม ได้แก่ โยเกิร์ต และชีส ซึ่งมีแคลเซียมสูงและถูกดูดซึมได้ดี แนะนำให้บริโภคนมไขมันต่ำและผลิตภัณฑ์จากนมไขมันต่ำ สำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุแนะนำให้ดื่มนมไขมันต่ำวันละ 1-2 แก้ว เพื่อให้ได้รับแคลเซียมที่เพียงพอ¹⁵⁸ สำหรับผู้ที่มีอาการปวดท้อง ท้องเสีย แน่นท้องจากการดื่มนม ซึ่งเกิดจากการย่อยแลคโตสบกพร่อง (lactose intolerance) แนะนำให้เริ่มดื่มนมครั้งละน้อย ๆ แล้วค่อย ๆ เพิ่มปริมาณต่อวันจนดื่มได้ครบ 1 แก้วในเวลา 1-2 สัปดาห์ และไม่ดื่มนมขณะท้องว่าง¹⁵⁸ หรืออาจเลือกนมที่ผ่านการย่อยแลคโตสบางส่วนโดยจุลินทรีย์ เช่น โยเกิร์ต นมเปรี้ยว หรือนมปราศจากแลคโตสแทน

แหล่งอาหารแคลเซียมสูงอื่นๆ ได้แก่ ปลาที่รับประทานทั้งกระดูก ปลากระป๋อง ปลาฉิ่งฉ้าง กุ้งแห้ง เต้าหู้ ถั่ว เมล็ดธัญพืช และผักใบเขียว อย่างไรก็ตาม พืชจำพวกเมล็ดและพืชตระกูลถั่วต่างๆ ที่เปลือกด้านนอกจะมีสารไฟเตตอยู่มาก และผักใบสีเขียวเข้มบางชนิดมีสารออกซาเลตปริมาณมากเช่นกัน โดยใบอ่อนหรือต้นอ่อนจะมีปริมาณสารออกซาเลตมากกว่าใบแก่หรือต้นแก่ ซึ่งทั้งสารไฟเตตและออกซาเลตจะยับยั้งการดูดซึมแคลเซียม การปรุงอาหารด้วยความร้อนสามารถลดปริมาณสารไฟเตตและออกซาเลตได้ ช่วยให้ร่างกายสามารถดูดซึมแคลเซียมจากอาหารเหล่านี้ไปใช้ได้ดีขึ้น โดยการทอดหรือคั่วช่วยลดสารไฟเตตและออกซาเลตได้มากที่สุด การต้มหรือนึ่งช่วยลดลงได้บ้าง และการลวกน้ำทิ้งก่อน 1 ครั้งก่อนนำมาปรุงอาหารอาจสามารถลดปริมาณออกซาเลตได้มากถึงร้อยละ 80

ตัวอย่างปริมาณแคลเซียมในอาหารแสดงในตารางที่ 6 ผักใบเขียวหลายชนิดที่มีแคลเซียมปานกลางถึงสูง แต่ในขณะเดียวกันอาจมีสารออกซาเลตสูง (มากกว่า 300 มก./100 กรัม) ซึ่งนอกจากจะยับยั้งการดูดซึมแคลเซียมแล้ว ยังเพิ่มโอกาสเกิดนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง เช่น ผักโขม (100 กรัม มีออกซาเลต 1,090 มก.) ผักปวยเล้ง (100 กรัม มีออกซาเลต 970 มก.) ผักแพว (100 กรัม มีออกซาเลต 956 มก.) ใบชะพลู (100 กรัม มีออกซาเลต 690 มก.) ใบยอ (100 กรัม มีออกซาเลต 387 มก.) ดังนั้นควรเลือกรับประทานผักใบเขียวที่มีแคลเซียมสูง (แคลเซียมมากกว่า 50 มก./100 กรัม) และออกซาเลตต่ำ เช่น คะน้า กวางตุ้ง ชี้อหลิขันธ์ ตำลึง บวบก ถั่วพู กระเจี๊ยบเขียว (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 6 ตัวอย่างปริมาณแคลเซียมในอาหารแต่ละชนิด

ชนิดอาหาร และปริมาณ ต่อหนึ่งส่วน	ปริมาณแคลเซียม โดยประมาณ (มก.)	ชนิดอาหาร และ ปริมาณต่อหนึ่งส่วน	ปริมาณแคลเซียม โดยประมาณ (มก.)
นมวัว 240 มล.	250 - 300	งาดำ 1 ชต.	130
นมถั่วเหลือง 240 มล.	15 - 70	คะน้า 100 กรัม	245
นมถั่วเหลืองเสริมแคลเซียม	250 - 300	กวาดั่ง 100 กรัม	105
ไอศกรีมที่มีนมเป็นส่วนผสม 1 ก้อน	85-90	บรอกโคลี 100 กรัม	50
เนยแข็ง 100 กรัม	525	ผักกาดขาว 100 กรัม	50
ชีส 100 กรัม	720	ใบซีเล็ค 100 กรัม	160
ถั่วแระต้ม 100 กรัม	195	ตำลึง 100 กรัม	125
ถั่วลันเตา 100 กรัม	170	ใบบัวบก 100 กรัม	145
เต้าหู้แข็ง 100 กรัม	130 - 200	ถั่วพู 100 กรัม	35
เต้าหู้อ่อน 100 กรัม	150 - 250	ใบชะพลู 100 กรัม	600
โยเกิร์ต 1 ถ้วย (150 มล.)	160	ใบยอ 100 กรัม	420
ไข่ไก่ 1 ฟอง	60	ผักแพว 100 กรัม	570
กุ้งแห้ง 2 ชต.	270	ยอดสะเดา 100 กรัม	350
ปลาตัวเล็ก 2 ชต.	225	ผักปวยเล้ง 100 กรัม	100
ปลาฉิ่งฉ้าง 100 กรัม	535	มะขามหวาน 100 กรัม	140
ปลากระป๋อง 2 ชต.	90	ยอดแค 100 กรัม	400
กะปิ 2 ชช.	155	ผักกะเจต 100 กรัม	390

*ผักดิบ 100 กรัม เท่ากับปริมาณ ¼ - 1 ถ้วยตวง หรือ 50-70 กรัม หรือ 2 ทัพพี

ตารางที่ 7 ตัวอย่างผักใบเขียวที่มีแคลเซียมสูง จำแนกตามปริมาณออกซาเลต

ปริมาณออกซาเลต	ตัวอย่างผักที่มีปริมาณแคลเซียมสูง
ต่ำ	คะน้า กวาดั่ง ซีเล็ค ตำลึง บัวบก ถั่วพู
ปานกลาง	กะเพรา กระเจต ยอดแค ผักบุ้งจีน สะเดา
สูง	ใบยอ ชะพลู ผักโขม มะเขือพวง ยอดกระถิน

ในผู้สูงอายุและผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ควรแนะนำให้ได้รับแคลเซียมจากอาหารเป็นหลักก่อน หากไม่เพียงพอจึงพิจารณาให้แคลเซียมเสริม¹⁵⁸ โดยปริมาณแคลเซียมที่ควรได้รับต่อวัน มาจากผลรวมของแคลเซียมในอาหารและแคลเซียมเสริม โดยแคลเซียมเสริมที่มีใช้ในปัจจุบันมีหลายชนิดและหลายรูปแบบ เช่น ชนิดเม็ด ชนิดเม็ดฟู ชนิดผง เป็นต้น โดยแคลเซียมเสริมแต่ละชนิดมีปริมาณ elemental calcium ที่แตกต่างกันดังนี้ แคลเซียมคาร์บอเนต มี elemental calcium ร้อยละ 40 แคลเซียมซิเตรท มีร้อยละ 21 แคลเซียมแลคเตทกลูโคเนทและแคลเซียมแอลทรีโอเนท มีร้อยละ 13 และแคลเซียมกลูโคเนท มีร้อยละ 9 ดังนั้นควรเลือกแคลเซียมคาร์บอเนตก่อน เนื่องจากมีราคาถูกและมีปริมาณ elemental calcium ต่อเม็ดมากกว่าแคลเซียมชนิดอื่น⁸⁹ แนะนำให้รับประทานแคลเซียมคาร์บอเนตร่วมกับมื้ออาหารหรือหลังอาหารทันที กรณีมีอาการข้างเคียง เช่น ท้องผูก ท้องอืด เป็นต้น อาจแก้ไขโดยการลดปริมาณแคลเซียมเสริมต่อมื้อ และไปเพิ่มจำนวนมื้อของการให้แคลเซียมเสริมแทน ถ้ายังไม่ดีขึ้นให้พิจารณาเปลี่ยนเป็นรูปแบบผงหรือเม็ดฟูแทน หรืออาจพิจารณาใช้แคลเซียมซิเตรทแทน⁸⁹ ซึ่งแคลเซียมซิเตรทมีประโยชน์ในผู้ป่วย achlorhydria หรือใช้ยาลดกรด เนื่องจากร่างกายสามารถดูดซึมแคลเซียมซิเตรทได้โดยไม่ต้องอาศัยกรดในกระเพาะอาหารแบบแคลเซียมคาร์บอเนต จึงสามารถรับประทานแคลเซียมซิเตรทเวลาใดก็ได้ ปริมาณแคลเซียมรวมในแต่ละมื้อไม่ควรเกิน 500-600 มก. หากจำเป็นต้องได้ในปริมาณที่มากกว่านี้ควรแบ่งให้หลายมื้อ⁸⁹

ผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจในไตควรได้รับการประเมินสาเหตุของการเกิดนี้ ส่วนประกอบของนี้ และภาวะ hypercalciuria โดยการส่งตรวจระดับแคลเซียมในปัสสาวะ 24 ชม. ก่อนการให้แคลเซียมเสริม ในกรณีที่มี hypercalciuria แนะนำให้ส่งตรวจระดับโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชม.เพิ่มเติม เนื่องจากการรับประทานอาหารที่มีโซเดียมสูงมีผลเพิ่มการขับแคลเซียมทางปัสสาวะ และอาจพิจารณาให้การรักษาด้วย hydrochlorothiazide ซึ่งช่วยลดการขับแคลเซียมทางปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่มี hyperoxaluria และจำเป็นต้องเสริมแคลเซียม แนะนำให้เลือกใช้แคลเซียมซิเตรท⁸⁹

แนะนำให้ประเมินปริมาณแคลเซียมที่ได้รับจากอาหาร และให้เพิ่มการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูงก่อนพิจารณาให้แคลเซียมเสริม⁸⁹ ปัจจุบันมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการได้รับแคลเซียมอย่างเพียงพอต่อกระดูกทั้งในประชากรทั่วไป และผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน¹⁵⁹ ไม่แนะนำปริมาณแคลเซียมที่มากกว่า 1,500 มก./วัน เนื่องจากไม่มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ต่อกระดูกที่เพิ่มขึ้น แต่มีข้อมูลว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้^{89-91, 93, 159-164}

คำแนะนำเรื่องแคลเซียม (คำแนะนำข้อที่ 14-17)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
14	ผู้ใหญ่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ควรได้รับแคลเซียม 800 มก./วัน ส่วนผู้ใหญ่อายุมากกว่า 50 ปีและหญิงวัยหมดประจำเดือนควรได้รับแคลเซียม 1,000 มก./วัน โดยเน้นการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง โดยเฉพาะนมและผลิตภัณฑ์จากนมไขมันต่ำ	I	A
15	ควรพิจารณาให้แคลเซียมเสริมในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับแคลเซียมจากอาหารไม่เพียงพอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุน	I	A
16	ไม่แนะนำให้รับประทานแคลเซียมมากกว่า 1,500 มก./วัน ซึ่งรวมทั้งแคลเซียมจากอาหารและแคลเซียมเสริม	III	B
17	ผู้ป่วยที่มีประวัตินิ่วในไตควรได้รับการประเมินสาเหตุของการเกิดนิ่ว ส่วนประกอบของนิ่ว และภาวะ hypercalciuria ก่อนให้แคลเซียมเสริม	IIb	B

- วิตามินดี

วิตามินดีเป็นวิตามินที่มีความสำคัญต่อการควบคุมระดับแคลเซียมในร่างกาย ช่วยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตจากลำไส้เล็ก และกระตุ้นการดูดกลับแคลเซียมที่ไต วิตามินดีแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ วิตามินดีสอง (vitamin D₂) และวิตามินดีสาม (vitamin D₃) วิตามินดีทั้งสองชนิดต่างกันที่โครงสร้างทางเคมี และแหล่งที่มา โดย vitamin D₂ ได้มาจากพืช ยีสต์ และเม็ดยา ส่วน vitamin D₃ ได้มาจากสัตว์ และจากการสังเคราะห์ที่เซลล์ผิวหนังของมนุษย์ ปริมาณวิตามินดีที่ร่างกายได้รับร้อยละ 80-90 มาจากการสังเคราะห์ที่เซลล์ผิวหนังจากการได้รับแสงแดดที่มี ultraviolet B (UVB) สูง คือระหว่าง 9.00-15.00 น. และส่วนน้อยได้มาจากอาหาร¹⁶⁵

การตรวจประเมินภาวะขาดวิตามินดีในเวชปฏิบัติ ทำได้โดยการส่งตรวจระดับ 25-hydroxyvitamin D (25OHD) โดย chemiluminescence immunoassay ซึ่งรายงานผลเป็น total 25OHD ไม่ได้แยกชนิด 25OHD₂ และ 25OHD₃ ซึ่งอาจมีข้อจำกัดเนื่องจากชุดตรวจของบางบริษัทวัดระดับ 25OHD₂ ได้ไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการเสริม vitamin D₂ อาจวัดระดับ 25OHD ได้ต่ำกว่าความเป็นจริง ดังนั้นควรเลือกใช้ชุดตรวจที่สามารถวัดระดับของ 25OHD₂ ได้ในระดับที่น่าเชื่อถือและเป็นที่ยอมรับตามเกณฑ์มาตรฐาน

การขาดวิตามินดีในผู้ป่วยกระดูกพรุนมีผลทำให้โรคกระดูกพรุนแย่ลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และมีผลทำให้ประสิทธิภาพการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุนลดลง นอกจากนี้การขาดวิตามินดีขั้นรุนแรงเป็นเวลานานในผู้ใหญ่ทำให้เกิด osteomalacia ระดับ 25OHD ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน คือ 30-50 นก./มล.⁸⁹ เนื่องจากมีหลักฐานจากบางการศึกษาพบ secondary hyperparathyroidism ในผู้ที่มีระดับ 25OHD ต่ำกว่า 30 นก./มล.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ ระดับ 25OHD ที่มากกว่า 30 นก./มล. ช่วยให้มีการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารได้สูงสุด และมีรายงานว่าช่วยคงมวลกล้ามเนื้อและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ลดความเสี่ยงต่อการหกล้มในผู้สูงอายุ ลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก รวมทั้งเพิ่มประสิทธิภาพของยารักษาโรคกระดูกพรุนด้วย^{89, 90, 161} แนะนำให้ตรวจระดับ 25OHD ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการขาดวิตามินดี ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่กำลังรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน¹⁶⁹ แต่ไม่แนะนำให้ตรวจในประชากรทั่วไป

ผู้สูงอายุและผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอาจรับแสงแดดช่วงเวลาระหว่าง 9-15 น. ซึ่งมี UVB สูง เพื่อกระตุ้นการสังเคราะห์วิตามินดีที่เซลล์ผิวหนัง^{170, 171} แต่มีข้อจำกัดคือ ปริมาณวิตามินดีที่สังเคราะห์ได้จากเซลล์ผิวหนังมีความแตกต่างกันขึ้นกับสีผิว (คนผิวคล้ำจะสร้างวิตามินดีได้น้อยกว่าคนผิวขาวเมื่อได้รับแสงแดดในระยะเวลาที่เท่ากัน) ช่วงเวลาที่โดนแดด (ระหว่าง 9.00-15.00 น. และยิ่งใกล้เที่ยงวัน จะได้รับ UVB มากขึ้น) ฤดูกาล เมฆหรือมลภาวะมีผลกันไม่ให้แสงแดดตกกระทบผิวโลก การทาครีมกันแดดหรือใส่เสื้อผ้าปิดผิวหนังทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์วิตามินดีได้ นอกจากนี้การสังเคราะห์วิตามินดีของเซลล์ผิวหนังลดลงเมื่ออายุมากขึ้น พบว่าคนอายุ 70 ปีมีสังเคราะห์วิตามินดีที่เซลล์ผิวหนังน้อยกว่าคนอายุ 20 ปีถึง 4 เท่า¹⁷² ดังนั้นการกำหนดว่าควรได้รับแสงแดดนานและบ่อยเท่าใดจึงจะสังเคราะห์วิตามินดีได้เพียงพอทำได้ยาก เพราะมีความแตกต่างกันขึ้นกับลักษณะของแต่ละคนและสิ่งแวดล้อมรอบตัว

อาหารตามธรรมชาติมีวิตามินดีไม่มาก อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการเสริมวิตามินดีเข้าไปในผลิตภัณฑ์อาหารบางชนิด เช่น นม ซีล ไข่ น้ำผลไม้ เพื่อให้ร่างกายได้รับวิตามินดีจากอาหารมากขึ้น ตัวอย่างแหล่งอาหารวิตามินดี และปริมาณวิตามินดีที่ควรได้รับต่อวันสำหรับคนไทยแสดงในตารางที่ 8 และตารางที่ 9 ตามลำดับ

ตารางที่ 8 ปริมาณวิตามินดีในอาหารตามธรรมชาติ

ชนิดอาหาร และปริมาณ	ปริมาณวิตามินดี (ยูนิิต)
ไข่แดง 1 ฟอง	20 - 40
นมวัว 240 มล.	100
นมถั่วเหลือง 240 มล.	120
น้ำมันตับปลา 1 ชช. (5 มล.)	400 - 1,000
เห็ดหอมสด 100 กรัม	100
เห็ดหอมตากแห้ง 100 กรัม	1,600
เนื้อปลาแซลมอนเลี้ยงตามธรรมชาติ 100 กรัม	600 - 1,000
เนื้อปลาแซลมอนเลี้ยงในฟาร์ม 100 กรัม	100 - 250
ปลากระป๋อง 1 กระป๋อง (เนื้อปลาทูน่า ปลาซาดีน หรือปลาแมคเคอเรล 100 กรัม)	230 - 300

ตารางที่ 9 ปริมาณวิตามินดีที่แนะนำต่อวัน และปริมาณวิตามินดีสูงสุดที่สามารถบริโภคได้ในแต่ละวัน

โดยไม่เกิดอันตรายต่อร่างกาย^{158, 165}

อายุ	ปริมาณวิตามินดีที่แนะนำต่อวัน (ยูนิิต)	ปริมาณวิตามินดีสูงสุดต่อวัน (ยูนิิต)
19 - 70 ปี	600	4,000
≥ 71 ปี	800	

*ในคนอ้วน ผู้ที่รับประทานยาบางชนิด เช่น ยาต้านชัก สเตียรอยด์ ยาต้านเชื้อรา (เช่น ketoconazole) ยาต้านไวรัสเอดส์ อาจมีความต้องการวิตามินดีเพิ่มขึ้น 2-3 เท่า

แนะนำให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่อาจมีระดับวิตามินดีไม่เพียงพอ เพื่อให้มีระดับ 25OHD 30-50 นก./มล.¹⁷³ โดยแนะนำเสริม vitamin D₂ 20,000 ยูนิิต/สัปดาห์⁶⁹ หรือ vitamin D₃ 800-2,000 ยูนิิต/วัน¹⁷⁴ ซึ่งเป็นวิตามินดีธรรมชาติ ที่ยังไม่ออกฤทธิ์ (native หรือ inactive vitamin D) ในผู้ป่วยที่มีโรคตับหรือการทำงานของไตบกพร่อง อาจพิจารณาให้อ่อนฤทธิ์ของวิตามินดีแทนได้ ในกรณีที่วัดระดับ 25OHD ได้น้อยกว่า 20 นก./มล. แนะนำให้ vitamin D₂ 40,000- 60,000 ยูนิิต/สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 3 เดือน จากนั้นลดเหลือ 20,000 ยูนิิต/สัปดาห์ โดยขนาดยาที่ให้ในระยะยาวอาจมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน กรณีผู้ป่วยมีกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนและไม่สามารถส่งตรวจระดับ 25OHD ได้ อาจ

พิจารณาให้วิตามินดีขนาดสูงในช่วงแรกก่อน และปรับลดเป็นขนาดปกติต่อไป¹⁷⁵ อย่างไรก็ตามถ้าสามารถติดตามระดับ 25OHD ได้ อาจมีประโยชน์ในการปรับขนาดยาให้ได้ระดับ 25OHD ที่เหมาะสมมากขึ้น

ไม่แนะนำให้รับประทานวิตามินรวมแบบเม็ด (multivitamin tablet) เสริม เพื่อให้ได้ปริมาณวิตามินดีที่เพียงพอ เนื่องจากวิตามินรวมแบบเม็ดมีวิตามินเอปริมาณสูง การรับประทานอย่างต่อเนื่อง อาจเสี่ยงต่อการเกิด chronic vitamin A intoxication โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ซึ่งนำไปสู่การสูญเสียมวลกระดูก และเกิดกระดูกหักได้¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

คำแนะนำเรื่องวิตามินดี (คำแนะนำข้อที่ 18-20)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
18	แนะนำให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมีระดับ total 25-hydroxyvitamin D (25OHD) 30-50 นก./มล.	I	A
19	แนะนำตรวจระดับ 25OHD ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงต่อการขาดวิตามินดี	IIa	B
20	ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจระดับ 25OHD ได้ แนะนำให้วิตามินดีเสริม ได้แก่ vitamin D ₂ 20,000 ยูนิต/สัปดาห์ หรือ vitamin D ₃ 800-2,000 ยูนิต/วัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุน	IIa	A

โภชนาการในผู้สูงอายุและผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

- รูปแบบการรับประทานอาหาร

รูปแบบการรับประทานอาหารเพื่อสุขภาพคือ รับประทานอาหารที่สมดุล ในปริมาณที่เหมาะสม และได้รับสารอาหารครบถ้วนทั้ง 5 หมู่ โดยเน้นการรับประทานผัก ผลไม้ ธัญพืช ถั่ว นม ผลิตภัณฑ์จากนม ไขมันต่ำ และเนื้อสัตว์ที่มีไขมันอิ่มตัวน้อย เช่น ไก่ ปลา ซึ่งนอกจากจะส่งผลดีต่อสุขภาพโดยรวมแล้ว ยังส่งผลดีต่อสุขภาพของกระดูกและกล้ามเนื้อ ลดความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน และลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอีกด้วย ตัวอย่างอาหารรูปแบบนี้ ได้แก่ อาหารแบบเมดิเตอร์เรเนียน และอาหารของชาวเอเชียที่เน้นการรับประทานปลาและถั่วเหลือง สำหรับคนไทยสามารถใช้รูปแบบการรับประทานอาหารที่แนะนำ โดยกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข เพื่อป้องกันโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง โดยรับประทานอาหารที่เหมาะสมตามสูตรเมนูอาหาร 2:1:1 กล่าวคือ แต่ละมื้อให้แบ่งจานอาหารแบนขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9 นิ้ว ออกเป็น 4 ส่วน เท่า ๆ กัน โดย 2 ส่วน (ครึ่งจาน) ให้เป็นผักอย่างน้อย 2 ชนิด อีก 1 ส่วน (1/4 จาน) เป็นข้าว แป้ง เน้นเลือกข้าวที่ไม่ขัดสี เช่น ข้าวกล้อง หรือข้าวซ้อมมือ ขนมปังโฮลวีท และธัญพืช และอีก 1 ส่วน

(1/4 จาน) เป็นโปรตีน เน้นเนื้อสัตว์ไขมันต่ำ เช่น เนื้อไก่ไม่ติดหนัง เนื้อปลา ไข่ ถั่วเหลือง เต้าหู้ โปรตีนเกษตร และทุกมื้อสามารถรับประทานผลไม้สดรสหวานน้อยร่วมด้วยในปริมาณเท่าจานรองกาแฟ หรือผลไม้หั่นชิ้น ประมาณ 6-8 ชิ้น ผลไม้ผลขนาดกลาง 1 ผล หรือผลไม้ผลขนาดเล็ก 4-6 ผล เพื่อให้ร่างกายได้รับวิตามินและเกลือแร่ครบถ้วน นอกจากนี้ยังแนะนำให้ดื่มนมไขมันต่ำ หรือรับประทานผลิตภัณฑ์จากนมไขมันต่ำวันละ 1-2 แก้ว เพื่อให้ร่างกายได้รับแคลเซียมจากอาหารในปริมาณที่เพียงพอ

สำหรับรูปแบบอาหารมังสวิรัตินั้น แม้ว่าจะจัดเป็นอาหารสุขภาพรูปแบบหนึ่ง ซึ่งร่างกายจะได้รับแมกนีเซียม โพแทสเซียม วิตามินเค สารต้านอนุมูลอิสระ และไฟโตนิวเทรียนที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบในปริมาณมาก แต่จะได้รับแคลเซียม วิตามินดี วิตามินบี 12 และโปรตีนน้อยกว่าอาหารสุขภาพอื่น ๆ โดยเฉพาะกลุ่มมังสวิรัตินี้แบบวีแกน ซึ่งนอกจากจะงดรับประทานเนื้อสัตว์ทุกชนิดแล้ว ยังงดรับประทานนมและไข่ด้วย ซึ่งทั้งนมและไข่เป็นแหล่งอาหารโปรตีนและแคลเซียมที่สำคัญ การศึกษาพบว่ากลุ่มคนที่รับประทานอาหารแบบมังสวิรัตินี้มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและสะโพกน้อยกว่าผู้ที่รับประทานเนื้อสัตว์ร้อยละ 4 และเมื่อวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มวีแกน พบว่ามีความหนาแน่นของกระดูกน้อยกว่าผู้ที่รับประทานเนื้อสัตว์ร้อยละ 6 โดยเฉพาะกลุ่มที่ได้รับแคลเซียมจากอาหารน้อยกว่าวันละ 525 มก. จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ดังนั้นกลุ่มมังสวิรัตินี้โดยเฉพาะวีแกน ควรได้รับแคลเซียมเสริมในรูปแบบของอาหารที่เสริมแคลเซียมหรือยาเม็ดแคลเซียม เพื่อให้ได้รับปริมาณแคลเซียมที่เพียงพอ^{179, 180}

ในทางตรงข้าม รูปแบบการรับประทานอาหารที่มีผลเสียต่อสุขภาพ โดยเฉพาะอาหารแบบตะวันตก ซึ่งเป็นอาหารไขมันสูงและเค็มจัด และสัดส่วนของโปรตีนส่วนใหญ่มาจากเนื้อสัตว์แปรรูป เช่น ไส้กรอก แฮม เบคอน เป็นต้น นอกจากนี้ นมและผลิตภัณฑ์จากนมไขมันเต็มส่วน เบเกอรี่ ของทอด อาหารจานด่วน น้ำอัดลม พบว่าสัมพันธ์กับความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลง และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก¹⁸¹ อาจเนื่องมาจากอาหารที่มีไขมันสูงจะรบกวนการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ ร่วมกับโซเดียมในปริมาณมากส่งผลให้มีการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ปริมาณฟอสเฟตอินทรีย์ (inorganic phosphate) ที่เป็นส่วนประกอบของสารถนอมอาหารในอาหารแปรรูป เบเกอรี่ และน้ำอัดลม ซึ่งสามารถถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้เกือบทั้งหมด อาจรบกวนสมดุลแคลเซียม และเพิ่มการสลายกระดูกได้ในขณะที่ฟอสเฟตในโปรตีนจากสัตว์และพืชตามธรรมชาติจะอยู่ในรูปฟอสเฟตอินทรีย์ (organic phosphate) ซึ่งดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้เพียงร้อยละ 40-60

คำแนะนำด้านโภชนาการ (คำแนะนำข้อที่ 21)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
21	แนะนำรับประทานอาหารสุขภาพรูปแบบใดก็ได้ ที่มีสารอาหารครบทั้ง 5 หมู่ ที่สามารถปฏิบัติได้จริงในระยะยาว เพื่อรักษาน้ำหนัก และ/หรือดัชนีมวลกายให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม	Ila	C

- โปรตีน

การที่ร่างกายได้รับโปรตีนปริมาณที่เพียงพอจากอาหาร ส่งผลดีต่อสุขภาพกระดูกและกล้ามเนื้อ ทั้งนี้ต้องได้รับพลังงานรวมจากอาหารอย่างเพียงพอ ประมาณ 30-35 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัว 1 กก./วัน ซึ่งขึ้นกับระดับกิจกรรมทางกาย การรับประทานโปรตีนมีผลกระตุ้นการหลั่งกรดจากระเพาะอาหาร ทำให้ลำไส้เล็กดูดซึมแคลเซียมได้ดีขึ้น กดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และเพิ่มการสร้าง insulin-like growth factor-1 (IGF-I) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูก เมื่ออายุมากขึ้นนอกจากร่างกายจะมีการสูญเสียมวลกระดูกเพิ่มขึ้นแล้ว ยังมีการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ ความแข็งแรง และ/หรือหน้าที่ของกล้ามเนื้อ ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อพร่อง (sarcopenia) การสลายของกระดูกและกล้ามเนื้อที่เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ เพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้มและการเกิดกระดูกหัก ส่งผลให้เกิดภาวะทุพพลภาพ ภาวะพึ่งพา คุณภาพชีวิตลดลง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต¹⁸²

ปริมาณโปรตีนจากอาหารที่เหมาะสมสำหรับผู้ใหญ่ไทย คือ 1 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก./วัน สำหรับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ผู้ใหญ่ทั้งเพศชายและหญิงที่อายุมากกว่า 50 ปี มีความต้องการโปรตีนเพิ่มขึ้นเล็กน้อย คือ 1-1.2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก./วัน เนื่องจากระบบกล้ามเนื้อและกระดูกมีการเสื่อมเมื่ออายุมากขึ้น ในขณะที่ร่างกายมีความสามารถในการใช้โปรตีนได้น้อยลง (anabolic resistance) ร่วมกับร่างกายอาจมีการอักเสบมากขึ้นจากโรคร่วมต่าง ๆ^{182, 183}

แหล่งอาหารโปรตีนจากสัตว์ถือว่าเป็นโปรตีนที่มีคุณภาพสูง และดีกว่าโปรตีนจากพืช เนื่องจากโปรตีนจากสัตว์จัดเป็นโปรตีนที่สมบูรณ์ กล่าวคือ มีกรดอะมิโนที่จำเป็นอย่างครบถ้วน ร่างกายสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้เต็มที่ ในขณะที่โปรตีนจากพืชเป็นโปรตีนที่ไม่สมบูรณ์ มีกรดอะมิโนที่จำเป็นไม่ครบถ้วน ยกเว้นโปรตีนจากถั่วเหลืองซึ่งเป็นโปรตีนจากพืชเพียงชนิดเดียวที่เป็นโปรตีนที่สมบูรณ์ อาหารที่เป็นแหล่งของโปรตีนมีปริมาณโปรตีนแตกต่างกัน จึงมีการกำหนดส่วนของโปรตีนเพื่อให้ทราบปริมาณโปรตีนที่เทียบเคียงกันในอาหารแต่ละชนิด โดยโปรตีน 1 ส่วน คือ ปริมาณโปรตีน 7 กรัม ซึ่งเทียบเท่ากับ

เนื้อสัตว์ไม่ติดมัน 2 ชต. หรือ ไข่ทั้งฟอง 1 ฟอง หรือ ไข่ขาว 2 ฟอง หรือ เต้าหู้หลอด 2/3 หลอด หรือ เต้าหู้ไข่ 1 หลอด หรือ เต้าหู้แข็ง ½ ก้อน หรือนม 1 แก้ว (200 มล.) หรือ โยเกิร์ต 1 ถ้วย เป็นต้น ดังนั้นถ้าคนสูงอายุ น้ำหนัก 60 กก. ควรได้รับโปรตีนวันละ 60-72 กรัม ซึ่งเทียบเท่ากับเนื้อสัตว์ประมาณวันละ 17-21 ชต. หรือ 6 - 8 ชต. ในอาหารหลักแต่ละมื้อ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับกิจกรรมทางกายของแต่ละบุคคล

ในอาหารหลักแต่ละมื้อควรมีโปรตีนคุณภาพดี อย่างน้อย 20-25 กรัม เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้างกล้ามเนื้อในช่วงหลังอาหารให้ครอบคลุมตลอด 24 ชม. ทั้งนี้ต้องได้รับพลังงานโดยรวมจากอาหารอย่างเพียงพอด้วย กล่าวคือ พลังงานจากโปรตีนที่รับประทานควรคิดเป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 10-18 ของพลังงานรวม

ผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะรับประทานโปรตีนในปริมาณน้อย ไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายจากภาวะเบื่ออาหารและปัญหาเรื่องฟัน โอกาสที่ผู้สูงอายุหรือคนทั่วไปจะรับประทานโปรตีนจากอาหารมากเกินไปจนเกิดผลเสียนั้นเป็นไปได้ยากมาก ดังนั้นจึงควรเน้นให้คนสูงอายุรวมทั้งผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนรับประทานโปรตีนให้เพียงพอมากกว่าการเน้นให้หลีกเลี่ยงการรับประทานโปรตีน ยกเว้นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

มีความเชื่อว่าการรับประทานโปรตีนในปริมาณมาก โดยเฉพาะโปรตีนจากสัตว์ทำให้เกิดกรดในร่างกายเพิ่มขึ้น เพิ่มการสลายกระดูก ส่งผลให้เกิดการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น และทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้ (acid-ash hypothesis) ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนสมมติฐานดังกล่าว^{182, 184} อย่างไรก็ดี การรับประทานเนื้อสัตว์ปริมาณมาก โดยเฉพาะเนื้อแดง เช่น เนื้อวัว เนื้อหมู เนื้อแกะ ทำให้ร่างกายได้รับไขมันอิ่มตัวในปริมาณมาก ซึ่งส่งผลเสียต่อสุขภาพโดยเฉพาะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคมะเร็ง ดังนั้นควรจำกัดการบริโภคเนื้อแดงปรุงสุก ไม่เกิน 500 กรัม/สัปดาห์ หรือ 5 ชต./วัน¹⁸⁵ การรับประทานโปรตีนจากเนื้อสัตว์ในปริมาณเหมาะสม และเป็นส่วนหนึ่งของรูปแบบอาหารเพื่อสุขภาพนั้นไม่มีผลเสียต่อความหนาแน่นของกระดูก และไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก ในขณะที่การรับประทานโปรตีนจากเนื้อสัตว์ปริมาณมาก โดยเฉพาะเนื้อแดง เนื้อสัตว์แปรรูป ร่วมกับรูปแบบอาหารแบบตะวันตกอาจมีผลเสียต่อกระดูก¹⁸⁶

ดังนั้น จึงแนะนำการรับประทานโปรตีนให้เหมาะสมทั้งในแง่ปริมาณและคุณภาพ โดยให้แบ่งแหล่งอาหารโปรตีนเป็นจากสัตว์และจากพืชในปริมาณเท่า ๆ กัน ดังนี้

- ร้อยละ 50 ของโปรตีนควรมาจากเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ โดยเน้นเนื้อสัตว์ไม่ติดมัน เนื้อไก่ เนื้อปลา ไข่ นมไขมันต่ำ และผลิตภัณฑ์จากนมไขมันต่ำ โดยเฉพาะนมและผลิตภัณฑ์

จากนม ซึ่งนอกจากจะเป็นแหล่งของโปรตีนคุณภาพดีแล้ว ยังเป็นแหล่งอาหารที่มีแคลเซียม และฟอสฟอรัสสูงอีกด้วย ส่วนอาหารทะเล ได้แก่ กุ้ง ปลาหมึก ปู และหอยนั้น แม้จะมีโปรตีนสูง แต่มีคอเลสเตอรอลสูงด้วย ดังนั้นไม่ควรรับประทานปริมาณมาก และไม่ควรรับประทานบ่อย

- อีกร้อยละ 50 ของโปรตีนควรเป็นแหล่งโปรตีนจากพืช เช่น ถั่วเมล็ดแห้งและผลิตภัณฑ์ ธัญพืช เต้าหู้ เป็นต้น สำหรับผู้ที่เป็นมังสวิรัติ การได้รับโปรตีนจากธัญพืชและถั่วเหลืองในปริมาณและสัดส่วนที่เหมาะสม สามารถเสริมคุณภาพของโปรตีนให้สมบูรณ์เทียบเท่าโปรตีนจากเนื้อสัตว์¹⁵⁸

การรับประทานโปรตีนที่เพียงพอ ร่วมกับการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอสัปดาห์ละ 3-5 ครั้ง เป็นตัวกระตุ้นหลักให้เกิดการสร้างกล้ามเนื้อ และคงความแข็งแรงของกระดูกมากกว่าการรับประทานโปรตีนเพียงพอหรือการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว¹⁸²

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการกำหนดค่าสูงสุดของโปรตีนที่รับประทานได้ในแต่ละวัน โดยมีคำแนะนำที่หลากหลาย เช่น ไม่ควรบริโภคโปรตีนมากกว่าร้อยละ 30 ของพลังงานที่ร่างกายต้องการต่อวัน¹⁸⁷ หรือไม่ควรบริโภคโปรตีนเกิน 2 เท่าของปริมาณที่แนะนำต่อวัน¹⁸⁸

คำแนะนำเรื่องโปรตีน (คำแนะนำข้อที่ 22)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
22	แนะนำรับประทานโปรตีนให้เพียงพอ (1 – 1.2 กรัม/กก./วัน) ร่วมกับออกกำลังกายเป็นประจำ เพื่อประโยชน์ต่อกระดูกและกล้ามเนื้อ โดยแหล่งอาหารโปรตีนควรมาจากสัตว์และจากพืชในสัดส่วนที่เท่ากัน	Ila	B

- ฟอสฟอรัส โปแทสเซียม แมกนีเซียม และวิตามินเค¹⁵⁸

ผู้ที่รับประทานอาหารครบทั้ง 5 หมู่ ร่วมกับแหล่งโปรตีนจากพืชและสัตว์ในปริมาณที่เหมาะสมจะไม่มีปัญหาการขาดฟอสฟอรัส เนื่องจากฟอสฟอรัสมีอยู่ในอาหารที่มาจากพืชและสัตว์ทุกชนิด แหล่งอาหารที่สำคัญของฟอสฟอรัส ได้แก่ นมและผลิตภัณฑ์จากนม เนื้อสัตว์ทุกชนิด ไข่แดง ถั่วเหลือง และผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง

ไม่พบการขาดวิตามินเคในผู้ใหญ่ เนื่องจากแบคทีเรียในลำไส้สามารถผลิตวิตามินเคได้ แหล่งอาหารที่มีวิตามินเคสูง ได้แก่ ผักใบเขียว ผักตระกูลกะหล่ำ ถั่วเหลือง น้ำมันพืช โดยเฉพาะน้ำมันถั่วเหลือง การรับประทานผักและผลไม้รวมกันอย่างน้อย 5 ส่วน หรือ 400 กรัม/วัน เป็นปริมาณเพียงพอที่ทำให้ร่างกายได้รับวิตามิน แร่ธาตุ และสารต้านอนุมูลอิสระต่าง ๆ จำนวนมากที่มีประโยชน์ต่อกระดูก ทั้งโพแทสเซียม แมกนีเซียม และวิตามินเค ช่วยเพิ่มมวลกระดูกและป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในหญิงวัยหมดประจำเดือนได้ แต่ไม่แนะนำให้รับประทานโพแทสเซียม แมกนีเซียม และ/หรือวิตามินเคเสริม ในรูปของยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อหวังผลดีต่อสุขภาพกระดูกและกล้ามเนื้อ สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังควรได้รับคำแนะนำเรื่องแนวทางการบริโภคอาหารที่เหมาะสมจากนักกำหนดอาหาร และ/หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

คำแนะนำเรื่องฟอสฟอรัส โพแทสเซียม แมกนีเซียม และวิตามินเค (คำแนะนำข้อที่ 23)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
23	ไม่แนะนำให้เสริมโพแทสเซียม แมกนีเซียม วิตามินเค ฟอสฟอรัส วิตามิน และแร่ธาตุอื่นๆ ในรูปแบบยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เพื่อป้องกันหรือรักษาโรคกระดูกพรุน	III	D

- เกล็ดและโซเดียมในอาหาร

การบริโภคเกล็ดโซเดียม โดยเฉพาะโซเดียมคลอไรด์ (เกล็ดแกง) ปริมาณมากมีผลเพิ่มการสูญเสียแคลเซียมทางปัสสาวะ แนะนำให้บริโภคเกล็ดโซเดียมในปริมาณที่ทำให้การขับแคลเซียมทางปัสสาวะไม่เกิน 400 มก./วัน¹⁸⁹ โดยทั่วไปควรบริโภคโซเดียมไม่เกิน 2,300-2,400 มก./วัน เพื่อสุขภาพโดยรวมที่ดี อย่างไรก็ตามองค์การอนามัยโลกกำหนดปริมาณการบริโภคโซเดียมไม่เกิน 2,000 มก./วัน โดยระบุวัตถุประสงค์เพื่อลดความดันโลหิตและความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด¹⁷³ โดยปริมาณโซเดียม 2,000 มก. เทียบเท่ากับเกล็ดแกงประมาณ 1 ชช. (5 กรัม) หรือ น้ำปลาหรือซีอิ๊วขาว 3-4 ชช. โดยน้ำปลาหรือซีอิ๊วขาว 1 ชช. มีโซเดียมประมาณ 350 – 500 มก.

นอกจากนี้ยังต้องระวังการบริโภคโซเดียมที่อยู่ในรูปสารประกอบอื่น ๆ ที่อาจไม่มีรสเค็ม ได้แก่ โซเดียมตามธรรมชาติของอาหาร โซเดียมจากกระบวนการผลิตในอุตสาหกรรมอาหาร และโซเดียมที่อยู่ในรูปแบบอื่น เช่น ผงชูรส (โมโนโซเดียมกลูตาเมต) โดยผงชูรส 1 ชช. มีโซเดียมประมาณ 500 มก. หรือผงฟู (โซเดียมไบคาร์บอเนต) เป็นต้น

วิธีมาตรฐานในการประเมินปริมาณโซเดียมที่รับประทานต่อวันสามารถทำได้โดยการเก็บปัสสาวะ 24 ชม. เนื่องจากมากกว่าร้อยละ 90 ของโซเดียมที่รับประทาน จะถูกขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชม. แนะนำให้หาค่าโซเดียมเฉลี่ยจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชม. เป็นเวลา 3-7 วัน เพื่อให้ได้ปริมาณโซเดียมที่รับประทานต่อวันที่ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น

คำแนะนำการรับประทานเกลือและโซเดียม (คำแนะนำข้อที่ 24)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
24	แนะนำจำกัดการบริโภคโซเดียมไม่เกิน 2,300-2,400 มก./วัน ในกรณีที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย แนะนำบริโภคไม่เกิน 2,000 มก./วัน	Ila	A

● น้ำหนักตัว

ดัชนีมวลกายที่ปกติ คือ ระหว่าง 18.5 – 22.9 กก./ตร.ม. และเกณฑ์เส้นรอบเอวมาตรฐานสำหรับคนไทย คือ ไม่เกิน 90 ซม. (36 นิ้ว) สำหรับผู้ชาย และไม่เกิน 80 ซม. (32 นิ้ว) สำหรับผู้หญิง หรือไม่เกิน ส่วนสูงหารสอง ทั้งผู้ชายและผู้หญิง โดยปัจจุบันพบว่าโรคอ้วนส่งผลให้มีไขมันสะสมในกระดูกเพิ่มมากขึ้น ลดการเจริญเติบโตของ osteoblast และรบกวนการสร้างกระดูก¹⁹⁰ ในทางตรงข้าม ภาวะทุพโภชนาการ เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนเช่นกัน¹⁹¹ ในผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายน้อยเกินไป หรือมากเกินไป หรือมีความเสี่ยงอื่น ๆ ต่อภาวะทุพโภชนาการ ควรปรึกษานักกำหนดอาหาร เพื่อทำการประเมินภาวะโภชนาการ และวางแผนการให้โภชนบำบัดที่เหมาะสม

การปรับพฤติกรรม

● การออกกำลังกาย

การมีกิจกรรมทางกาย (physical activity) และการออกกำลังกายช่วยให้มีสุขภาพโดยรวม และความแข็งแรงของร่างกายที่ดี อีกทั้งยังป้องกันโรคได้ด้วย¹⁹² การมีกิจกรรมทางกายมากมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่ดี ส่วนการมีกิจกรรมทางกายน้อยมีความสัมพันธ์กับสุขภาพที่ไม่ดี เช่น โรคอ้วน โรคเบาหวาน และอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ในปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนอย่างชัดเจนว่าการมีกิจกรรมทางกายและการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ช่วยเสริมสุขภาพกระดูกแก่ประชากรทุกวัย¹⁹³ ตั้งแต่เด็ก วัยรุ่น วัยผู้ใหญ่ จนถึงวัยสูงอายุ เนื่องจากเมื่อมีกิจกรรมทางกายจะมีแรงกระทำต่อกระดูกผ่านแรงปฏิกิริยาจากพื้น (ground reaction force) จึงสามารถคงหรือเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้

กระดูกจัดเป็นโครงสร้างที่มีชีวิตและสามารถตอบสนองต่อแรงกดดันของกล้ามเนื้อ แรงจากการลงน้ำหนักและการเคลื่อนไหว กิจกรรมที่เหน็ดเหนื่อยทำให้เกิดการสร้างกระดูก จะผ่านกระบวนการ mechanotransduction กล่าวคือ การเคลื่อนไหวของของเหลวใน extracellular matrix ทำให้เกิดแรงกระทำต่อ osteocyte และ bone lining cell ซึ่งไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง nitric oxide และ prostaglandin เกิดการแบ่งตัวและพัฒนาของเซลล์ osteoprogenitor จากนั้น preosteoblast จะเติบโตเป็น osteoblast ติดที่ผิวของ matrix แล้วเริ่มสร้างกระดูกใหม่^{194, 195} เมื่อกล้ามเนื้อหดตัวจะทำให้มีแรงเฉือนต่อ extracellular fluid ภายใน bone matrix แล้วกระดูกเกิดการผิดรูป¹⁹⁵ นอกจากนี้ผลของแรงโน้มถ่วงทำให้เกิดการผิดรูปผ่านแรงเฉือนและกระบวนการ mechanotransduction ผลการสร้างกระดูกจะเกิดมากที่สุด ในบริเวณที่ใกล้กับการออกแรงเท่านั้น สถานการณ์ที่ไม่มีแรงถ่วงเชิงกล เช่น การนอนติดเตียง หรืออยู่ในอวกาศจะทำให้ความหนาแน่นของกระดูกลดลง แต่หากแรงถ่วงเชิงกลมีอยู่ตลอดเวลา การสร้างกระดูกจะเพิ่มขึ้น ดังนั้นการออกกำลังกายมีผลทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้น เช่น นักกีฬาเทนนิส แขนข้างถนัดจะมีความหนาแน่นของกระดูกมากกว่าข้างที่ไม่ถนัด ซึ่งแสดงว่าปฏิกิริยาของกระดูกต่อแรงกระทำเกิดได้ในบริเวณที่ออกแรง ดังนั้นการลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักทำได้ 2 วิธี ได้แก่ การเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกในช่วง 30 ปีแรก ตั้งแต่ช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่ตอนต้นให้มีมวลกระดูกสูงสุดที่ปกติ จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน และการเกิดกระดูกหักเมื่อเข้าสู่วัยชรา¹⁹⁶ การเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกในช่วงวัยรุ่นมีความสำคัญพอ ๆ กับการป้องกันการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูก ในช่วงวัยผู้ใหญ่ สำหรับในวัยผู้ใหญ่การเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก หรือชะลอการลดลงของมวลกระดูก เป็นวิธีการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน และกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

- ผลของการออกกำลังกายต่อกระดูกในวัยเด็กและวัยรุ่น

มวลกระดูกสูงสุดเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน และกระดูกหักเมื่อเข้าสู่วัยสูงอายุ¹⁹⁷ การสะสมมวลกระดูกและปริมาณเกลือแร่ในกระดูกเริ่มอย่างช้าๆ ตั้งแต่วัยเด็ก และมีการสะสมเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงวัยรุ่น^{198, 199} ซึ่งมากถึงร้อยละ 95 ของมวลกระดูกทั้งหมดในวัยผู้ใหญ่²⁰⁰ ในช่วงวัยรุ่นการตอบสนองของกระดูกต่อกิจกรรมทางกายจะมีมากที่สุด การมีกิจกรรมทางกายในระดับหนัก (vigorous physical activity) ในวัยรุ่น 2-5 วัน/สัปดาห์ นานอย่างน้อย 5-6 เดือนจะช่วยเพิ่มการสร้างกระดูก²⁰¹

การออกกำลังกายแบบลงน้ำหนัก ทั้ง brief plyometric และ nonplyometric จะช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก^{202, 203} การออกกำลังกายแบบ high impact plyometric ที่ทำเป็นช่วงสั้นๆ เช่น การกระโดด 50 ครั้ง/นาที ด้วยระยะเวลา 10-20 นาที/ครั้ง ด้วยความถี่อย่างน้อย 3

วัน/สัปดาห์ (อย่างน้อย 60 นาที/สัปดาห์) ตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกทั้งร่างกาย กระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพกได้²⁰⁴ การออกกำลังกายนี้จะเกิดประโยชน์ต่อการสะสมของมวลกระดูก และเกลือแร่ในกระดูกมากที่สุดเมื่อเริ่มทำในช่วงวัยรุ่นตอนต้น (tanner stage II-III)²⁰³ ส่วนการออกกำลังกายแบบแอโรบิกควรเป็นชนิดที่มีการลงน้ำหนัก เช่น วิ่ง เต้นแอโรบิก บาสเก็ตบอล หรือการออกกำลังกายชนิดลู่วิ่งและลาน ควรทำอย่างน้อย 1 ชม./วัน จำนวน 4 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยให้มีระดับความเหนื่อย 11-15 หรือระดับเบาจนถึงหนัก หรือร้อยละ 60-80 ของอัตราหัวใจเต้นสูงสุด²⁰⁵

การออกกำลังกายแบบใช้แรงต้านเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและกระดูก โดยการใช้อุปกรณ์ออกกำลังกายหรือตุ้มน้ำหนัก หรือใช้น้ำหนักตัว ด้วยความแรงในระดับปานกลางถึงระดับหนัก อย่างน้อย 3 วัน/สัปดาห์ อย่างน้อย 3 เดือน จะช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก²⁰⁵

การออกกำลังกายแบบมีแรงกระแทก (impact exercise) หมายถึง การออกกำลังกายที่ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็วและมีพลัง โดยมี concentric contraction ที่มีพลังของกล้ามเนื้อ และตามด้วย eccentric contraction เช่น การกระโดด กระโดดเชือก เป็นลักษณะการออกกำลังกายที่สำคัญที่ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกในวัยเด็กและวัยรุ่น การออกกำลังกายที่มีการกระโดด เช่น box jump กระโดดเชือกประมาณ 10 นาที อย่างน้อย 2 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 9 เดือน ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้น ข้อควรระวังคือ หากกระโดดสูงเกินไปอาจเกิดแรงกระแทกมากจนทำให้บาดเจ็บได้²⁰⁵

จากการศึกษาผลระยะยาวที่ 1 ปี ของกีฬาที่นิยมในกลุ่มเด็กอายุ 13.1±0.1 ปี ได้แก่ ฟุตบอล วอลเลย์บอล และบาสเกตบอล โดยวัดความหนาแน่นของกระดูกและความแข็งแรงของกระดูก พบว่าการเล่นฟุตบอลจะมีความหนาแน่นของกระดูกทั้งร่างกาย ตำแหน่งสะโพก และขา รวมถึงความแข็งแรงของกระดูกดีกว่าการปั่นจักรยานร้อยละ 6.3-8.0 และดีกว่าการว่ายน้ำร้อยละ 5.4-5.6 โดยกลุ่มปั่นจักรยานและว่ายน้ำมีผลต่อกระดูกไม่แตกต่างกัน และไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ออกกำลังกาย^{206, 207} ค่าความหนาแน่นของกระดูกในเด็กและวัยรุ่นที่เป็นนักว่ายน้ำ ไม่มีความแตกต่างจากคนที่ไม่ได้เล่นกีฬาใดๆ แต่ต่ำกว่าเด็กและวัยรุ่นที่เล่นกีฬาชนิด high impact²⁰⁸ มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial พบว่าการกระโดดในวัยรุ่นที่ว่ายน้ำและปั่นจักรยาน ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้²⁰⁹

- ผลของการออกกำลังกายต่อกระดูกในวัยก่อนหมดประจำเดือน

การออกกำลังกายมีประโยชน์ในการคงความหนาแน่นของกระดูก และลดการสูญเสียมวลกระดูก²¹⁰ การมีกิจกรรมทางกายโดยทั่วไปไม่สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้²¹¹ ต้องเป็นการออกกำลังกายที่มีทั้งแรงกระแทกที่ไม่คงที่และแรงกระแทกขนาดสูง และแรงต้านขนาดสูง หากทำด้วยระยะเวลา 30-

60 นาที อย่างน้อย 3 วัน/สัปดาห์ อย่างน้อย 10 เดือน จึงจะเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังได้²¹² หากมีเวลาน้อย การออกกำลังกายแบบมีแรงกระแทกช่วงสั้น ๆ เช่น การกระโดดขาเดียว หรือ 2 ขาพร้อมกัน ในแนวตั้ง 10-20 ครั้งเป็น 1 ชุด จำนวน 1-5 ชุด โดยพัก 8-15 วินาทีระหว่างชุด อย่างน้อย 3 วัน/สัปดาห์ นานอย่างน้อย 6 เดือน ส่งผลให้ความหนาแน่นของกระดูกสะโพกเพิ่มขึ้น^{213, 214} แรงกระแทกที่เกิดขึ้นขณะออกกำลังกายเป็นปฏิกริยาระหว่างรูปร่างลักษณะของกระดูก รวมทั้งปริมาณและทิศทางของแรงกระทำ หากออกกำลังกายแบบมีแรงกระแทกเพียงอย่างเดียว จะเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสะโพก แต่ไม่เพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง ในคนอายุมากกว่า 18 ปี การออกกำลังกายแบบใช้แรงต้านจะช่วยให้ความหนาแน่นของกระดูกข้อมือเพิ่มขึ้นด้วย²¹⁵

ลักษณะของโปรแกรมที่มีแรงกระทำแตกต่างกันตามองค์ประกอบ เช่น ขนาด ทิศทางการกระจาย จำนวนรอบ²¹² มี 4 ลักษณะ ได้แก่

1. แรงกระแทกขนาดใหญ่ (high impact loading) เช่น กระโดดเชือก กระโดดในแนวตั้ง วิ่งด้วยความเร็วมากกว่า 9 กม./ชม.
2. แรงกระแทกไม่สม่ำเสมอ (odd impact loading) เช่น เต้นแอโรบิก step class, bounding exercise, game, agility exercise ซึ่งมีองค์ประกอบของการเคลื่อนไหวหลายทิศทางที่ร่างกายไม่คุ้นเคย
3. แรงกระแทกขนาดเล็ก (low impact loading) เช่น วิ่งด้วยความเร็วต่ำกว่า 9 กม./ชม. วิ่งสลับเดิน ขึ้นลงบันได ปั่นจักรยาน
4. การผสมกันระหว่างการออกกำลังกายที่มีแรงกระแทกและการออกกำลังกายแบบมีแรงต้านขนาดใหญ่

● ผลของการออกกำลังกายต่อกระดูกในวัยหมดประจำเดือน

การมีกิจกรรมทางกายและการออกกำลังกายในวัยนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อคงความหนาแน่นของกระดูก และลดการสูญเสียมวลกระดูก

กิจกรรมทางกายที่มีผลต่อการป้องกันโรคกระดูกพรุน ควรเป็นกิจกรรมทางกายที่มีความถี่ ระยะเวลา และความแรงสูง ประกอบด้วยกิจกรรมหลายชนิดร่วมกัน เช่น การออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน การออกกำลังกายแบบมีแรงกระแทก การออกกำลังกายแบบ aerobic เป็นต้น²¹⁶ โดยมีระยะเวลาอย่างน้อย 30-60 นาที 2-3 วัน/สัปดาห์ อย่างน้อย 7 เดือน จะช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังได้²⁰³.

²¹⁷ การออกกำลังกายแบบมีแรงต้านทำให้กล้ามเนื้อเกิดการหดตัวส่งผลดีต่อสุขภาพกระดูกเช่นกัน²¹⁸ ในวัย

ตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป หากความหนาแน่นของกระดูกปกติ การออกกำลังกายโดยใช้แรงต้านขนาดสูงจะเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสะโพกได้มากกว่า ส่วนรายที่มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำ การออกกำลังกายโดยใช้แรงต้านขนาดต่ำจะสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสะโพกได้ โดยแรงต้านขนาดน้อยที่ส่งผลต่อความหนาแน่นของกระดูก คือแรงต้านขนาดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ของ 1 RM ทั้งนี้ควรทำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน²¹⁹ การออกกำลังกายที่ทำด้วยความแรงระดับหนัก ไม่ว่าจะเป็นการออกกำลังกายแบบใช้แรงต้าน การออกกำลังกายแบบมีแรงกระแทก ส่งผลให้ความหนาแน่นของกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้น²²⁰ การแบ่งระดับความแรงของการออกกำลังกายแบบใช้แรงต้านสามารถแบ่งได้เป็น 3 ระดับ ได้แก่ ความแรงระดับเบา หมายถึง ใช้แรงต้านขนาดน้อยกว่าร้อยละ 65 ของ 1 RM ทำอย่างน้อย 16 ครั้ง ความแรงระดับปานกลาง หมายถึง ใช้แรงต้านขนาดร้อยละ 65-80 ของ 1 RM ทำจำนวน 8-15 ครั้ง และความแรงระดับหนัก หมายถึง ใช้แรงต้านขนาดมากกว่าร้อยละ 80 ของ 1 RM ทำไม่น้อยกว่า 8 ครั้ง²²¹

ส่วนการออกกำลังกายแบบมีแรงกระแทก จะใช้การเปรียบเทียบกับ ground reaction force กล่าวคือ หากกิจกรรมดังกล่าวทำให้เกิดแรงกระแทกน้อยกว่า 2 เท่าของ ground reaction force จัดเป็นความแรงระดับเบา หากเกิดแรงกระแทก 2-4 เท่าของ ground reaction force จัดเป็นความแรงระดับปานกลาง และหากเกิดแรงกระแทกมากกว่า 4 เท่าของ ground reaction force จัดเป็นความแรงระดับหนัก²²² ส่วนการออกกำลังกายที่ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้น ต้องเป็นการออกกำลังกายที่มีการลงน้ำหนัก มีแรงกระแทกที่ไม่คงที่และแรงกระแทกขนาดสูง (odd or high impact exercise) หรือแรงต้านขนาดสูง (high magnitude resistance exercise)^{217, 224}

การออกกำลังกายโดยการเดินเพียงอย่างเดียวอาจมีผลเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสะโพกในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนได้ หากทำต่อเนื่องกันตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป²²⁵ สำหรับวัยกลางคน ไกล่หมดประจำเดือน วัยหมดประจำเดือน และผู้สูงอายุ การออกกำลังกายโดยการรำมวยไท้เก๊กครั้งละ 45-90 นาที จำนวน 2-7 วัน/สัปดาห์ นาน 24 สัปดาห์ ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกได้²²⁶

สำหรับการออกกำลังกายที่ทำได้ในผู้สูงอายุที่ไม่ใช่ weight bearing exercise เช่น การว่ายน้ำ ถือว่าเป็นการออกกำลังกายที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายหลายอย่าง เช่น ระบบหัวใจและปอด ลดไขมันในเลือด เป็นต้น จากการศึกษาพบว่า หากว่ายน้ำ 3-6 ชม./สัปดาห์ จะช่วยชะลอการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนได้เมื่อเทียบกับคนที่ว่ายน้ำน้อยกว่า 3 ชม./สัปดาห์²²⁷ การออกกำลังกายที่ทำร่วมกันหลายประเภท ได้แก่ การออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน การออกกำลังกายแบบมีแรงกระแทก และการออกกำลังกายแบบ aerobic ที่เป็น dynamic ทำให้ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนสามารถคง

ความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพก ทั้งนี้ในวัยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี กระดูกสะโพกจะมีการสร้างความหนาแน่นของกระดูกได้ดี หากเลยวัย 60 ปีไปแล้ว การออกกำลังกายจะสร้างความหนาแน่นของกระดูกหลังได้ดีกว่า โดยอาจอธิบายได้ว่าในวัยก่อน 60 ปี ปริมาณเอสโตรเจนยังมีมากเมื่อมี mechanical strain จึงสร้างความหนาแน่นของกระดูกได้ดีกว่า¹⁶⁹

การได้รับฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดประจำเดือน ซึ่งมีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบควบคู่ไปกับการออกกำลังกาย ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นมากกว่าการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว เนื่องจากเอสโตรเจนกระตุ้นให้ osteoblast มีจำนวนเพิ่มขึ้น เมื่อออกกำลังกายลงน้ำหนักแบบแอโรบิกที่มีทั้งแรงกระแทก มีน้ำหนักถ่วง และแบบใช้แรงต้าน เช่น การวิ่ง กระโดด ขึ้นลงบันได กระโดดเชือก โดยทำ 2-6 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 9-18 เดือน ทั้งนี้ความสม่ำเสมอของการออกกำลังกายอย่างน้อยร้อยละ 65 พบว่าช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก²²⁸ นอกจากนี้หากได้รับฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือนร่วมกับการออกกำลังกายแบบมีน้ำหนักถ่วงแบบผสม ผลต่อกระดูกจะมีมากขึ้น การออกกำลังกายจะลดการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกลงได้ร้อยละ 0.8 และร้อยละ 2.7 ที่กระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังตามลำดับ เมื่อเทียบกับการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว²²⁹ นอกจากนี้การได้รับยาต้านการสลายกระดูกควบคู่ไปกับการออกกำลังกายจะช่วยป้องกันการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกได้มากกว่าการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว²³⁰

การใช้ whole body vibration (WBV) เปรียบเทียบ low-magnitude group (magnitude < 1 G (1 G = 9.8 เมตร/วินาที²) และ high-magnitude group (magnitude ≥ 1 G) พบว่า low magnitude group ช่วยชะลอการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกสันหลังได้ ช่วยให้กล้ามเนื้อเหยียดเข้าแข็งแรงขึ้น การทรงตัวดีขึ้น ลดการหกล้ม และการเกิดกระดูกหักได้²³¹ เมื่อเปรียบเทียบ WBV กับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการออกกำลังกายประเภทต่าง ๆ ได้แก่ การออกกำลังกายแบบแอโรบิก การออกกำลังกายแบบเพิ่มแรงต้าน และการออกกำลังกายผสมกันระหว่างแอโรบิกและเพิ่มแรงต้าน พบว่า WBV เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป²³²

การออกกำลังกายเพื่อเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกในผู้ชาย ในปัจจุบันยังมีหลักฐานไม่เพียงพอถึงรูปแบบของการออกกำลังกายที่สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก²³³

• การสูบบุหรี่

สารนิโคตินในบุหรี่ส่งผลเสียต่อกระดูกทั้งทางตรงและทางอ้อม ผลทางตรงคือ นิโคตินยับยั้งการเจริญเติบโตของ osteoblast กระบวนการสร้างกระดูกและหลอดเลือด ส่วนผลทางอ้อมมีหลายกลไก ได้แก่ รบกวนการทำงานของฮอร์โมนเพศ มีการศึกษาพบว่าผู้หญิงที่สูบบุหรี่จะเข้าวัยหมดประจำเดือนเร็ว

ชั้นเฉลี่ย 2 ปี เมื่อเทียบกับผู้หญิงที่ไม่สูบบุหรี่ นอกจากนี้การสูบบุหรี่ทำให้ประสิทธิภาพของการให้ฮอร์โมน เอสโตรเจนทดแทนในหญิงวัยหมดประจำเดือนลดลง ซึ่งเชื่อว่าการสูบบุหรี่เร่งเมแทบอลิซึมของเอสโตรเจน ทำให้ระดับเอสโตรเจนในเลือดลดลง^{234, 235} นอกจากนี้พบว่าสารนิโคตินมีผลเพิ่ม oxidative stress รบกวนการทำงานของฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต ลดการดูดซึมแคลเซียมและวิตามินดีที่ลำไส้เล็ก นอกจากนี้ยังทำให้โครงสร้างกระดูกในระดับจุลภาคผิดปกติได้^{236, 237}

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ meta-analysis ของการศึกษาแบบสังเกตการณ์ พบว่าผู้ที่ยังสูบบุหรี่อยู่ มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำกว่าผู้ที่เลิกสูบบุหรี่ และผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่ โดยปริมาณการสูบบุหรี่ที่มากขึ้น สัมพันธ์กับความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลง²³⁸ การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 1 ปี ในผู้หญิงที่ได้รับคำแนะนำให้เลิกบุหรี่ พบว่าผู้ที่สามารถเลิกบุหรี่ได้ มีความหนาแน่นของกระดูกสะโพกสูงขึ้น ในขณะที่ผู้ที่กลับไปสูบบุหรี่มีความหนาแน่นของกระดูกสะโพกต่ำลง²³⁹ นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า การสูบบุหรี่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ทั้งตำแหน่งกระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก กระดูกข้อมือ และกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน โดยความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามปริมาณสารนิโคตินที่ได้รับ^{240, 241} ทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด osteonecrosis of the femoral head ด้วย

การที่แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ใช้เวลาเพียง 3-5 นาที เพื่อแนะนำให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่ หรือ กระตุ้นให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกอยากเลิกบุหรี่ สามารถเพิ่มโอกาสการเลิกบุหรี่สำเร็จ ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ มากกว่า 10 มวน/วัน อาจมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาเพื่อช่วยในการเลิกบุหรี่ นอกจากนี้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์สามารถให้คำแนะนำผู้ป่วย ให้มารับบริการคำปรึกษาจากศูนย์บริการเลิกบุหรี่ทางโทรศัพท์แห่งชาติ (ศบช.) (Thailand National Quitline, TNQ) ที่เรียกว่า “1600 สายเลิกบุหรี่” หรือ “Quitline 1600” สามารถโทร 1600 ฟรีได้ทุกเครือข่าย และไม่เรียกเก็บค่าบริการ เปิดบริการระหว่าง 07.30 - 20.00 น. วันจันทร์ – วันศุกร์ และ 09.00 – 17.00 น. วันเสาร์ - อาทิตย์ สำหรับนอกเวลาทำการ หรือวันหยุดนักขัตฤกษ์ สามารถฝากข้อความหรือหมายเลขโทรศัพท์กลับ ที่หมายเลข 089-814-1600 หรือ 089-890-5100 หรือสามารถติดต่อขอรับบริการผ่านเว็บไซต์ www.thailandquitline.or.th

แม้ว่ามีข้อมูลไม่มากเกี่ยวกับผลเสียต่อกระดูกจากการใช้บุหรี่ไฟฟ้า อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ใช้ บุหรี่ไฟฟ้า เนื่องจากผู้สูบบุหรี่ไฟฟ้ายังได้รับสารนิโคติน ซึ่งส่งผลเสียต่อกระดูกเข้าสู่ร่างกายเช่นเดียวกับการสูบบุหรี่ แต่เป็นนิโคตินที่ระเหยจากความร้อนด้วยไฟฟ้า ไม่ใช่จากการเผาไหม้ใบยาสูบ^{242, 243}

● การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมากเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้ความหนาแน่นของกระดูกลดลง และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากหลายกลไก เช่น การเปลี่ยนแปลงการทำงานของฮอร์โมนต่าง ๆ ส่งผลให้มีมวลกระดูกสูงสุดลดลง ลดการทำงานของ osteoblast รวมถึงการเพิ่มโอกาสเกิดอุบัติเหตุ

ในทางกลับกันการตีเผลอกอฮอสต์ในปริมาณเล็กน้อย อาจมีผลลด bone turnover โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ และผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน²⁴⁴⁻²⁴⁶ สอดคล้องกับการศึกษาในฝาแฝดไข่ใบเดียวกันที่มีพฤติกรรมการตีเผลอกอฮอสต์ไม่เท่ากัน พบว่าแฝดที่ตีเผลอกอฮอสต์โดยเฉลี่ยมากกว่า 1 ยูนิต/สัปดาห์ มีความหนาแน่นของกระดูกสูงกว่าคู่แฝดที่ตีเผลอกอฮอสต์น้อยกว่า 1 ยูนิต/สัปดาห์²⁴⁵ ในทางกลับกันการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในผู้ป่วยตีเผลอกอฮอสต์พบว่าผู้ที่สามารถเลิกตีเผลอกอฮอสต์ได้มีความหนาแน่นของกระดูกที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี²⁴⁴ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในระดับเซลล์ที่พบว่าตีเผลอกอฮอสต์มีผลที่ทำให้ osteoblast ทำงานลดลง และกลับสู่ภาวะปกติได้หลังหยุดตีเผลอกอฮอสต์เพียง 1-2 สัปดาห์²³⁷

โดยปริมาณ 1 ยูนิตของเครื่องตีเผลอกอฮอสต์ หมายถึงเครื่องตีเผลอกอฮอสต์ประมาณ 8 กรัม ได้แก่

- เหล้าแดง 35 ดีกรี ปริมาณ 2 ฝาใหญ่ หรือ 30 มล.
- เหล้าขาว 40 ดีกรี ปริมาณ 30 มล.
- น้ำขาว อุ กระแช่ ร้อยละ 10 ปริมาณ 3 เป๊ก/ตอง/ก๊ง หรือ 150 มล.
- สาโท สุราแช่ สุราพื้นเมือง ร้อยละ 6 ปริมาณ 4 เป๊ก/ตอง/ก๊ง หรือ 200 มล.
- เบียร์ ร้อยละ 5 เช่น สิงห์ ไฮเนเกน เซียร์ ไทเกอร์ ช้างตราฟ 240 มล.
- เบียร์ ร้อยละ 6.4 เช่น ช้าง 1/2 กระป๋อง หรือ 1/3 ขวดใหญ่
- ไวน์ ร้อยละ 12 ปริมาณ 100 มล. หรือ ไวน์คูเลอร์ 1 ขวด

โดยสรุปถึงแม้มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าการตีเผลอกอฮอสต์ในปริมาณต่ำสัมพันธ์กับความหนาแน่นของกระดูกที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเพียงพอถึงปริมาณที่เหมาะสมอย่างชัดเจน ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ผู้ที่ไม่เคยตีเผลอกอฮอสต์เริ่มตีเผลอกอฮอสต์ แต่แนะนำให้ผู้ที่ตีเผลอกอฮอสต์มากกว่า 1-2 ยูนิต/วัน ลดปริมาณลงหรือเลิกตีเผลอกอฮอสต์

• การบริโภคเครื่องดื่มคาเฟอีน

สารคาเฟอีนมีฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและการไหลเวียนเลือด อันอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพหากได้รับในปริมาณมากและติดต่อกันเป็นประจำ เครื่องดื่มประเภทกาแฟและชาที่มีปริมาณคาเฟอีนสูงกว่าเครื่องดื่มโกโก้ ช็อกโกแลต หรือขนมที่มีส่วนผสมของกาแฟ และโกโก้

การบริโภคเครื่องดื่มคาเฟอีนอาจส่งผลเสียต่อความหนาแน่นของกระดูกได้ จากการเพิ่มการขับแคลเซียมทางปัสสาวะและอุจจาระ²⁴⁷ และลดการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารเช่นเดียวกับตีเผลอกอฮอสต์ จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการบริโภคเครื่องดื่มคาเฟอีนมากขึ้น สัมพันธ์กับการเกิดกระดูกสะโพกหักที่เพิ่มขึ้นในผู้หญิง แต่สัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหักที่ต่ำลงในผู้ชาย²⁴⁸

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาที่พบว่า ผลเสียของการบริโภคคาเฟอีนที่ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกลดลงสามารถชดเชยได้ด้วยการบริโภคแคลเซียมที่มากขึ้น²⁴⁹ โดยทั่วไปสำหรับผู้ใหญ่สุขภาพดี การได้รับคาเฟอีนในปริมาณไม่เกิน 400 มก./วัน และสำหรับเด็กและวัยรุ่นไม่เกินวันละ 2.5 มก./น้ำหนักตัว 1 กก./วัน โดยแบ่งบริโภคไม่เกิน 200 มก./ครั้ง ร่วมกับการรับประทานแคลเซียมให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายถือว่าปลอดภัย และไม่มีผลเสียต่อสุขภาพกระดูก²⁵⁰

การประเมินความเสี่ยงต่อการหกล้ม

การหกล้มเป็นปัญหาสำคัญในผู้สูงอายุ พบอัตราการหกล้มร้อยละ 30 ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และเพิ่มเป็นร้อยละ 50 เมื่ออายุมากกว่า 80 ปี โดยเป็นการล้มซ้ำมากกว่าร้อยละ 50²⁵¹⁻²⁵³ พบกระดูกหักจากการหกล้มถึงร้อยละ 3-5⁹ ในผู้หญิง การหกล้มเพิ่มความทุพพลภาพ อัตราเสียชีวิต อาจมีอาการถ่วงการล้มซ้ำ ทำให้เคลื่อนที่น้อยลง เกิดความเสื่อมจากการไม่ได้ใช้งานตามมา และเพิ่มความเสี่ยงของการล้มซ้ำในประเทศไทยพบผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี หกล้มร้อยละ 20 โดยผู้หญิงล้มบ่อยกว่าผู้ชาย^{254, 255} ตำแหน่งที่พบกระดูกหักจากการล้ม ได้แก่ คอสะโพก กระดูกปลายแขน กระดูกเชิงกราน กระดูกต้นแขน กระดูกซี่โครง และกระดูกสันหลัง ผู้หญิงสูงอายุเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากการหกล้มสูงสุด โดยเฉพาะรายที่มีโรคต่าง ๆ ร่วมด้วย เช่น โรคกระดูกพรุน อัมพาต เป็นต้น²⁵⁶ การหกล้ม

ปัจจัยเสี่ยงของการหกล้ม

American Geriatrics Society, British Geriatrics Society และ American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention พ.ศ. 2554 ได้สรุปปัจจัยเสี่ยงต่อการหกล้ม²⁵⁷ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

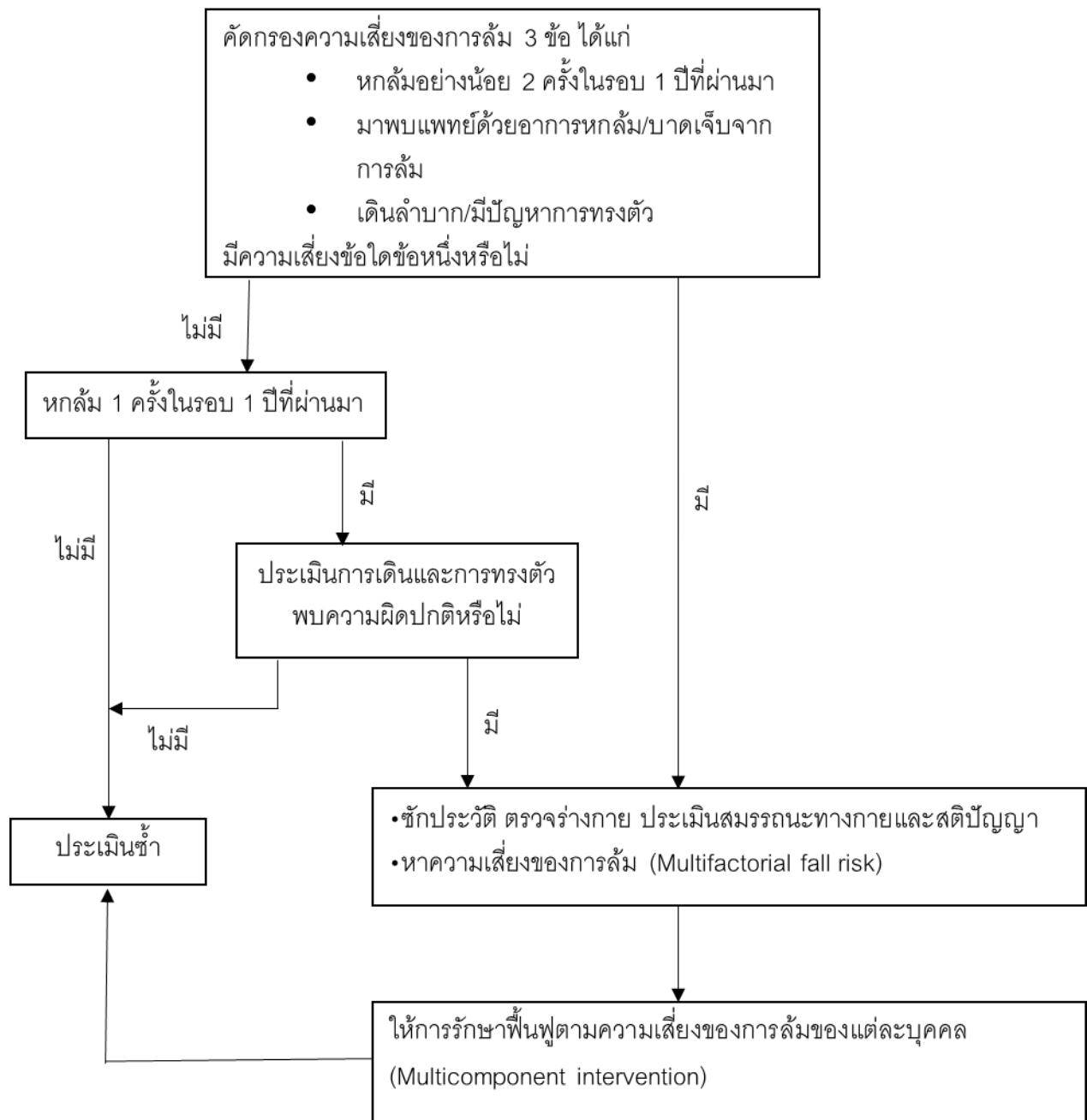
- ปัจจัยภายใน ทั้งที่เกิดจากความเสื่อมตามวัยและจากโรคต่าง ๆ ได้แก่
 - Age-related sarcopenia
 - มีประวัติเคยล้มมาก่อน
 - การเดินและการทรงตัวผิดปกติ เช่น ในผู้ป่วยที่อ่อนแรงจากโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยโรคของไขสันหลัง ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติหรือความเสื่อมของสมองส่วนที่ควบคุมการทรงตัว ข้ออักเสบ ปลายประสาทอักเสบ เท้าชา เป็นต้น
 - ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันบกพร่อง
 - มองเห็นไม่ชัดเจน เช่น ต้อกระจก ต้อหิน การเสื่อมทางจักษุภาพ เป็นต้น
 - โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น postural hypotension, carotid sinus hypersensitivity, vasovagal syndrome, bradyarrhythmia, tachyarrhythmia เป็นต้น
 - ความบกพร่องของสติปัญญาและการรับรู้ ภาวะสมองเสื่อม ซึมเศร้า วิตกกังวล

- กระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติ ปัสสาวะบ่อยหรือเล็ดราด ทำให้ผู้สูงอายุต้องเร่งรีบที่จะไปเข้าห้องน้ำ
 - รับประทานยาหลายชนิดพร้อมกัน เช่น ยาลดความดัน ยานอนหลับ ยาลดปวด ยาคลายกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดอาการเวียนศีรษะ การทรงตัวไม่ดี เป็นต้น
 - ขาดวิตามินดี
 - ความผิดปกติของเท้า และการใส่รองเท้าที่ไม่เหมาะสม เช่น bunion, นิ้วเท้าผิดรูป แผลที่เท้า รองเท้าที่ขนาดไม่พอดี รองเท้าส้นสูง เป็นต้น
 - อายุมากกว่า 80 ปี
2. ปัจจัยภายนอก ปัจจัยจากสภาพแวดล้อม เช่น
- แสงสว่างไม่พอเพียง
 - พื้นลื่นหรือเล่นระดับ พื้นห้องน้ำลื่น
 - ขึ้นบันไดแคบเกินไปและไม่มีราวบันได
 - อุปกรณ์ตกแต่งบ้านและเครื่องใช้ที่ไม่เหมาะสมในเรื่องของขนาดและความสูง
 - วางของเกะกะตามพื้น หรือเลี้ยงสัตว์เลี้ยงซึ่งอาจวิ่งชนทำให้หกล้ม

ผู้สูงอายุในชุมชนที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงเลย มีอัตราการล้มร้อยละ 8 ส่วนผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 4 ข้อขึ้นไป มีอัตราการล้มร้อยละ 78²⁵⁸ นอกจากนี้ประวัติการล้มในอดีตเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยพยากรณ์ความเสี่ยงของการหกล้มในอนาคตได้เป็นอย่างดี

แนวทางตรวจประเมินการล้ม

แนวทางการป้องกันการล้มในผู้สูงอายุของ American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons พ.ศ. 2554²⁵⁷ ใช้ Multifactorial fall risk assessment เป็นหลักในการประเมิน สรุปแนวทางการตรวจประเมินดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการตรวจประเมินการหกล้ม

การวินิจฉัยและตรวจประเมินการหกล้ม

ประกอบด้วย 4 ส่วน ได้แก่ การซักประวัติ การตรวจร่างกาย การประเมินการทรงตัวและการล้ม และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การซักประวัติ^{259, 260}

- ประวัติสำคัญ ได้แก่ ประวัติการล้ม (โดยเฉพาะในรอบ 1 ปีที่ผ่านมา) ปัญหาด้านการเดินและการทรงตัว ประวัติอ่อนแรงหรือชาแขนขา อาการหน้ามืดวิงเวียน การมองเห็นไม่ชัดเจน โรคประจำตัว โรคกระดูกพรุน ปัญหาด้านความคิดความจำ อาการกลัวล้ม

- โรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุของการล้มที่สำคัญ เช่น ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่าทาง เสียการทรงตัวจากโรคของหูชั้นใน โรคหลอดเลือดสมอง พาร์กินสัน โรคซึมเศร้า โรคข้ออักเสบหรือข้อเสื่อม ปลายประสาทเสื่อมจากเบาหวาน ต้อกระจก เป็นต้น

- ประวัติยาที่ใช้เป็นประจำ (มีความเสี่ยงถ้าใช้ยามากกว่า 4 ชนิด) ประวัติใช้ยาที่สัมพันธ์กับการล้มสูง ได้แก่ ยานอนหลับ ยาต้านซึมเศร้า ยารักษาโรคจิตเภท ยาแก้ชัก และยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ

- ประวัติการล้ม มีความสำคัญเนื่องจากช่วยในการวางแผนการดูแลรักษา และการป้องกันการล้มซ้ำ ตัวย่อช่วยจำในการซักประวัติการล้ม คือ SPLATT²⁶¹

S คือ Symptom ตามอาการที่เกิดกับผู้ป่วยก่อนการล้ม เช่น หน้ามืด วิงเวียน ใจสั่น เป็นต้น และอาการภายหลังจากการล้ม เช่น อาการหมดสติ เป็นต้น

P คือ Previous fall ตามประวัติการล้มในครั้งก่อนๆ (โดยเฉพาะการล้มในรอบ 1 ปีที่ผ่านมา) รวมทั้งความถี่และความรุนแรงของการล้ม

L คือ Location บริเวณหรือสถานที่ที่เกิดการล้ม รวมทั้งลักษณะสภาพแวดล้อม

A คือ Activity กิจกรรมที่ทำอยู่ขณะเกิดการล้ม เช่น เคลื่อนย้ายตัว เดิน เป็นต้น

T คือ Time ช่วงเวลาที่ล้ม

T คือ Trauma อาการบาดเจ็บหลังจากล้ม เช่น ฟกช้ำ กระดูกหัก เป็นต้น

ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการหกล้ม หมายถึง ผู้สูงอายุที่มีปัญหาหกล้มซ้ำตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป มีปัญหาเรื่องการเดินหรือการทรงตัว หรือมาโรงพยาบาลด้วยปัญหาการหกล้ม เป็นกลุ่มที่ควรได้รับการประเมินการหกล้มแบบองค์รวมโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ

2. การตรวจร่างกาย ประกอบด้วย

- การตรวจชีพจรและความดันโลหิต เพื่อหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการล้ม

- การตรวจร่างกายทั่วไปตามระบบอวัยวะ เพื่อค้นหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการล้ม

- การตรวจระบบประสาท ได้แก่ manual muscle testing, sensory testing, perception testing, cerebellar and coordination testing

- การตรวจการทรงตัวและการเดิน ได้แก่ การวิเคราะห์การเดิน การตรวจการทรงตัวด้วยการต้านแรงผลัก การเอื้อมหยิบของในท่านั่งและยืน การทดสอบการทรงตัวขณะให้ผู้ป่วยเคลื่อนที่

3. การประเมินการทรงตัวและการเดิน

- การประเมินการทรงตัวและการเดินด้วยการตรวจพิเศษ

แนวทางการป้องกันการล้มในผู้สูงอายุของ American Geriatrics Society, British Geriatrics Society และ American Academy of Orthopedic Surgeons พ.ศ. 2554²⁵⁷ แนะนำให้ประเมินด้วย the Get Up and Go Test, Timed Up and Go Test, the Berg Balance Scale และ Performance Oriented Mobility Assessment นอกจากนี้ยังมีการประเมินอื่นๆ ที่นิยมใช้ ได้แก่ Timed single leg stance, Functional reach test และ 5 times sit to stand test

- The Get Up and Go Test²⁶² เป็นการทดสอบเพื่อคัดกรองผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงต่อการล้ม ทำโดยให้ผู้สูงอายุนั่งเก้าอี้ เริ่มจับเวลาตั้งแต่เริ่มลุกจากเก้าอี้ เดินไป 3 เมตร หมุนตัว เดินกลับ 3 เมตร จนกระทั่งกลับมานั่งเก้าอี้ การให้คะแนนใช้การสังเกตความผิดปกติของการเดิน แบ่งเป็น 5 ระดับคะแนน ได้แก่ 1 normal, 2 very slightly abnormal, 3 mildly abnormal, 4 moderately abnormal และ 5 severely abnormal โดยที่คะแนน 3-5 มีความเสี่ยงต่อการล้ม มี Interrater reliability ต่ำ เนื่องจากใช้การสังเกตจึงขึ้นอยู่กับประสบการณ์ของผู้ประเมิน

- Timed Up and Go Test²⁶³ พัฒนามาจาก the Get Up and Go Test เป็นการทดสอบเพื่อคัดกรองผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงต่อการล้ม มี Interrater reliability สูง ทำโดยให้ผู้สูงอายุนั่งเก้าอี้ เริ่มจับเวลาตั้งแต่เริ่มลุกจากเก้าอี้ เดินไป 3 เมตร หมุนตัว เดินกลับ 3 เมตร จนกระทั่งกลับมานั่งเก้าอี้ ถ้าใช้เวลานานกว่า 14 วินาที แสดงว่ามีความเสี่ยงในการล้ม อย่างไรก็ตาม ในผู้สูงอายุในชุมชนที่มีค่าผิดปกติอาจไม่เกิดการล้มมากกว่าปกติก็ได้ การทดสอบนี้อาจไม่สามารถใช้คัดกรองผู้สูงอายุสุขภาพดีได้ แต่อาจเหมาะกับการคัดกรองผู้สูงอายุที่ไม่แข็งแรง (frail elderly) มากกว่า การศึกษาค่าปกติของผู้สูงอายุไทย พบว่าค่าเฉลี่ยของช่วงอายุ 60-69 ปี เพศชายเท่ากับ 9.2 วินาที เพศหญิง 9.9 วินาที ช่วงอายุ 70-79 ปี เพศชายเท่ากับ 10.2 วินาที เพศหญิง 11.3 วินาที และอายุมากกว่า 80 ปี เพศชายเท่ากับ 11.9 วินาที เพศหญิง 13.4 วินาที²⁶⁴ อย่างไรก็ตามในแนวทางเวชปฏิบัติประเทศไทย²⁶⁵ ได้ระบุเกณฑ์เวลาในการเดินมากกว่า 12 วินาที ถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการหกล้ม

- Berg Balance Scale²⁶⁶ ใช้ทดสอบการทรงตัวในผู้สูงอายุและผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท มี 14 ข้อย่อย ใช้เวลาประเมินประมาณ 15-20 นาที มีความไวร้อยละ 64 และความจำเพาะร้อยละ 90 การให้คะแนนแต่ละข้อต่ำสุด 0 คะแนน สูงสุด 4 คะแนน คะแนนรวม 56 คะแนน ถ้าได้น้อยกว่า 45 คะแนน แสดงว่ามีความเสี่ยงในการล้ม คะแนนน้อยกว่า 40 ต้องการการช่วยเหลือขณะเดิน น้อยกว่า 20 ต้องใช้รถเข็น การศึกษาค่าปกติของผู้สูงอายุไทย พบว่าค่าเฉลี่ยของช่วงอายุ 60-69 ปี ผู้ชายเท่ากับ 54.7 คะแนน ผู้หญิง

54.1 คะแนน ช่วงอายุ 70-79 ปี ผู้ชายเท่ากับ 53.7 คะแนน ผู้หญิง 52.2 คะแนน และอายุมากกว่า 80 ปี ผู้ชายเท่ากับ 52.2 คะแนน ผู้หญิง 50.1 คะแนน²⁶⁴

- Performance Oriented Mobility Assessment²⁶⁷ เป็นแบบประเมินที่ให้ข้อมูลด้านการทรงตัว และความผิดปกติของการเดิน มี 24 ข้อย่อย มีความไวร้อยละ 70 และความจำเพาะร้อยละ 52 คะแนนรวม 40 คะแนน ถ้าน้อยกว่า 36 คะแนน แสดงว่ามีความเสี่ยงในการล้ม

- การประเมินการหกล้มด้วย dynamic posturography

ปัจจุบันมีการใช้ force platform ในการประเมินการทรงตัว ซึ่งเป็นที่นิยมอย่างกว้างขวาง การตรวจวัดประกอบด้วย static และ dynamic balance ซึ่งแบ่งตรวจวัดเป็น 3 วิธี ได้แก่ sensory organization test (SOT), motor control test (MCT) และ voluntary motor impairment test นอกจากนี้ เครื่องบางรุ่นยังสามารถวัดการทรงตัวขณะทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้ด้วย เช่น sit to stand test, walk across test, unilateral stance test เป็นต้น ปัจจัยที่สามารถใช้ทำนายการล้ม ได้แก่ mean speed of the mediolateral movement of center of gravity ขณะยืนลิ้มตาและหลับตา mean amplitude of mediolateral movement of center of gravity ขณะยืนลิ้มตาและหลับตา และค่า root-mean-square of the mediolateral displacement of center of gravity ส่วนปัจจัยจากการวัดขณะเคลื่อนไหวที่ไม่สามารถใช้ทำนายการล้มได้²⁶⁸

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยง^{258, 260} เช่น การตรวจน้ำตาลในเลือด การตรวจเม็ดโลหิตแดง การตรวจ CT scan ของสมอง การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย เป็นต้น

การป้องกันการหกล้ม

การหกล้ม เป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ นอกเหนือจากทำให้เกิดกระดูกหัก ยังนำมาซึ่งผลกระทบต่อสุขภาพด้านอื่น ๆ และผลกระทบต่อด้านสังคมต่อผู้สูงอายุ อันส่งผลให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจของผู้สูงอายุ ครอบครัว และสังคม สาเหตุของการหกล้มมีความหลากหลาย และส่วนใหญ่มิมีแนวโน้มเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน โดยอาจแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ คือ ปัจจัยภายใน และปัจจัยภายนอก²⁶⁹ การป้องกันการหกล้ม เป็นสิ่งที่มีความสำคัญ ซึ่งหากจะทำให้มีประสิทธิภาพ ควรมีการประเมินปัจจัยต่าง ๆ รอบด้าน ทั้งผู้ป่วย และสิ่งแวดล้อมซึ่งครอบคลุมถึงสิ่งแวดล้อมทางกายภาพและทางสังคม²⁶⁵

คำแนะนำการป้องกันการหกล้มต้องคำนึงถึงคุณลักษณะผู้สูงอายุ ซึ่งมักมีการแบ่งกลุ่มเป็นผู้สูงอายุในชุมชน และผู้สูงอายุที่อยู่ในสถานพยาบาล หรือศูนย์ดูแลผู้สูงอายุ²⁶⁵ โดยหลักฐานเชิงประจักษ์ของประโยชน์ของการป้องกันแต่ละรูปแบบมีความแตกต่างกัน นอกจากนั้น ด้วยความหลากหลาย (heterogeneity) ในตัวผู้สูงอายุซึ่งรวมไปถึงสาเหตุของการหกล้ม การนำหลักฐานเชิงประจักษ์มาใช้ในผู้สูงอายุที่มีการหกล้มอาจมีข้อจำกัด เนื่องจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็น meta-analysis ซึ่งถือว่าเป็น

หลักฐานที่มีระดับความน่าเชื่อถือสูงสุดนั้น ต้องอาศัยความ homogeneous ของข้อมูลจึงจะได้ข้อสรุปที่มีคุณภาพ แต่ธรรมชาติของผู้สูงอายุที่มีการหกล้มมีความหลากหลาย หลักฐานเชิงประจักษ์สำหรับประโยชน์ของ intervention บางอย่าง จึงเป็นจากการศึกษาจากความน่าเชื่อถือระดับรองลงมา และอาจไม่ได้อยู่ในคำแนะนำของเวชปฏิบัติหลายแห่ง

สำหรับแนวทางเวชปฏิบัตินี้ จะเน้นถึงการป้องกันการหกล้มในผู้ป่วยสูงอายุในชุมชน เพราะเป็นประชากรส่วนใหญ่ของผู้มารับการรักษาโรคกระดูกพรุน ส่วนแนวทางการป้องกันการหกล้มในผู้สูงอายุโดยละเอียด สามารถหาอ่านเพิ่มเติมได้จาก แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและประเมินการหกล้มในผู้สูงอายุ พ.ศ. 2562²⁶⁵

- แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันการหกล้ม

เนื่องจากหลักฐานเชิงประจักษ์ ที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันการหกล้มมีจำนวนมาก ทำให้แนวทางเวชปฏิบัติทั้งในและต่างประเทศมีรายละเอียดที่แตกต่างกัน ในบทความนี้ จะอ้างถึงแนวทางที่สำคัญจากแนวทางเวชปฏิบัติในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา (เนื่องจากบางแนวทางเวชปฏิบัติยังไม่มีฉบับใหม่ และมีหลักปฏิบัติพื้นฐานที่สำคัญที่อ้างอิงกันมาต่อเนื่อง) ร่วมกับอ้างถึงหลักฐานการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โดยแนวทางเวชปฏิบัติหลักที่ใช้อ้างอิงในครั้งนี้ ได้แก่ แนวทางเวชปฏิบัติร่วมที่ออกโดย American Geriatrics Society (AGS) และ British Geriatrics Society (BGS) พ.ศ. 2553²⁷⁰ และ แนวทางเวชปฏิบัติของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) จากสหราชอาณาจักร พ.ศ. 2556²⁷¹ ที่มีการเพิ่มข้อมูลใน พ.ศ. 2562²⁷² คำแนะนำสำหรับการป้องกันการหกล้มในผู้สูงอายุที่อยู่ในชุมชน โดย US Preventive Services Task Force (USPSTF) พ.ศ. 2561²⁷³ และข้อมูลการศึกษาที่เป็น systematic review และ meta-analysis จาก Cochrane Collaboration ที่ตีพิมพ์ พ.ศ. 2555²⁷⁴ และ พ.ศ. 2561²⁷⁵ นอกจากนี้ มีแนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและประเมินการหกล้มในผู้สูงอายุ พ.ศ. 2562 ซึ่งจัดทำโดยกรมการแพทย์²⁶⁵

คำแนะนำและแนวทางเวชปฏิบัติข้างต้น ส่วนใหญ่มีการกล่าวถึงกระบวนการในการดูแลผู้สูงอายุในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการหกล้ม โดยแบ่งเป็นขั้นตอนใหญ่ ๆ คือ

1. การคัดกรองผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงต่อการหกล้ม ที่ควรได้รับการประเมินเพิ่มเติม
2. การประเมินผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงสูง
3. การให้การดูแลรักษา เพื่อลดความเสี่ยงต่อการหกล้ม

รายละเอียดในข้อที่ 1 และ 2 อยู่ในหัวข้อการประเมินความเสี่ยงต่อการหกล้ม ดังนั้น บทความต่อไปนี้จะเน้นเรื่องการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการหกล้ม

- การรักษาที่พบว่ามียุทธศาสตร์ในการลดการหกล้ม

AGS & BGS guideline พ.ศ. 2553²⁷⁰ สรุปสิ่งที่น่าจะได้ประโยชน์ในการป้องกันการหกล้มในผู้สูงอายุที่อยู่ในชุมชน และมีข้อแนะนำให้ปฏิบัติ ดังนี้

1. การจัดการแบบ multifactorial intervention คือการประเมินผู้ป่วยแบบองค์รวม แล้วให้การจัดการ (intervention) ตามความเสี่ยงที่ประเมิน ร่วมกับให้คำแนะนำโปรแกรมออกกำลังกายที่เหมาะสม
2. การรักษาที่มีการศึกษาชัดเจนว่า มีประโยชน์ในการลดการหกล้ม
 - 2.1 การปรับเปลี่ยนที่อยู่อาศัยและสิ่งแวดล้อม
 - 2.2 การออกกำลังกายที่เพิ่มความสมดุลของร่างกาย (balance training) เพิ่มความแข็งแรง (strength training) และการฝึกการเดิน (gait training)
 - 2.3 การให้วิตามินดีเสริม โดยมีคำแนะนำให้เสริมวิตามินดีอย่างน้อย 800 ยูนิต/วัน ในผู้ที่มีภาวะขาดวิตามินดี และพิจารณาให้ในผู้ที่คาดว่าน่าจะมีภาวะขาดวิตามินดี หรือมีความเสี่ยงสูงต่อการหกล้ม
 - 2.4 การหยุดยา หรือลดยาที่มีผลต่อระบบจิตประสาท (psychoactive medication) ได้แก่ ยานอนหลับ ยาคลายเครียด ยาต้านการซึมเศร้า และยาต้านโรคจิต (antipsychotic) นอกจากนี้ ยังรวมถึงการลดปริมาณยาที่ไม่จำเป็น หรือลดขนาดยาตามความเหมาะสม
3. การรักษาที่ได้ประโยชน์เมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น ทำการผ่าตัดผู้ที่มีต่อกระดูกและมีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด การใส่ dual-chamber cardiac pacing ในผู้ที่พบมี cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity ซึ่งพบจากการตรวจ tilt table test และมีการหกล้มซ้ำโดยไม่มีเหตุอื่น การประเมินและรักษาภาวะความดันตกหลังเปลี่ยนท่าทางที่ทำร่วมกับการประเมินด้านอื่น ๆ เป็นต้น

US Preventive Services Task Force (USPSTF) guideline พ.ศ. 2561²⁷³ ได้ให้คำแนะนำในการลดการหกล้มในผู้สูงอายุ ดังนี้

1. แนะนำการออกกำลังกายในผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงสูงต่อการหกล้ม
2. การให้ multifactorial intervention ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการหกล้ม โดยหลักฐานที่มีการสืบค้นและวิเคราะห์ล่าสุดใน meta-analysis แสดงให้เห็นว่า ประโยชน์ที่ได้พบว่าน้อยลงในการทำให้ผู้สูงอายุทุกราย ซึ่งอาจเกิดจากการให้ intervention ในผู้ที่ไม่จำเป็นจึงไม่เห็นประโยชน์ในภาพรวม ในคำแนะนำจึงให้พิจารณาในรายที่เห็นว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการหกล้ม

ส่วนการให้วิตามินดีนั้น USPSTF สรุปว่ามีหลักฐานเพียงพอว่าการให้วิตามินดีในผู้สูงอายุในชุมชนทุกคนไม่ช่วยป้องกันการหกล้ม แต่จะได้ประโยชน์ในการป้องกันการหกล้มในผู้ที่มีภาวะขาดวิตามินดี ดังนั้นผู้สูงอายุที่มีภาวะขาดวิตามินดี ควรให้วิตามินดีเสริมเพื่อลดการหกล้ม

NICE guideline พ.ศ. 2556²⁷¹ ในส่วนที่เกี่ยวกับการป้องกันการหกล้มในผู้สูงอายุที่อยู่ในชุมชน NICE ไม่ได้มีการเพิ่มเติมการค้นข้อมูล โดยใช้ข้อมูลที่ค้นถึง พ.ศ. 2547 ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าว ซึ่งข้อแนะนำต่าง ๆ มีความใกล้เคียงกับคำแนะนำทางเวชปฏิบัติของ AGS & BGS²⁷⁰ โดยข้อแนะนำเกี่ยวกับการรักษาที่เป็นประโยชน์นั้น ได้แก่

1. การประเมินรอบด้านแล้วให้การแก้ไขสิ่งที่ตรวจพบ
2. การออกกำลังกายที่เพิ่มความสมดุลของร่างกาย (balance training) เพิ่มความแข็งแรง (strength training)
3. การเยี่ยมบ้านและการปรับเปลี่ยนที่อยู่อาศัยและสิ่งแวดล้อม
4. การทบทวนยาและปรับลดยาตามความเหมาะสม โดยเฉพาะยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท
5. การใส่ pacemaker ในผู้ที่มี cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity
6. การให้คำแนะนำแก่ผู้สูงอายุ ที่มีปัญหาเรื่องการหกล้ม ให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับการป้องกันการหกล้ม จากการประเมินความเสี่ยงต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง และให้เห็นประโยชน์ของการเข้าร่วมในโปรแกรมที่จะช่วยลดการหกล้มซ้ำ

สำหรับการให้วิตามินดีนั้น NICE ระบุว่า ถึงแม้จะมีแนวโน้มว่า การให้วิตามินดีอาจได้ประโยชน์ในการลดการหกล้มในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะผู้ที่มีภาวะพร่องวิตามินดี แต่ยังไม่ชัดเจนเกี่ยวกับขนาดของวิตามินดีที่เหมาะสมและวิธีการเสริมวิตามินดี ดังนั้น NICE จึงไม่ได้ให้คำแนะนำการให้วิตามินดีเพื่อป้องกันการหกล้มในผู้สูงอายุที่อยู่ในชุมชน

สำหรับคำแนะนำเพิ่มเติมใน พ.ศ. 2561²⁷² NICE ระบุว่า มีหลักฐานเพิ่มเติมว่า การจัดการหลายปัจจัยเป็นรายบุคคล (multifactorial intervention) อาจไม่ได้ประโยชน์ แต่การจัดการปัจจัยหลายด้าน (multiple domain intervention) ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการหกล้มทุกคนอาจมีประโยชน์มากกว่า

Meta-analysis ใน Cochrane Review พ.ศ. 2555²⁷⁴ ให้ข้อสรุปว่า การรักษาที่สามารถลดการหกล้มในผู้สูงอายุที่อยู่ในชุมชนได้ ได้แก่

1. การประเมินแบบรอบด้าน แล้วจัดการหลายปัจจัยเป็นรายบุคคล (multifactorial intervention)

2. การออกกำลังกาย ไม่ว่าจะเป็นการรักษาที่ให้โดยลำพัง หรือให้ร่วมกับการรักษาอื่น
3. การเยี่ยมบ้านและการปรับเปลี่ยนที่อยู่อาศัยและสิ่งแวดล้อม
4. การค่อยๆ ปรับลดยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท และการปรับยาให้เหมาะสมกับผู้สูงอายุ
5. การใส่ pacemaker ในผู้ที่มี cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity

โดยจากการศึกษานี้ พบว่า การให้วิตามินดีแก่ผู้สูงอายุทั่วไป ไม่ช่วยลดการหกล้ม แต่การให้วิตามินดีในผู้ที่พบว่า มีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำ อาจให้ประโยชน์ในการลดการหกล้มได้

มีข้อมูลการศึกษาของ Cochrane review ที่ทำเพิ่มเติมใน พ.ศ. 2561²⁷⁵ พบว่าประโยชน์ของ multifactorial intervention ยังไม่ชัดเจนมากนัก อย่างไรก็ตาม meta-analysis เหล่านี้ เป็นการเปรียบเทียบการให้ multifactorial intervention เทียบกับการให้ single intervention หรือเทียบกับการออกกำลังกาย ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การประเมินผู้สูงอายุที่มีการหกล้ม แล้วให้การแก้ไขสิ่งที่ผิดปกติ มีประโยชน์กับผู้สูงอายุในการป้องกันการหกล้มซ้ำ แต่ขึ้นอยู่กับ intervention ที่ให้ ซึ่งอาจมีความหลากหลายในแต่ละการศึกษา

แนวทางเวชปฏิบัติจากสถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ พ.ศ. 2562 เป็นการรวบรวมข้อมูลจากแนวทางเวชปฏิบัติในต่างประเทศ และมีการเพิ่มเติมการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการหกล้มที่ทำในประเทศไทยและในภูมิภาคเอเชีย โดยในแนวทางเวชปฏิบัติ ได้มีการแยกกลุ่มผู้สูงอายุในชุมชน เป็นผู้ที่ไม่เคยหกล้มกับผู้ที่เคยหกล้มมาก่อน อย่างไรก็ตามคำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาที่เป็นประโยชน์ในการลดการหกล้มไม่แตกต่างกัน จึงขอสรุปรวมกันดังนี้

1. การประเมินการหกล้มแบบองค์รวม (multifactorial fall risk assessment) โดยสหสาขาวิชาชีพ และแก้ไขสิ่งที่ตรวจพบ

2. การออกกำลังกาย
3. การช้ยาอย่างเหมาะสม โดย

- 3.1 แนะนำให้มีการซักประวัติการปรับยาในกรณีที่ผู้สูงอายุมาด้วยปัญหาหกล้ม เพราะอาจมีความสัมพันธ์กันได้

- 3.2 วัดความดันทำยืนและทำนั่ง ห่างกัน 1-3 นาที หากมีการลดของความดัน systolic มากกว่า 20 มม.ปรอท หรือ การลดของความดัน diastolic มากกว่า 10 มม.ปรอท ควรปรับลดยาความดันเลือด

3.3 แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทมากกว่า 1 ชนิดในเวลาเดียวกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุที่มีสุขภาพพื้นฐานทั้งสุขภาพกายและสุขภาพจิตที่ไม่แข็งแรง หรือมีประวัติหกล้มซ้ำซ้อน

4. การให้วิตามินดี ในผู้ที่ตรวจพบว่า มีระดับวิตามินดีในร่างกายบกพร่อง

5. การปรับเปลี่ยนที่อยู่อาศัยและสิ่งแวดล้อม โดยมีการศึกษาในบริบทของไทย แล้วพบว่า สิ่งแวดล้อมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้มของผู้สูงอายุไทย ได้แก่ การมีพรมที่ไม่ยึดติดกับพื้น พรมที่ขอบไม่เรียบ มีสัตว์เลี้ยงขนาดเล็กวิ่งอยู่ในบ้าน มีแสงสว่างในบ้านไม่เพียงพอ แก้วที่เตี้ยเกินไปทำให้ไม่สะดวกในการลุกขึ้น ซึ่งนอกจากทำการประเมินแล้ว ควรจะมีการแก้ไขสภาพที่ไม่เหมาะสม และมีการติดตามต่อเนื่อง

- ข้อแตกต่างของคำแนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติ

ประเด็นที่มีความแตกต่างกันของคำแนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติ คือการให้วิตามินดีในผู้สูงอายุในการป้องกันการหกล้ม ซึ่งอาจได้ประโยชน์เฉพาะในผู้ที่มีภาวะพร่องวิตามินดี และการให้วิตามินดีเสริมในขนาดที่เหมาะสม²⁷⁶

กล่าวโดยสรุป การป้องกันการหกล้มในผู้สูงอายุที่อยู่ในชุมชน เป็นสิ่งที่แพทย์สามารถกระทำได้ โดยประกอบด้วยการคัดกรองหาผู้ที่มีความเสี่ยง มีการประเมินรอบด้านในผู้ที่เคยมีประวัติหกล้มมาก่อน หรือมีการเดินหรือการทรงตัวที่ผิดปกติ แล้วให้การแก้ไขสิ่งผิดปกติที่ตรวจพบ นอกจากนั้น การให้คำแนะนำในเรื่องการออกกำลังกาย การปรับสภาพบ้านให้เหมาะสม และการให้วิตามินดีเสริม

คำแนะนำการปรับพฤติกรรมและการป้องกันการหกล้ม (คำแนะนำข้อที่ 25-28)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
25	แนะนำการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอให้เหมาะสมตามวัย โดยเน้นการออกกำลังกายแบบลงน้ำหนัก (weight bearing exercise) และแบบเพิ่มแรงต้าน (resistance exercise) โดยระวังไม่ให้เกิดการบาดเจ็บ	I	A
26	แนะนำให้หยุดสูบบุหรี่	IIa	B
27	จำกัดการดื่มแอลกอฮอล์ไม่เกิน 1 ยูนิต/วันในผู้หญิง และ 2 ยูนิต/วันในผู้ชาย	IIa	B
28	แนะนำให้ตรวจประเมินความเสี่ยงต่อการหกล้ม และให้คำแนะนำรักษาเพื่อลดความเสี่ยงในการหกล้มดังนี้ <ol style="list-style-type: none"> 1. ชักประวัติการหกล้มในช่วงเวลา 1 ปี และอธิบายให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญในการป้องกันการหกล้ม 2. ประเมินความเสี่ยงต่อการหกล้มให้ครบถ้วน (multifactorial fall risk) 3. ให้คำแนะนำรักษาเพื่อลดความเสี่ยงในการหกล้ม (multicomponent intervention) 	I	B

การรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน

วัตถุประสงค์และเป้าหมายของการรักษาโรคกระดูกพรุน

วัตถุประสงค์และเป้าหมายหลักในการรักษาโรคกระดูกพรุน เรียงตามลำดับความสำคัญได้ดังนี้

1. ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน (ให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้)
2. ลดหรือยับยั้งการสลายกระดูกที่มากเกินไป และ/หรือ เสริมสร้างมวลกระดูกให้เพิ่มขึ้น เพื่อให้กระดูกมีความแข็งแรงมากขึ้น และหักยากขึ้น
3. ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น โดย
 - ลดอาการปวด
 - สามารถเคลื่อนไหวร่างกายได้ตามปกติ หรือใกล้เคียงปกติมากที่สุด
 - สามารถช่วยเหลือตนเองในชีวิตประจำวันได้ในระดับหนึ่ง ลดการพึ่งพาผู้อื่น

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน

หญิงวัยหมดประจำเดือนและชายอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก ควรได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา รักษาโรคกระดูกพรุนประกอบด้วยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. มีกระดูกสันหลังหัก หรือกระดูกสะโพกหัก จากโรคกระดูกพรุน
2. T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
3. ค่า T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) สำหรับประเทศไทย มีค่ามากกว่า หรือเท่ากับร้อยละ 3
4. T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก ได้แก่ กระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm

มีข้อมูลจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial หลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ยา รักษาโรคกระดูกพรุนลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสันหลังหัก และ/หรือ กระดูกสะโพกหัก^{26, 277-284} T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5^{280, 284-294} และผู้ป่วยที่มี T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งสำคัญในช่วงเวลา 10 ปี

มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 หรือความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3^{127, 295, 296}

คำแนะนำข้อบ่งชี้การใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน (คำแนะนำข้อที่ 29)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
29	ข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน ประกอบด้วยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> - มีกระดูกสันหลังหัก หรือกระดูกสะโพกหัก จากโรคกระดูกพรุน - T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5* - T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5* ร่วมกับความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ซึ่งประเมินโดย FRAX สำหรับประเทศไทย มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 - T-score ระหว่าง -1.0 และ -2.5* ร่วมกับมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก ได้แก่ กระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm 	I I IIa IIb	A C C

*การตรวจความหนาแน่นของกระดูกต้องตรวจด้วยเครื่อง axial dual energy X-ray absorptiometry (DXA) มาตรฐานเท่านั้นแนะนำให้ใช้ค่า T-score ที่ตำแหน่ง lumbar spine, femoral neck หรือ total hip เป็นหลัก อาจพิจารณาใช้ค่า T-score ที่ตำแหน่ง 1/3 distal radius ได้ ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจหรือแปลผลการตรวจที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือกระดูกสะโพกได้เท่านั้น

ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่มีใช้ในประเทศไทย

ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่มีใช้ในประเทศไทย แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่มตามตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่มีใช้ในประเทศไทย

ยาด้านการสลายกระดูก (Antiresorptive drug)	ยากระตุ้นการสร้างกระดูก (Anabolic drug)
ยากลุ่ม Bisphosphonate - Alendronate - Risedronate - Zoledronic acid - Ibandronate	ยากลุ่ม Recombinant human PTH - Teriparatide (PTH 1-34)
ยากลุ่ม Monoclonal antibody to RANKL - Denosumab	ยากลุ่ม Monoclonal antibody to sclerostin - Romosozumab*
ยากลุ่ม Selective estrogen modulator - Raloxifene	
ยากลุ่ม Menopausal hormone therapy	

RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand; PTH: parathyroid hormone

*เป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ทั้งกระตุ้นการสร้างกระดูกและลดการสลายกระดูก

ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ได้รับการรับรองทุกชนิดมีข้อมูลจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกสันหลังหัก^{26, 277-280, 282-284, 292, 297} และมียาบางชนิดที่มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง^{283, 284, 292} และกระดูกสะโพกหัก^{283, 292} ยาแต่ละชนิดมีรายละเอียดดังนี้

Bisphosphonate

กลไกการออกฤทธิ์²⁹⁸

Bisphosphonate เป็นสารอนุพันธ์ของ pyrophosphate โดยมีโครงสร้างหลักคือ คาร์บอนกับฟอสฟอรัส (P-C-P) ซึ่งจะมีเสถียรภาพมากกว่า pyrophosphate ประสิทธิภาพของยาขึ้นอยู่กับความยาวและโครงสร้างของอนุพันธ์ โดย bisphosphonate สามารถจับกับกระดูกได้ดีมากทำให้ออกฤทธิ์ในกระดูกได้นาน กลไกที่สำคัญของกลุ่ม amino-bisphosphonate คือการยับยั้ง farnesyl pyrophosphate

synthase ของ mevalonate pathway ทำให้ osteoclast ไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนที่สำคัญได้ มีผลทำให้ osteoclast ตายและไม่สามารถทำหน้าที่สลายกระดูกต่อไปได้

ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกและเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก

Alendronate ชนิดรับประทานสัปดาห์ละครั้ง²⁹⁹ และ risedronate ชนิดรับประทานสัปดาห์ละครั้งและเดือนละครั้ง³⁰⁰ มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกทุกตำแหน่ง ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก กระดูกสะโพกหัก และกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง ในหญิงวัยหมดประจำเดือนและผู้ชายที่เป็นโรคกระดูกพรุน

Alendronate ชนิดรับประทานสัปดาห์ละครั้งที่มีการเสริมวิตามินดี ขนาด 5,600 ยูนิิต/เม็ด^{301, 302} มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ alendronate และ risedronate ชนิดรับประทานสัปดาห์ละครั้ง

Ibandronate ชนิดรับประทานวันละครั้ง มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกทุกตำแหน่ง และลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก แต่ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง มีหลักฐานเฉพาะในผู้ป่วยที่มี femoral neck T-score ต่ำกว่า -3.0 หรือในผู้ป่วยที่มี lumbar spine T-score ต่ำกว่า -2.5 ร่วมกับมีประวัติกระดูกหักทางคลินิกภายใน 5 ปี²⁷⁸

Ibandronate ชนิดรับประทานเดือนละครั้ง²⁸⁹ และชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 3 เดือน²⁹⁰ (มีค่า annual accumulative exposure (ACE) ≥ 10.8 มก.) มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกทุกตำแหน่ง และลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักได้เช่นเดียวกับชนิดรับประทานวันละครั้ง แต่ลดการหักของกระดูกตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังได้ดีกว่าชนิดรับประทานวันละครั้ง นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ช่วยให้ผู้ป่วยรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอมากขึ้น

Zoledronic acid ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำปีละครั้ง มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกทุกตำแหน่ง ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก กระดูกสะโพกหัก และกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังในหญิงวัยหมดประจำเดือน และผู้ชายที่เป็นโรคกระดูกพรุน^{292, 303} นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักครั้งแรกที่ได้รับการรักษาด้วย zoledronic acid ภายใน 90 วันหลังการเกิดกระดูกสะโพกหัก²⁶

ตารางที่ 11 ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกของยากลุ่ม bisphosphonate

ยา	การศึกษา	Hazard ratio (95% confidence interval) ของกระดูกหัก		
		กระดูกสันหลัง	กระดูกตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง	กระดูกสะโพก
Alendronate	FIT-1 ²⁷⁷	0.53 (0.41-0.68)	0.80 (0.63-1.01)	0.49 (0.23-0.99)
	FIT-2 ²⁹⁷	0.56 (0.39-0.80)	0.88 (0.74-1.04)	0.79 (0.43-1.44)
Risedronate	VERT-NA ²⁷⁹	0.59 (0.42-0.82)	0.61 (0.39-0.94)	ไม่มีข้อมูล
	VERT-MN ²⁸⁰	0.51 (0.36-0.73)	0.67 (0.44-1.04)	ไม่มีข้อมูล
	HIP ²⁹¹	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	0.6 (0.4-0.9)
Ibandronate	BONE ²⁷⁸	0.38 (0.25-0.59)	0.31(P=0.01)*	ไม่มีข้อมูล
			0.40 (P=0.04)**	
Zoledronic acid	HORIZON ³⁰³	0.30 (0.24-0.38)	0.75 (0.63-0.87)	0.59 (0.42-0.83)

* Femoral neck T-score < -3.0; ** Lumbar spine T-score < -2.5 ร่วมกับมีประวัติกระดูกหักทางคลินิกภายใน 5 ปี

ขนาดและวิธีการบริหารยา

Bisphosphonate ที่มีใช้ในประเทศไทยมีดังนี้

- Alendronate ขนาด 70 มก. รับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง
- Risedronate ขนาด 35 มก. รับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และขนาด 150 มก. รับประทานเดือนละ 1 ครั้ง
- Ibandronate ขนาด 150 มก. รับประทานเดือนละ 1 ครั้ง และขนาด 3 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ (อย่างน้อย 30 วินาที) ทุก 3 เดือน
- Zoledronic acid ขนาด 5 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ในเวลา 15-30 นาที ทุก 1 ปี

Bisphosphonate ชนิดรับประทาน มีการดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารน้อยกว่าร้อยละ 1 ปัจจัยรบกวนการดูดซึมยา ได้แก่ อาหาร แคลเซียมเสริม ธาตุเหล็ก ชา กาแฟ และน้ำผลไม้ ดังนั้นควรรับประทานยาทันทีหลังตื่นนอน ก่อนอาหารและยาอื่นอย่างน้อย 30 นาที รับประทานยาพร้อมน้ำเปล่า 1 แก้ว (250 มล.) และแนะนำให้อยู่ในท่านั่งตัวตรง ไม่เอนหลัง หรือยืน อย่างน้อย 30 นาที เพื่อป้องกันไม่ให้ยาไหลย้อนกลับมาที่หลอดอาหาร ซึ่งอาจทำให้เกิดหลอดอาหารอักเสบ หรือเป็นแผลได้

แนะนำให้ดื่มน้ำ 1-2 แก้ว ก่อนและหลังฉีดยา zoledronic acid และ ibandronate เพื่อป้องกันภาวะขาดสารน้ำ ซึ่งอาจเพิ่มภาวะแทรกซ้อนทางไตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง รับประทานยาขับปัสสาวะ หรือยาที่มีผลข้างเคียงต่อไต^{304, 305}

ข้อบ่งชี้และแนวทางในการใช้ Bisphosphonate

แนะนำให้ใช้ bisphosphonate เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก^{89-91, 93} และให้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักหลังการรักษา 5 ปี สำหรับยาชนิดรับประทาน และ 3 ปีสำหรับยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในกรณีที่ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักไม่สูงอีกต่อไป ได้แก่ T-score มากกว่า -2.5 และไม่เคยมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน แนะนำให้พิจารณาหยุดยาชั่วคราว (bisphosphonate holiday)³⁰⁶ ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาของยา alendronate³⁰⁷ และ zoledronic acid³⁰⁸ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักก่อนการรักษา หรือยังมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักหลังการรักษา ได้แก่ T-score ยังต่ำกว่า -2.5 หรือเคยมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุไม่รุนแรง แนะนำให้รักษาต่อได้จนถึง 10 ปีสำหรับยาชนิดรับประทาน และจนถึง 6 ปีสำหรับยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือพิจารณาเปลี่ยนยารักษาโรคกระดูกพรุน^{89-91, 93, 306} เนื่องจากมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มี T-score ต่ำกว่า -2.5 มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักเพิ่มขึ้นระหว่างการหยุดยาชั่วคราว^{309, 310}

ระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการหยุดยา bisphosphonate ชั่วคราวขึ้นกับชนิดยา ซึ่งเรียงลำดับจากมากไปน้อยได้ดังนี้ zoledronic acid > alendronate > ibandronate > risedronate³¹¹ แนะนำให้ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และพิจารณาเริ่มการรักษาใหม่เมื่อพบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก เช่น มีกระดูกหักเกิดขึ้น ความหนาแน่นของกระดูกลดลง มีสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน เป็นต้น^{89, 90}

นอกจากนี้สามารถพิจารณาใช้ bisphosphonate ตามหลังการรักษาด้วย teriparatide หรือ romosozumab ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก^{89-91, 93} และหลังการหยุด denosumab เพื่อป้องกันการเกิด rebound effect³¹²

ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก และไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มกระตุ้นการสร้างกระดูก อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย bisphosphonate แทนได้⁹⁹

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้ยา

ข้อห้ามในการใช้ยากลุ่มนี้ ได้แก่ estimated glomerular filtration rate (eGFR) น้อยกว่า 30 มล./นาที่ สำหรับ risedronate และ ibandronate และน้อยกว่า 35 มล./นาที่ สำหรับ alendronate และ zoledronic acid มีประวัติแพ้ยา มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร³¹³

ไม่แนะนำให้ใช้ bisphosphonate ชนิดรับประทาน ในผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารส่วนบน หรือมีโรคของหลอดอาหาร ได้แก่ achalasia, esophageal stricture, esophageal varices, scleroderma involving esophagus, Barrett's esophagus และผู้ป่วยที่ไม่สามารถอยู่ในท่านั่งหรือยืนหลังรับประทานยา 30 นาที

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ bisphosphonate ชนิดรับประทานคือ ระคายเคืองกระเพาะหรือหลอดอาหาร อาจมี esophagitis หรือ esophageal ulcer เกิดขึ้นได้ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาอย่างถูกวิธี และหยุดรับประทานยาทันทีหากมีอาการผิดปกติเกิดขึ้น

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ bisphosphonate ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ คือ acute phase reaction ผู้ป่วยอาจมีไข้ ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก พบได้ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาเข็มแรก ส่วนใหญ่มีอาการ 1-3 วัน³¹⁴ และดีขึ้นได้เองหลังได้รับการรักษาตามอาการด้วยพาราเซตามอล หรือ NSAIDs

ผลข้างเคียงในระยะยาวที่อาจพบได้คือ atypical femoral fracture^{315, 316} และ osteonecrosis of the jaw^{306, 317} ซึ่งพบได้น้อยมาก แต่รุนแรง และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate^{318, 319} ดังนั้นควรพิจารณาใช้ยาเฉพาะเมื่อมีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนเท่านั้น ควรมีการติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด และพิจารณาหยุดยาชั่วคราว ถ้าพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักไม่สูงอีกต่อไป^{306, 320, 321}

คำแนะนำการรักษาด้วย Bisphosphonate (คำแนะนำข้อที่ 30-34)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
30	แนะนำให้ใช้ bisphosphonate เป็นยาหลักในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก	I	A
31	แนะนำให้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักหลังการรักษา 5 ปี สำหรับยาชนิดรับประทาน และ 3 ปี สำหรับยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	I	A
32	แนะนำให้พิจารณาหยุดยาชั่วคราว (bisphosphonate holiday) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักไม่สูงอีกต่อไป ได้แก่ T-score มากกว่า -2.5 ร่วมกับไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน	IIa	B
33	ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักก่อนการรักษา หรือยังมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักหลังการรักษา แนะนำให้รักษาต่อได้จนถึง 10 ปี สำหรับยาชนิดรับประทาน และจนถึง 6 ปี สำหรับยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือพิจารณาเปลี่ยนชนิดยา	IIa	B
34	แนะนำพิจารณาเริ่มการรักษาใหม่ (restart treatment) หลังการหยุดยาชั่วคราว เมื่อพบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก เช่น มีกระดูกหักเกิดขึ้น ความหนาแน่นของกระดูกลดลง มีสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน เป็นต้น	IIa	B

Denosumab

กลไกการออกฤทธิ์

Denosumab คือ human recombinant monoclonal antibody ต่รีceptor activator of nuclear factor kappa-**B** ligand (RANKL) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการจับกันระหว่าง RANKL และ RANK ที่อยู่บนผิวเซลล์ osteoclast จึงมีผลตั้งแต่ยับยั้งกระบวนการสร้าง osteoclast ลดการทำงานของ osteoclast และทำให้เกิด osteoclast apoptosis จึงเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยลดการสลายกระดูกโดย osteoclast

ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกและเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก

จากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 7,808 คน อายุ 60-90 ปี ในหลายประเทศพบว่า denosumab มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกสันหลังหัก กระดูกสะโพกหัก และกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง โดยเริ่มเห็นความแตกต่างจากยาหลอกตั้งแต่ว่า 1

ปีหลังได้รับยา และคงประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหักในทุกตำแหน่งตลอดระยะเวลา 3 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก³²² ดังแสดงในตารางที่ 12 และจากการติดตามผู้ที่ได้รับ denosumab ไปจนครบ 10 ปี พบว่าความหนาแน่นของกระดูกตำแหน่ง lumbar spine, total hip, femoral neck และ 1/3 radius เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ร้อยละ 21.7, 9.2, 9.0 และ 2.7 ตามลำดับ และคงประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหักในทุกตำแหน่งต่อเนื่องตลอดระยะเวลา 10 ปีที่ได้รับยา^{285, 322, 323}

จากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (T-score ตำแหน่ง lumbar spine และ total hip น้อยกว่า -1.7 และ -1.6 ตามลำดับ ร่วมกับมีกระดูกสันหลังหัก) ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป จำนวน 1,262 คน ในประเทศญี่ปุ่น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ denosumab 24 เดือน มีอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหักลดลง แต่อุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังและสะโพกไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดสะโพกหัก³²⁴ ดังแสดงในตารางที่ 12

จากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปีและมีค่าความหนาแน่นของกระดูกต่ำติดตามไป 12 เดือน และหลังจาก 12 เดือน ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา denosumab ผลการศึกษาพบว่ายา denosumab เพิ่มค่าความหนาแน่นของกระดูกในตำแหน่งกระดูกสันหลัง สะโพกและกระดูกข้อมือได้มากกว่ายาหลอก แต่การศึกษานี้ไม่ได้มุ่งเน้นผลการศึกษาด้านการเกิดกระดูกหักเนื่องจากเป็นการศึกษาระยะสั้น³²⁵

ตารางที่ 12 ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกของ denosumab เทียบกับยาหลอก

การศึกษา	ระยะเวลาการติดตาม	Relative risk หรือ Hazard ratio (95% confidence interval) ของกระดูกหัก		
		กระดูกสันหลัง	กระดูกส่วนที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง	กระดูกสะโพก
FREEDOM ²⁸⁵	36 เดือน	0.32 (0.26-0.41)	0.80 (0.67-0.95)	0.60 (0.37-0.97)
DIRECT ³²⁴	24 เดือน	0.26 (0.13-0.52)	ไม่มีนัยสำคัญ	ไม่มีรายงาน

ขนาดและวิธีการบริหารยา

Denosumab ขนาด 60 มก. ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือน

ข้อบ่งชี้และแนวทางในการใช้ Denosumab

แนะนำให้ใช้ denosumab เป็นยาทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก^{89-91, 93} และอาจพิจารณาใช้เป็นยาทางเลือกในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่มกระตุ้นการสร้างกระดูกได้⁸⁹

แนะนำให้อธิบายผู้ป่วยถึงความสำคัญของการมารับการฉีดยาตรงเวลา และความเสี่ยงต่อการเกิด rebound effect ซึ่งอาจรุนแรงและทำให้เกิดกระดูกสันหลังหักหลายระดับได้^{326, 327}

แนะนำให้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักหลังการรักษา 5 ปี ในกรณีที่ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักยังสูงอยู่ แนะนำให้ยาต่อได้จนถึง 10 ปี หรืออาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยารักษาโรคกระดูกพรุนตัวอื่น^{89-91, 93}

ในกรณีพิจารณาหยุดยา denosumab จำเป็นต้องให้การรักษาต่อด้วย bisphosphonate เพื่อป้องกันการเกิด rebound effect ดังนี้

- ในกรณีที่เคยได้รับยาต่อเนื่องกันไม่เกิน 2.5 ปี แนะนำให้รักษาต่อด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทาน หรือ zoledronic acid ต่ออีก 1-2 ปี แนะนำให้ติดตาม bone turnover marker ทุก 3-6 เดือน และความหนาแน่นของกระดูกทุก 1-2 ปี
- ในกรณีที่ได้รับยา denosumab ต่อเนื่องกันมากกว่า 2.5 ปีขึ้นไป แนะนำให้รักษาต่อด้วย zoledronic acid ที่ 6 เดือนหลังได้รับ denosumab ครั้งสุดท้าย แนะนำให้ติดตาม bone turnover marker ที่ 3 และ 6 เดือน ถ้าพบว่ามีค่าสูงขึ้น แนะนำให้ zoledronic acid อีกครั้ง ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ bone turnover marker ได้ แนะนำให้รักษาด้วย zoledronic acid ที่ 6 และ 12 เดือนหลังการหยุดยา denosumab³²⁸

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้ยา

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ เช่น vitamin D deficiency, chronic kidney disease stage 4-5, hypoparathyroidism เป็นต้น ในกรณีที่ให้ยาในผู้ป่วยที่มี eGFR < 30 มล./นาที แนะนำให้ติดตาม serum calcium ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังการให้ยา ร่วมกับให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริมอย่างเพียงพอ

ผลข้างเคียง

มีรายงานการติดเชื้อที่ผิวหนัง ฝื่นผิวหนังอักเสบ osteonecrosis of the jaw และ atypical femoral fracture อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยากลุ่ม bisphosphonate³²²

คำแนะนำการรักษาด้วย Denosumab (คำแนะนำข้อที่ 35-39)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
35	แนะนำให้ใช้ denosumab เป็นยาทางเลือกในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก ที่ไม่เหมาะสมที่จะใช้ bisphosphonate	I	A
36	แนะนำให้ใช้ denosumab เป็นยาทางเลือกในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มกระตุ้นการสร้างกระดูก	Ila	A
37	เพื่อป้องกันการเกิด rebound effect จากการขาดยา denosumab แนะนำให้แพทย์อธิบายผู้ป่วยถึงความสำคัญของการมารับการฉีดยาตามกำหนด	I	B
38	แนะนำให้ประเมินโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักหลังการรักษา 5 ปี ในกรณีที่โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักยังสูงอยู่ สามารถให้ยาต่อเนื่องได้จนถึง 10 ปี หรืออาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยารักษาโรคกระดูกพรุนตัวอื่น	Ila	A
39	เพื่อป้องกันการเกิด rebound effect หลังหยุดยา ต้องให้การรักษาต่อด้วย bisphosphonate ที่มีประสิทธิภาพสูง กรณีที่มีข้อห้ามในการใช้ bisphosphonate อาจพิจารณาให้ใช้ยาต้านการสลายกระดูกชนิดอื่น	Ila	B

Raloxifene

กลไกการออกฤทธิ์

Raloxifene เป็น selective estrogen receptor moderator (SERM) ออกฤทธิ์ทั้ง agonist และ antagonist ต่อ estrogen receptor โดย raloxifene เลือกออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงในแต่ละ target tissue สำหรับกระดูก raloxifene จะออกฤทธิ์เหมือน estrogen โดยมีผลยับยั้งการสลายกระดูก ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้น แต่ raloxifene ออกฤทธิ์ antagonist ต่อ estrogen receptor ในเนื้อเยื่อเต้านมและเยื่อบุมดลูก⁷⁸

ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกและเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก

ข้อมูลจากการศึกษา Multiple Outcomes for Raloxifene Evaluation (MORE) ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุน จำนวน 7,705 คน อายุ 31 – 80 ปี ใน 25 ประเทศ แบ่งเป็น 3 กลุ่มได้รับการรักษาด้วย raloxifene 60 มก. หรือ raloxifene 120 มก. เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 3 ปี พบว่า raloxifene 60 มก. มีประสิทธิภาพในการลดกระดูกสันหลังหักร้อยละ 50 ในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน และร้อยละ 30 ในผู้ที่มีกระดูกสันหลังหักอยู่เดิม สำหรับความเสี่ยงต่อกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง พบว่าไม่มีความแตกต่างกับยาหลอก การศึกษานี้พบว่า raloxifene เพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสะโพกร้อยละ 2.1 และความหนาแน่นของกระดูกสันหลังร้อยละ 2.6²⁸²

การศึกษาในระยะต่อมา Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) เป็นการศึกษาต่อเนื่องจากการศึกษา MORE อีก 4 ปี มุ่งเน้นผลต่อมะเร็งเต้านมเป็นหลัก โดยมีผู้สมัครใจเข้าร่วมศึกษาต่อจำนวน 4,011 คน และปรับเหลือ 2 กลุ่ม คือ raloxifene 60 มก. (รวมทั้งผู้เคยใช้ 60 และ 120 มก.) และกลุ่มยาหลอก เมื่อครบ 8 ปีจากเริ่มการศึกษา MORE พบว่าความเสี่ยงต่อกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังของ raloxifene เมื่อเทียบกับยาหลอกไม่มีความแตกต่างกัน³²⁹ นอกจากนี้ยังพบว่า raloxifene ลดความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 66 (RR= 0.34, 95%CI 0.22-0.50) และลดความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมชนิด ER-positive ได้ร้อยละ 76 (RR= 0.24, 95%CI 0.15-0.40)³³⁰

จากการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ถึงประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่า raloxifene 60 มก. สามารถลดความเสี่ยงของกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 40 (HR= 0.60, 95%CI 0.52-0.69) แต่ไม่พบผลต่อกระดูกสะโพกหักหรือกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง³³¹ ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญคือ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) เพิ่มขึ้น 3.1 เท่า (RR= 3.1, 95%CI 1.5 – 6.2)²⁸² นอกจากนี้ผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงแต่พบได้บ่อยคือ hot flushes และตะคริวที่ขา³³²

ตารางที่ 13 ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกของยา Raloxifene เทียบกับยาหลอก

การศึกษา	รูปแบบและระยะเวลาการศึกษา	Relative risk หรือ Hazard ratio (95% confidence interval) ของกระดูกหัก		
		กระดูกสันหลัง	กระดูกส่วนที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง	กระดูกสะโพก
MORE ²⁸²	RCT* (36 เดือน)	0.70 (0.50-0.80)	0.90 (0.80-1.10)	ไม่มีรายงาน
CORE ³²⁹	RCT* (8 ปี)	ไม่มีรายงาน	1.00 (0.82-1.21)	ไม่มีรายงาน
Barrionuevo P, et al. ³³¹	Systematic review และ meta-analysis	0.60 (0.52-0.69)	0.94 (0.85-1.05)	ไม่มีรายงาน

*RCT: randomized controlled trial

ขนาดและวิธีการบริหารยา

Raloxifene ขนาด 60 มก. รับประทานวันละ 1 เม็ด

ข้อบ่งชี้และแนวทางในการใช้ Raloxifene

แนะนำให้ raloxifene เป็นยารักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มี lumbar spine T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 และไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งอื่น โดยใช้ยาต่อเนื่องได้ 3-5 ปี แนะนำพิจารณาเปลี่ยนเป็นยารักษาโรคกระดูกพรุนที่มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักเมื่อผู้ป่วยอายุเพิ่มขึ้น และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหัก^{333,}

334

แนะนำให้ raloxifene เป็นยาทางเลือกในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก และไม่เหมาะสมในการใช้ bisphosphonate และ denosumab^{89, 90, 93,}

122

อาจพิจารณาใช้ raloxifene ในการชะลอการสูญเสียมวลกระดูกในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและมะเร็งเต้านม

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้ยา

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีประวัติ venous thromboembolism ได้แก่ deep vein thrombosis, pulmonary embolism และ retinal vein thrombosis และมีประวัติแพ้ยา

ข้อควรระวังและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยามีดังนี้

- ควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติ
- ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับเอสโตรเจนหรือฮอร์โมนวัยหมดประจำเดือน

- หากเคยใช้เอสโตรเจนแล้วพบ hypertriglyceridemia แนะนำให้ตรวจและติดตามระดับ serum triglyceride
- เพิ่มความเสี่ยงของ venous thromboembolism โดยมี hazard ratio 1.44 (95 %CI 1.06 -1.95) และ absolute risk เพิ่มขึ้น 1.2/1,000 woman-years³³⁵
- ควรหยุด raloxifene เป็นเวลา 72 ชม. ก่อนหรือระหว่างที่ immobilization เป็นเวลานาน

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย

- Hot flushes
- ตะคริวขา

คำแนะนำการรักษาด้วย Raloxifene (คำแนะนำข้อที่ 40-42)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนักคำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน
40	แนะนำให้ใช้ raloxifene เป็นยารักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มี lumbar spine T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 และไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งอื่น	IIa	A
41	แนะนำให้ใช้ raloxifene เป็นยาทางเลือกในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักและไม่เหมาะสมในการใช้ bisphosphonate และ denosumab	IIa	A
42	แนะนำให้ใช้ raloxifene ในการชะลอการสูญเสียมวลกระดูกในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและมะเร็งเต้านม	IIa	A

ฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือน (Menopausal hormone therapy, MHT)

กลไกการออกฤทธิ์

เอสโตรเจนมีผลโดยตรงต่อ osteoclast, osteoblast และ osteocyte แต่กลไกหลักคือการยับยั้งการสลายกระดูก โดยการลดจำนวน และการ differentiation ของ osteoclast ผ่านการกระตุ้นการสร้าง osteoprotegerin ซึ่งจะไปลดการแสดงออกของ RANKL ที่ osteoclast รวมถึงเร่ง apoptosis ของ osteoclast ให้เร็วขึ้น^{336, 337}

ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกและการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก

การศึกษาผลของการได้รับฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือนทั้งในแบบเอสโตรเจนเดี่ยว และแบบฮอร์โมนรวม (เอสโตรเจนและโปรเจสโตเจน) นาน 3 ปี ในรูปแบบรับประทาน พบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกได้ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีความหนาแน่นของกระดูกลดลง³³⁸ สำหรับการบริหารฮอร์โมนในรูปแบบอื่นนั้น มีการศึกษาในรูปแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่าการใช้เอสโตรเจนในรูปแบบผ่านทางผิวหนังสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้เช่นกัน³³⁹ นอกจากนี้ มีหลักฐานการวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าการใช้เอสโตรเจนในขนาดต่ำมาก (ultra-low dose) สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง และลด bone turnover marker ได้³⁴⁰ แต่ยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการลดการหัก

ในแง่ของการป้องกันการเกิดกระดูกหัก มีการศึกษาพบว่าการใช้ฮอร์โมนรวมเอสโตรเจน โปรเจสทินในขนาดมาตรฐาน สามารถป้องกันการเกิดกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อนได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการศึกษา Women's Health Initiative ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial ขนาดใหญ่ พบว่าการได้รับฮอร์โมนทั้งรูปแบบเอสโตรเจนเดี่ยว³⁴¹ และแบบฮอร์โมนรวม สามารถลดอัตราการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนได้ในทุกตำแหน่ง³⁴² โดยมีการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่าการใช้ฮอร์โมนวัยหมดประจำเดือนมีประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 33³⁴³⁻³⁴⁵ และลดการหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังได้ร้อยละ 27³⁴⁶ อย่างไรก็ตามหลังการหยุดใช้จะมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักเท่ากับผู้ที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมน ภายในระยะเวลา 1 ปี³⁴⁷

ในผู้หญิงที่มี premature ovarian insufficiency มีมวลกระดูกลดลงอย่างรวดเร็ว มีการศึกษาที่พบว่ามวลกระดูกสันหลังลดลงได้มากถึงร้อยละ 26 เมื่อเทียบกับผู้หญิงปกติในอายุที่เท่ากัน นอกจากนี้ยังพบความชุกของโรคกระดูกพรุนได้ร้อยละ 8-15³⁴⁸⁻³⁵¹ มีการศึกษาขนาดเล็กหลายการศึกษาที่รายงานถึงประโยชน์ของการใช้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อชะลอการสูญเสียมวลกระดูกในผู้หญิงที่มี premature ovarian insufficiency³⁵²⁻³⁵⁴

ขนาดและวิธีการบริหารยา

การใช้ฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือนนั้นควรพิจารณาขนาดและวิธีการบริหารยาอย่างเหมาะสมกับผู้หญิงแต่ละคน โดยต้องคำนึงถึงปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่ อายุ ระยะเวลาหลังหมดประจำเดือน โรคประจำตัว และปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเต้านม การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยต้องมีการประเมินถึงประโยชน์และความเสี่ยงในการใช้ยาเป็นระยะ ๆ สำหรับ

รายละเอียดเกี่ยวกับข้อแนะนำในการใช้ฮอร์โมน สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้ในคำแนะนำเวชปฏิบัติการ รักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือน³⁵⁵

ข้อบ่งชี้และแนวทางในการใช้ฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือน

แนะนำใช้ฮอร์โมนเป็นยาทางเลือกในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก โดยเริ่มการรักษาหลังหมดประจำเดือนไม่เกิน 10 ปี และอายุไม่เกิน 60 ปี^{89-91, 93}

แนะนำใช้ฮอร์โมนเพื่อชะลอการสูญเสียมวลกระดูกในผู้หญิงที่หมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปี อย่างน้อยจนถึงอายุเฉลี่ยของหญิงวัยหมดประจำเดือนตามธรรมชาติ

อาจพิจารณาใช้ฮอร์โมนในการชะลอการสูญเสียมวลกระดูกในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่อมวลกระดูกลดลงเร็วหรือความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน⁷⁶

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้ยา

ไม่ควรใช้ฮอร์โมนวัยหมดประจำเดือนในสตรีที่มีภาวะดังต่อไปนี้

- มีประวัติมะเร็งเต้านม
- มีเลือดออกทางช่องคลอดผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุ
- มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ
- มีโรคหลอดเลือดสมอง หรือโรคหลอดเลือดหัวใจ

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่อาจพบ ได้แก่ อาการเลือดออกทางช่องคลอด อาการปวดคัดตึงเต้านม ภาวะบวม น้ำอาการปวดศีรษะ³⁵⁶ เป็นต้น

สำหรับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ฮอร์โมนทดวัยหมดประจำเดือนที่สำคัญ ได้แก่

- ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ซึ่งพบว่าความเสี่ยงต่ำหากเริ่มใช้ในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 60 ปี และบริหารฮอร์โมนในรูปแบบที่ไม่ใช่การรับประทาน³⁵⁷
- มะเร็งเต้านมในหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุมากกว่า 50 ปี และใช้ฮอร์โมนเป็นระยะเวลา นาน พบว่ามีสัมพันธกับการใช้ฮอร์โมนวัยหมดประจำเดือนแบบฮอร์โมนรวม โดยมีความเสี่ยงลดลงเมื่อหยุดใช้ยา อย่างไรก็ตามการเกิดมะเร็งเต้านมพบได้น้อย (8 คน/ 10,000 คน/ปี)

³⁵⁸ และขึ้นกับชนิด ขนาด ระยะเวลาที่ใช้ รวมถึงปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานของผู้ป่วย^{359, 360}

คำแนะนำการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือน (คำแนะนำข้อที่ 43-45)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
43	แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนเป็นยาทางเลือกในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก โดยเริ่มการรักษาหลังหมดประจำเดือนไม่เกิน 10 ปี และอายุไม่เกิน 60 ปี	IIa	A
44	แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนเพื่อชะลอการสูญเสียมวลกระดูกในผู้หญิงที่หมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปี อย่างน้อยจนถึงอายุเฉลี่ยของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนตามธรรมชาติ	IIa	C
45	อาจพิจารณาใช้ฮอร์โมนในการชะลอการสูญเสียมวลกระดูกในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่อมวลกระดูกลดลงเร็วหรือความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน	IIa	C

Teriparatide

กลไกการออกฤทธิ์

Teriparatide (parathyroid hormone analog; PTH 1-34) เป็นยาที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ออกฤทธิ์โดยจับกับ PTH type 1 receptor บนผิวของ osteoblast และ osteocyte กระตุ้นให้มีการสร้างกระดูกใหม่เกิดขึ้น³⁶¹

ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกและการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก

Teriparatide ขนาด 20 ไมโครกรัม/วัน เพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังได้ร้อยละ 9 และกระดูกสะโพกได้ร้อยละ 3 ภายในเวลา 21 เดือน ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักร้อยละ 65 และกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังร้อยละ 53 ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน²⁸⁴ การศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า teriparatide สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักได้³⁶² นอกจากนี้มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า teriparatide เพิ่มความหนาแน่นของกระดูกในผู้ชายที่เป็นโรคกระดูกพรุน³⁶³ และผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนจากการได้รับยาสเตียรอยด์³⁶⁴

Teriparatide ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก และกระดูกหักทางคลินิกได้ดีกว่ายารisedronate ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน³⁶⁵

ขนาดและวิธีการบริหารยา

Teriparatide ขนาด 20 ไมโครกรัม ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง บริเวณหน้าท้องหรือต้นขา วันละ 1 ครั้ง แนะนำให้ใช้ยานี้ได้ไม่เกิน 2 ปี

ข้อบ่งชี้และแนวทางในการใช้ Teriparatide

แนะนำให้ใช้ teriparatide ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก โดยระยะเวลาการรักษาอย่างน้อย 1 ปี แต่ไม่เกิน 2 ปี หลังจากได้ยาครบต้องรักษาต่อด้วยยาต้านการสลายกระดูกต่อไป^{89-91, 93}

อาจพิจารณาใช้ teriparatide ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย bisphosphonate ไม่ดี ถึงแม้ได้รับยาอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป^{89-92, 366}

อาจพิจารณาการรักษาด้วย teriparatide เป็นระยะเวลา 2 ปี ในผู้ป่วยที่มี atypical femoral fracture จากยา bisphosphonate หรือ denosumab ซึ่งจำเป็นต้องหยุดยาดังกล่าว แต่ยังมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน โดยการเปลี่ยนการรักษาไปเป็น teriparatide อาจช่วยลดการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้³⁶⁷

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้ยา

ไม่แนะนำให้ใช้ยา teriparatide ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- มีประวัติ osteosarcoma หรือมีมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก
- กำลังป่วยด้วยโรคมะเร็ง หรือเคยเป็นมะเร็งในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา
- มีความเสี่ยงต่อการเกิด osteosarcoma ได้แก่ Paget's disease of bone เคยได้รับการฉายรังสีที่ผ่านบริเวณกระดูก เด็กเล็กหรือวัยรุ่นที่ศูนย์การเจริญเติบโตของกระดูก (growth plate) ที่แขนขา ยังไม่ปิด
- มี metabolic bone disease อื่น ๆ เช่น มี hypercalcemia ที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือมี hyperparathyroidism

ควรใช้ยา teriparatide อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีนิ่วในทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การใช้ยาอาจทำให้โรคแย่ลงได้

ผลข้างเคียงระยะสั้น²⁸⁴

- ความดันโลหิตต่ำลงขณะเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) หลังฉีด teriparatide ใน 2-3 ครั้งแรก ส่วนใหญ่เกิดภายใน 4 ชม. หลังการฉีดยาและหายได้เอง จึงแนะนำให้ฉีดยาในท่านั่ง
- ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นประมาณ 0.8 มก./ดล. ซึ่งเป็นการเพิ่มขึ้นแบบชั่วคราว โดยมีระดับสูงสุดประมาณ 4-6 ชม. หลังการฉีดยา หลังจากนั้นระดับแคลเซียมในเลือดจะลดลงเท่ากับก่อนฉีดยา ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยยังมีระดับแคลเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติ พบ transient hypercalcemia ได้ร้อยละ 11 และเมื่อตรวจซ้ำพบว่ามีเพียงร้อยละ 3 ของผู้ป่วยเท่านั้น ที่มี persistent hypercalcemia
- อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ตะคริวที่ขา

ผลข้างเคียงระยะยาว

- มีรายงานการเกิด osteosarcoma ในหนูทดลองที่ได้รับยานี้ ในขนาดสูง เป็นเวลานาน³⁶⁸ อย่างไรก็ตามจากการเก็บรวบรวมข้อมูลการใช้ยา teriparatide เป็นเวลากว่า 15 ปี ในผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งสิ้นมากกว่า 1 ล้านคน พบว่าการฉีด teriparatide ขนาด 20 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้งเป็นเวลาไม่เกิน 2 ปี ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด osteosarcoma มีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับ teriparatide และมี osteosarcoma เกิดขึ้นจำนวน 3 คน ซึ่งความชุกของการเกิดเท่ากับในประชากรทั่วไป³⁶⁹

คำแนะนำการรักษาด้วย Teriparatide (คำแนะนำข้อที่ 46-48)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนักคำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน
46	แนะนำให้ใช้ teriparatide ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก โดยระยะเวลาการรักษาอย่างน้อย 1 ปี แต่ไม่เกิน 2 ปี	I	A
47	หลังจากหยุดยา แนะนำให้รักษาต่อด้วยยาด้านการสลายกระดูก	I	B
48	อาจพิจารณาการรักษาด้วย teriparatide ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย bisphosphonate ไม่ดี ถึงแม้ได้รับยาอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป	IIa	B

Romozosumab

กลไกการออกฤทธิ์

Romozosumab เป็น monoclonal antibody ที่ไปจับและยับยั้งการทำงานของ sclerostin ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่สังเคราะห์โดย osteocyte เมื่อ sclerostin จับกับผิวของ osteoblast ผ่านทาง low-density lipoprotein receptor protein 5 และ 6 (LRP5/6) และ frizzled coreceptor จะยับยั้ง canonical Wnt signaling pathway ไม่ให้กระตุ้นการแบ่งเซลล์และเพิ่มจำนวนของ osteoblast ดังนั้น sclerostin มีผลยับยั้งการสร้างกระดูกโดย osteoblast³⁷⁰ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า sclerostin มีผลกระตุ้นการสังเคราะห์ RANK-ligand โดย osteocyte ด้วย³⁷¹ ส่งผลให้ romozosumab มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาอื่นคือ มีทั้งผลกระตุ้นการสร้างกระดูกและยับยั้งการสลายกระดูก³⁷¹

ประสิทธิภาพในการลดการหักของกระดูกและการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก

ข้อมูลจากการศึกษาหลักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก 2 การศึกษา คือการศึกษา Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis (FRAME)³⁷² และการศึกษา Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk (ARCH)³⁷³ พบว่า romozosumab มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหักดังนี้

- ลดการเกิดกระดูกสันหลังหักจากภาพถ่ายรังสีที่ 12 เดือน ได้ร้อยละ 73 เมื่อเทียบกับยาหลอก และที่ 24 เดือน ได้ร้อยละ 75 ในกลุ่มที่ได้รับ romozosumab 1 ปี แล้วต่อด้วย denosumab 1 ปี เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในปีแรกและต่อด้วย denosumab ในปีต่อมา (การศึกษา FRAME)
- ลดการเกิดกระดูกสันหลังหักจากภาพถ่ายรังสีที่ 12 เดือน ได้ร้อยละ 34 เมื่อเทียบกับ alendronate และที่ 24 เดือน ได้ร้อยละ 48 ในกลุ่มที่ได้รับ romozosumab 1 ปี และต่อด้วย alendronate อีก 1 ปี เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ alendronate 2 ปี (การศึกษา ARCH)
- ลดการเกิดกระดูกหักทางคลินิกจากทั้ง 2 การศึกษาได้ประมาณร้อยละ 27-33
- ลดการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังได้ร้อยละ 19 และลดการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ร้อยละ 18 (การศึกษา ARCH)

การศึกษา ARCH พบว่ากลุ่มที่ได้รับ romozosumab มีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ alendronate ในทุกตำแหน่งที่ทำการตรวจวัดที่ 12 เดือน โดยกลุ่มที่ได้รับ romozosumab มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและสะโพกเพิ่มขึ้นร้อยละ 13.7 และ 6.2 ตามลำดับ เทียบกับเพิ่มขึ้นร้อยละ 5 และ 2.8 ในกลุ่มที่ได้รับ alendronate โดยพบความแตกต่างตั้งแต่ 6 เดือนแรกหลังการรักษา

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง romosozumab และ teriparatide ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทานตั้งแต่ 3 ปีขึ้นไป (ค่าเฉลี่ย 6 ปี) ซึ่งได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาต่อด้วย romosozumab หรือ teriparatide นาน 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ romosozumab มีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ teriparatide ในทุกตำแหน่งดังนี้ lumbar spine BMD (ร้อยละ 9.8 ในกลุ่มที่ได้รับ romosozumab และร้อยละ 5.4 ในกลุ่มที่ได้รับ teriparatide), femoral neck BMD (ร้อยละ 3.2 ในกลุ่มที่ได้รับ romosozumab และร้อยละ -0.2 ในกลุ่มที่ได้รับ teriparatide), total hip BMD (ร้อยละ 2.9 ในกลุ่มที่ได้รับ romosozumab และร้อยละ -0.5 ในกลุ่มที่ได้รับ teriparatide)³⁷⁴

ขนาดและวิธีการบริหารยา

Romosozumab ขนาด 210 มก. ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้อง ต้นขา หรือต้นแขน เดือนละครั้ง เป็นเวลา 1 ปี ยาบรรจุนขนาด 105 มก./1.17 มล. จำนวน 2 เข็ม ให้ฉีดต่อกันแต่คนละตำแหน่ง แนะนำรับการฉีดยาโดยบุคลากรทางการแพทย์

ข้อบ่งชี้และแนวทางในการใช้ Romosozumab

แนะนำใช้ romosozumab ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ระยะเวลาการรักษา 1 ปี หลังจากได้ยาครบต้องรักษาต่อด้วยยาด้านการสลายกระดูกต่อไป^{89-91, 93}

สามารถใช้ romosozumab ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณกระดูก ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ teriparatide ได้⁹³

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้ยา

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติภูมิไวเกินต่อ romosozumab หรือส่วนประกอบอื่นในสูตรตำรับ และในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งต้องรักษาให้มีระดับที่ปกติก่อนเริ่มยา ข้อควรระวังในการใช้ยานี้ เนื่องจากผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมและเป็นผลข้างเคียงที่ต้องติดตามอย่างใกล้ชิด องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดให้ระบุข้อความเตือนในเอกสารอธิบายการใช้ยา โดยให้ระบุข้อความว่า “ยาอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน โรคหลอดเลือดสมอง และอาจเพิ่มการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด” ไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันหรือโรคหลอดเลือดสมองภายใน 1 ปี และแนะนำหยุดยาในกรณีที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันหรือโรคหลอดเลือดสมองระหว่างการใช้ยา

ผลข้างเคียง

การศึกษา ARCH รายงานการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง (cardiac ischemic events, cerebrovascular events และเสียชีวิต) ในกลุ่มที่ได้รับ romosozumab บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ alendronate ในช่วง 12 เดือนแรกของการรักษาพบผู้ป่วยจำนวน 50 คน (ร้อยละ 2.5) ในกลุ่มที่ได้รับ

romosozumab เทียบกับ 38 คน (ร้อยละ 1.9) ในกลุ่มที่ได้รับ alendronate³⁷³ ปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายาเป็นสาเหตุของผลข้างเคียงดังกล่าวหรือไม่^{89, 93}

มีรายงานการเกิด osteonecrosis of jaw และ atypical femoral fracture ในกลุ่มที่ได้รับ romosozumab 1 ปีแล้วต่อด้วย alendronate อีก 1 ปีจากการศึกษา ARCH³⁷³

ยาอาจมีผลทำให้มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำได้ ข้อมูลจากการศึกษา FRAME พบระดับแคลเซียมในเลือดลดลงร้อยละ 2 หลังการรักษา 1 เดือน³⁷² แนะนำให้รักษาภาวะขาดวิตามินดีให้หายก่อนเริ่มยา ผู้ป่วยควรได้รับการเสริมแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอ และติดตามระดับแคลเซียมในเลือดหลังการรักษา 1 เดือน ผลข้างเคียงอื่น ได้แก่ อาการระคายเคืองบริเวณตำแหน่งฉีดยา ซึ่งพบได้ร้อยละ 5 จากการศึกษารวม FRAME และ ARCH มีรายงานการเกิด nasopharyngitis และอาการปวดข้อ รวมถึงตรวจพบ anti-romosozumab antibodies ในร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วย แต่ไม่พบว่ามีผลเสียต่อประสิทธิภาพในการรักษา หรือทำให้เกิดอาการข้างเคียง^{370, 372, 373, 375}

คำแนะนำการรักษาด้วย Romosozumab (คำแนะนำข้อที่ 49-53)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนักคำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน
49	แนะนำให้ใช้ romosozumab ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ระยะเวลาการรักษาไม่เกิน 1 ปี	I	A
50	หลังจากได้ยาครบต้องรักษาต่อด้วยยาด้านการสลายกระดูก	I	A
51	อาจพิจารณาการรักษาด้วย romosozumab ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย bisphosphonate ไม่ดี ถึงแม้ได้รับยาอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป	IIb	B
52	ไม่แนะนำให้ใช้ romosozumab ในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน หรือโรคหลอดเลือดสมองภายใน 1 ปี	III	B
53	แนะนำติดตามการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างการให้ยา และพิจารณาหยุดยาเมื่อมีกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน หรือโรคหลอดเลือดสมองเกิดขึ้น	I	B

แนวทางการเลือกให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน

การเลือกให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน ควรพิจารณาปัจจัยหลายอย่างประกอบกัน ตั้งแต่กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคกระดูกพรุน ข้อมูลประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจาก

งานวิจัยทางคลินิกที่มีคุณภาพสูง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โรคประจำตัวของผู้ป่วย ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก รวมถึงความประสงค์ของผู้ป่วย แนะนำให้เลือกยารักษาโรคกระดูกพรุนโดยพิจารณาตามความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และควรพิจารณาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทยด้วย

เป้าหมายหลักในการรักษา คือลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ ผู้ป่วยทุกรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักควรได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ควรได้รับการรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดการหักของกระดูกและเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก^{89, 90, 93, 145}

ยาด้านการสลายกระดูกออกฤทธิ์ลดกระบวนการ bone remodeling ลดการสร้าง BMU ขึ้นใหม่ ทำให้มีจำนวน BMU ที่มี negative bone remodeling ลดลง ถึงแม้ยาไม่ได้แก้ไข negative bone remodeling หรือซ่อมแซมโครงสร้างกระดูกในระดับจุลภาคที่ผิดปกติอยู่เดิม แต่เนื่องจากมีจำนวน BMU เกิดใหม่ที่ลดลง จึงช่วยให้เก็บรักษาโครงสร้างกระดูกในระดับจุลภาคและมวลกระดูกที่มีอยู่แล้วไม่ให้เสื่อมลงได้³⁷⁶⁻³⁷⁸ นอกจากนี้การลดลงของ bone remodeling ยังช่วยให้กระบวนการสะสมแร่ธาตุของกระดูกแบบทุติยภูมิ (secondary mineralization) เพิ่มขึ้นและเป็นระเบียบมากขึ้น³⁷⁹ จึงมีผลเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ช่วยให้กระดูกแข็งแรงขึ้น และลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้ ในขณะที่ยากกระตุ้นการสร้างกระดูกออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูกผ่านกระบวนการ bone remodeling, bone modeling หรือทั้ง 2 กระบวนการร่วมกัน จึงสามารถซ่อมแซมโครงสร้างกระดูกในระดับจุลภาคได้ และเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้มากกว่า³⁷⁶⁻³⁷⁸ มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่แสดงให้เห็นว่ายากกระตุ้นการสร้างกระดูกมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาด้านการสลายกระดูกในการลดการเกิดกระดูกหักและเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก^{365, 373} นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าลำดับในการใช้ยามีความสำคัญต่อผลการรักษา พบว่าในผู้ป่วยที่เคยได้รับ bisphosphonate หรือ denosumab มาก่อน แล้วมีการเปลี่ยนเป็น teriparatide พบว่ามีการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสะโพกชั่วคราว นาน 12 เดือนสำหรับ bisphosphonate³⁸⁰⁻³⁸³ และ 24 เดือนสำหรับ denosumab³⁸⁴ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ที่น่าจะได้รับการประโยชน์จากยากกระตุ้นการสร้างกระดูก ควรเริ่มการรักษาด้วยยากกระตุ้นการสร้างกระดูกก่อน แล้วรักษาต่อยาต้านการสลายกระดูกต่อไป^{89, 90, 93, 334, 385}

การศึกษาหลัก 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหักที่สูงกว่าของยากกระตุ้นการสร้างกระดูกเมื่อเทียบกับยาด้านการสลายกระดูกคือการศึกษา VERtebral fracture

treatment comparisons in Osteoporotic women (VERO)³⁶⁵ และการศึกษา Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk (ARCH)³⁷³ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

การศึกษา VERO เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study ในหญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 1,637 คน ที่มี T-score น้อยกว่า -1.5 ร่วมกับมีกระดูกสันหลังหัก โดยร้อยละ 36 เป็นกระดูกสันหลังหักที่เกิดขึ้นภายใน 1 ปี เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง teriparatide และ risedronate พบว่าที่ 24 เดือน กลุ่มที่ได้รับ teriparatide มีกระดูกสันหลังหักใหม่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ risedronate ร้อยละ 56 (risk ratio 0.44, 95%CI 0.29-0.68) และมีกระดูกหักทางคลินิกต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ risedronate ร้อยละ 52 (risk ratio 0.48, 95%CI 0.32-0.74)³⁶⁵

การศึกษา ARCH เป็นการศึกษาแบบ randomized, double blind study ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุนจำนวน 4,093 คน ที่มี T-score น้อยกว่า -2.5 ที่ตำแหน่ง total hip หรือ femoral neck ร่วมกับมีกระดูกสันหลังหักในระดับปานกลางถึงรุนแรง ตั้งแต่ 1 ระดับขึ้นไป หรือมีกระดูกสันหลังหักเล็กน้อยตั้งแต่ 2 ระดับขึ้นไป หรือ T-score น้อยกว่า -2.0 ร่วมกับมีกระดูกสันหลังหักในระดับปานกลางถึงรุนแรง ตั้งแต่ 2 ระดับขึ้นไป หรือมีกระดูกสะโพกหักภายใน 3-24 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ romosozumab 1 ปีแล้วรักษาต่อด้วย alendronate 1 ปี (romosozumab-to-alendronate) และกลุ่มที่ได้รับ alendronate 2 ปี (alendronate-to-alendronate) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ romosozumab-to-alendronate มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ alendronate-to-alendronate ดังนี้ กระดูกสันหลังหักใหม่ร้อยละ 48 กระดูกหักทางคลินิกร้อยละ 27 กระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังร้อยละ 19 และกระดูกสะโพกหักร้อยละ 38³⁷³

แนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนตามความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

แนะนำให้พิจารณาการรักษาโรคกระดูกพรุนตามระดับความรุนแรงของโรคกระดูกพรุน ดังแสดงในตารางคำแนะนำดังต่อไปนี้

คำแนะนำการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก

(คำแนะนำข้อที่ 54-58)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
54	<p>แนะนำให้พิจารณาการรักษาแบบต่อเนื่อง (sequential treatment) ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teriparatide 2 ปี แล้วรักษาต่อกับ bisphosphonate หรือ denosumab <p style="text-align: center;">หรือ</p> - Romosozumab 1 ปี แล้วรักษาต่อกับ bisphosphonate หรือ denosumab 	I	A
55	<p>ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ teriparatide หรือ romosozumab แนะนำให้พิจารณายาฉีดรักษาโรคกระดูกพรุน zoledronic acid หรือ denosumab</p>	I	A
56	<p>ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ zoledronic acid หรือ denosumab แนะนำให้พิจารณาการรักษาด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทาน เช่น alendronate หรือ risedronate เป็นต้น</p>	I	A
57	<p>แนะนำติดตามผลการรักษา ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> - การเกิดกระดูกหักใหม่ - ความหนาแน่นของกระดูก (axial BMD) ที่ 1 ปีหลังการรักษา 	I	A
58	<p>ในกรณีที่มีกระดูกหักใหม่ แนะนำให้ประเมินความถูกต้องและสม่ำเสมอในการรักษา สาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน และพิจารณาปรับการรักษาตามความเหมาะสมต่อไป</p>	I	D

คำแนะนำการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก

(คำแนะนำข้อที่ 59-63)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
59	แนะนำให้พิจารณาการรักษาด้วย bisphosphonate เป็นยาหลัก และ denosumab เป็นยาทางเลือก	I	A
60	ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ bisphosphonate หรือ denosumab แนะนำให้ใช้ยาต้านการสลายกระดูกชนิดอื่น โดยพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกดังกล่าวข้างต้น	I	A
61	ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน แนะนำให้เสริมแคลเซียมและวิตามินดี ร่วมกับให้คำแนะนำในการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตและป้องกันการหกล้ม	I	B
62	แนะนำติดตามผลการรักษา ดังนี้ <ul style="list-style-type: none"> - การเกิดกระดูกหักใหม่ - ความหนาแน่นของกระดูก (axial BMD) ที่ 1-2 ปี หลังเริ่มการรักษา 	I	A
63	ในกรณีที่มิกระดูกหักใหม่ แนะนำให้ประเมินความถูกต้องและสม่ำเสมอในการรักษา สาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน และพิจารณาปรับการรักษาตามความเหมาะสมต่อไป	I	D

คำแนะนำการรักษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดกระดูกหัก

(คำแนะนำข้อที่ 64-66)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
64	ไม่แนะนำให้รักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน	III	D
65	แนะนำให้ได้รับแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอ ร่วมกับให้คำแนะนำในการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต	IIa	B
66	ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักใน 2-5 ปี	IIb	D

การติดตามและการประเมินผลการรักษา

แนะนำติดตามผลการรักษาใน 3 ด้านดังนี้

- ประเมินประสิทธิภาพของยารักษาโรคกระดูกพรุน โดยการติดตามการเกิดกระดูกหัก และการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของกระดูก
- ประเมินความถูกต้องและต่อเนื่องของการใช้ยา
- ประเมินผลแทรกซ้อนของยา ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

เป้าหมายหลักของการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุนคือ ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก ดังนั้นจึงควรประเมินว่ามีกระดูกหักเกิดขึ้นใหม่หรือไม่หลังการเริ่มยา ซึ่งรวมถึงการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่หรือหักมากขึ้นแต่ไม่มีอาการด้วย แนะนำให้วัดส่วนสูงของผู้ป่วยเป็นประจำอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ร่วมกับการซักประวัติเพิ่มเติม เช่น อาการปวดหลัง หลังค่อมมากขึ้น เป็นต้น และพิจารณาส่งตรวจ VFA หรือ lateral TL-spine x-ray ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้

การติดตามและแปลผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วย DXA

ในกรณีที่ส่งวัดความหนาแน่นของกระดูกได้ แนะนำให้วัดก่อนเริ่มยารักษาโรคกระดูกพรุนหรือหลังเริ่มยาไม่นาน และวัดซ้ำหลังเริ่มยาที่ 1-2 ปีตามระดับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก เพื่อประเมินผลการรักษา ผู้ป่วยที่มีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นหรือคงที่ แสดงว่าตอบสนองต่อการรักษา³⁸⁶ ซึ่งมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่ลดลง^{387, 388} ในผู้ป่วยที่มีความหนาแน่นของกระดูกลดลงมากกว่า least significant change (LSC) ควรได้รับการประเมินหาสาเหตุเพิ่มเติม ซึ่งอาจเกิดจากการรับประทาน bisphosphonate ชนิดรับประทานผิดวิธีหรือไม่สม่ำเสมอ หรืออาจจะมีสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้น การส่งตรวจ bone turnover marker มีประโยชน์ช่วยในการประเมินความสม่ำเสมอ และการตอบสนองต่อ bisphosphonate ชนิดรับประทาน โดยแนะนำให้ส่ง CTX และ P1NP ก่อนและหลังการรักษา 3-6 เดือน^{385, 389} ในกรณีที่ bone turnover marker มีค่าลดลงมากกว่า LSC (ร้อยละ 40-50) เมื่อเทียบกับค่าก่อนการรักษา แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการรักษา ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ ในกรณีที่ไม่มีค่า bone turnover marker ก่อนการรักษา แนะนำให้ใช้ค่า bone turnover marker ที่ลดลงต่ำกว่าค่ากึ่งกลางของค่าปกติในหญิงวัยเจริญพันธุ์แทนได้^{385, 389}

การติดตามความหนาแน่นของกระดูกควรตรวจที่โรงพยาบาลเดิม ด้วยเครื่องตรวจเดิม และต้องตรวจตำแหน่ง region of interest เดิมจึงจะเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้

คำแนะนำการติดตามและการประเมินผลการรักษา

(คำแนะนำข้อที่ 67-68)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
67	แนะนำให้ติดตามและประเมินผลการรักษาใน 3 ประเด็นดังนี้ - ประสิทธิภาพของยา - ความถูกต้องและต่อเนื่องของการใช้ยา - ผลแทรกซ้อนของยาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว	I	B
68	ในกรณีที่ส่งตรวจความหนาแน่นของกระดูกได้ แนะนำให้ส่งตรวจก่อนเริ่มยารักษาโรคกระดูกพรุน และติดตามหลังเริ่มยาที่ 1-2 ปีตามระดับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก	IIa	B

กรณีที่มีเกิดกระดูกหักเกิดขึ้นในระหว่างการรักษาโรคกระดูกพรุน

เป้าหมายสำคัญในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือการลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่มีใช้ในปัจจุบัน มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 30-70 กระดูกสะโพกหักร้อยละ 40-50 และกระดูกหักในตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังร้อยละ 15-20^{390, 391} ดังนั้นกระดูกหักที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน จึงไม่อาจสรุปได้ว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือยาไม่ได้ผล แต่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่สูงมาก

เกณฑ์การวินิจฉัย Treatment failure หรือ Inadequate responder

ในปี พ.ศ. 2555 International Osteoporosis Foundation ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัย treatment failure หรือ inadequate responder ซึ่งประกอบด้วยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้³⁹²

- มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป (ไม่รวมกระดูกหักของมือ นิ้วมือ เท้า นิ้วเท้า ข้อเท้า และกะโหลกศีรษะ ซึ่งไม่ใช่กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน)
- มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง 1 ครั้ง ร่วมกับมีระดับของ CTX หรือ P1NP ในเลือด ที่เคยสูงกว่าปกติก่อนการรักษา และลดลงน้อยกว่าร้อยละ 25 ที่ 6 เดือนหลังการรักษาด้วยยาต้านการสลายกระดูก ในกรณีที่ไม่มีค่า CTX และ P1NP ก่อนเริ่มการรักษา แนะนำให้ใช้ระดับของ CTX หรือ P1NP ที่ยังคงสูงกว่าค่าเฉลี่ยในหญิงวัยเจริญพันธุ์แทนได้ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างกระดูก ให้พิจารณาจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับ CTX หรือ P1NP ที่น้อยกว่าร้อยละ 25 ที่ 6 เดือนหลังเริ่มการรักษา

3. มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง 1 ครั้ง ร่วมกับมีความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 5 ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือร้อยละ 4 ที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก จากการติดตามค่าความหนาแน่นของกระดูกอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป
4. มีระดับของ CTX หรือ P1NP ที่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 25 (ดังรายละเอียดข้อ 2) ร่วมกับมีการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกที่มากกว่าร้อยละ 5 ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง หรือร้อยละ 4 ที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก จากการติดตามค่าความหนาแน่นของกระดูกอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป

เกณฑ์การวินิจฉัย treatment failure หรือ inadequate responder ดังกล่าวข้างต้น เป็นเกณฑ์ที่กำหนดขึ้นโดยอาศัยความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอีกหลายประเด็น ดังนั้นการนำไปประยุกต์ใช้ ควรพิจารณาตามลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายประกอบด้วย

ต้องมีการประเมินหาสาเหตุของการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุนดังต่อไปนี้

- ความถูกต้องและสม่ำเสมอในการได้รับยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เข้ายา bisphosphonate ชนิดรับประทาน ซึ่งควรรับประทานยามากกว่าร้อยละ 80 ในหนึ่งปี³⁹³
- การดูดซึมยาในผู้ป่วยที่รักษาด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทาน ซึ่งประเมินได้จากการส่งตรวจ bone turnover marker
- มีสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน ซึ่งอาจเกิดขึ้นในภายหลังได้
- ได้รับแคลเซียมและวิตามินดีไม่เพียงพอ เช่น 25OHD ต่ำกว่า 30 นก./มล. ซึ่งอาจทำให้การตอบสนองต่อ bisphosphonate ไม่ดี³⁹⁴

แนะนำให้แก้ไขและรักษาตามสาเหตุก่อน ในกรณีที่ตรวจไม่พบสาเหตุ หรือหลังการแก้ไขสาเหตุแล้ว ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อการรักษาโรคกระดูกพรุนได้ไม่ดี ให้พิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษา ดังนี้³⁹²

- กรณีที่ได้ยาในรูปแบบรับประทาน ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาฉีด
 - การเปลี่ยนยาระหว่างกลุ่ม bisphosphonate ชนิดรับประทานด้วยกัน จะไม่ได้ประโยชน์ในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ส่วนการเปลี่ยน bisphosphonate ชนิดรับประทานเป็นชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จะได้ประโยชน์ในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก กรณีผู้ป่วยมีปัญหาการดูดซึมยา หรือรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ³⁹⁵⁻⁴⁰⁰
- กรณีที่ได้ยากลับด้านกรสลายกระดูกที่มีฤทธิ์อ่อน พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาต้านการสลายกระดูกที่ฤทธิ์แรงขึ้น

- การเปลี่ยนจาก bisphosphonate ชนิดรับประทาน เป็น denosumab พบว่าช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกกระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพก^{395, 396, 398-400}
- กรณีที่ได้ยาต้านการสลายกระดูกที่ฤทธิ์แรงอยู่แล้ว ให้พิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยากระตุ้นการสร้างกระดูก
 - การเปลี่ยนไปใช้ teriparatide ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังได้ แต่อาจมีการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสะโพกชั่วคราว นาน 12 เดือนสำหรับ bisphosphonate³⁸⁰⁻³⁸³ และ 24 เดือนสำหรับ denosumab³⁸⁴
 - การเปลี่ยนไปใช้ romosozumab พบว่ามีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นทั้งตำแหน่งกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก³⁷⁴

เนื่องจากการที่ผู้ป่วยที่มีกระดูกหักเกิดขึ้นในระหว่างการรักษาโรคกระดูกพรุน ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ร่วมกับตรวจไม่พบสาเหตุอื่นของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่สูงมาก อาจจะพิจารณาเปลี่ยนการรักษาเป็นยากระตุ้นการสร้างกระดูกได้ แนะนำพิจารณาตามความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

คำแนะนำการดูแลรักษาในกรณีที่มีกระดูกหักเกิดขึ้นระหว่างการรักษาโรคกระดูกพรุน
(คำแนะนำข้อที่ 69-70)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
69	แนะนำให้ประเมินหาสาเหตุของการไม่ตอบสนองต่อการรักษา ดังนี้ -ความถูกต้องและสม่ำเสมอของการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน -ความเพียงพอของแคลเซียมที่ได้รับต่อวัน -ควรมีระดับ 25OHD 30-50 นก./มล. -ตรวจหาสาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน ซึ่งอาจเกิดขึ้นภายหลัง -ประเมินว่าเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย treatment failure หรือไม่	I	B
70	แนะนำให้แก้ไขและรักษาตามสาเหตุก่อน ในกรณีที่ตรวจไม่พบสาเหตุหรือหลังการแก้ไขสาเหตุแล้ว ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อยา รักษาโรคกระดูกพรุนได้ไม่ดี ให้พิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษา	IIa	B

คำแนะนำกรณีผู้ป่วยไม่สามารถมารับการฉีดยารักษาโรคกระดูกพรุนตามกำหนดในสถานการณ์การระบาดของ COVID-19

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่ต้องรักษาต่อเนื่อง ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาฉีดควรมารับการฉีดยาตามกำหนด แต่ในสถานการณ์การระบาดของ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SAR-CoV-2 หรือ COVID-19) พบว่าส่วนหนึ่งของผู้ป่วยไม่สามารถมารับการฉีดยาที่โรงพยาบาลตามกำหนด ดังนั้นหลายสมาคมทางการแพทย์ได้ร่วมกันออกคำแนะนำแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในช่วงการระบาดของ COVID-19 ซึ่งประกอบด้วย American Society for Bone and Mineral Research, American Association of Clinical Endocrinologists, Endocrine Society, European Calcified Tissue Society และ National Osteoporosis Foundation ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

คำแนะนำโดยทั่วไป

กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถมารับยาฉีดตามกำหนด อาจพิจารณาเปลี่ยนการรักษาเป็นยารักษาโรคกระดูกพรุนชนิดรับประทานแบบชั่วคราวได้ เนื่องจากสามารถทำการส่งยาทางไปรษณีย์ หรือญาติอาจมารับยาแทนได้ อย่างไรก็ตาม ยังแนะนำให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ยาฉีดรักษาโรคกระดูกพรุนตัวเดิมให้เร็วที่สุดเมื่อมีโอกาสที่เหมาะสม^{401, 402} แนวทางปฏิบัติทางเลือกอื่นในการใช้ยาฉีดรักษาโรคกระดูกพรุนตัวเดิม อาจได้แก่

ทำจดหมายส่งตัวเพื่อให้ผู้ป่วยเดินทางไปรับยาฉีดตัวเดิมที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน ให้ญาติมารับยาแทน เพื่อนำไปฉีดที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน หรือให้ญาติซึ่งเป็นบุคลากรทางการแพทย์ฉีดยาให้ผู้ป่วย^{401, 402}

คำแนะนำสำหรับ Bisphosphonate ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ

Zoledronic acid และ ibandronate ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีความสามารถในการจับกับ hydroxyapatite ได้นาน ถึงแม้หยุดฉีดยา พบว่ายายังคงค้างอยู่ในกระดูกและมีประสิทธิภาพในการลด กระดูกหักได้เป็นระยะเวลาหนึ่ง³⁰⁸ ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถมารับการฉีดยาได้ตามกำหนด อาจชะลอการฉีดยาได้ แต่ไม่ควรเกินกว่า 6 เดือน

คำแนะนำสำหรับ Denosumab

Denosumab เป็นยาที่ผู้ป่วยควรมารับการฉีดยาอย่างสม่ำเสมอทุก 6 เดือน ผู้ป่วยที่มารับการฉีด ยาซ้ำอาจมี rebound effect มีการสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็ว และมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสัน หลังหักใหม่เกิดขึ้นหลายระดับ^{326, 327} โดยมีรายงานการเกิดได้เร็วตั้งแต่ 7 เดือนหลังการได้รับยาครั้งสุดท้าย⁴⁰³ ดังนั้น ในกรณีที่ไม่สามารถมารับการฉีดยาได้ตามกำหนด อาจชะลอการฉีดยาได้แต่ไม่ควรเกิน 1 เดือน โดยที่แนะนำให้ฉีดยา denosumab ทันทีที่กลับมาพบแพทย์ (ควรฉีดยาภายใน 7 เดือนหลังจากฉีดยาครั้ง สุดท้าย) ในกรณีที่ไม่สามารถมารับการฉีดยาภายใน 7 เดือน แนะนำให้พิจารณาการรักษาด้วย alendronate 70 มก./สัปดาห์ ในกรณีที่มีอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารส่วนบน เช่น ปวดท้อง แสบท้อง อาจพิจารณาการรักษาด้วย risedronate หรือ ibandronate ซึ่งมีผลข้างเคียงดังกล่าวน้อยกว่า แทนได้^{404, 405}

คำแนะนำสำหรับ Teriparatide

Teriparatide เป็นยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ผู้ป่วยฉีดยาเองทุกวัน ในกรณีที่ยาหมด และผู้ป่วยไม่ สะดวกมารับยาเพิ่ม มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าอาจชะลอการฉีดยาได้ประมาณ 3 เดือน โดยไม่มีผลเสียต่อ ความหนาแน่นของกระดูก⁴⁰⁶ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำว่า ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับยา teriparatide หากยา หมดและไม่สามารถมารับยาเพิ่มได้ อาจชะลอการฉีดยาได้ แต่ไม่ควรเกิน 3 เดือน ในกรณีที่มีความ จำเป็นต้องหยุดฉีดยานานกว่า 3 เดือน แนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยา bisphosphonate ชนิดรับประทาน ี่ชั่วคราว

คำแนะนำสำหรับ Romosozumab

Romosozumab เป็นยาที่ผู้ป่วยควรมารับการฉีดยาอย่างสม่ำเสมอทุก 1 เดือน มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า อาจชะลอการฉีดยาได้ แต่ไม่ควรเกิน 3 เดือน ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 พบว่า romosozumab กระตุ้นการสร้างกระดูกได้มากที่สุดในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษา^{372, 373} ดังนั้นในผู้ป่วย ที่รักษาด้วย romosozumab มานานกว่า 6 เดือน อาจพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยา bisphosphonate ชนิด รับประทานแบบชั่วคราว หรือเปลี่ยนแบบถาวรได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยที่รักษาด้วย romosozumab มาน้อยกว่า

6 เดือน แนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยา bisphosphonate ชนิดรับประทานแบบชั่วคราว แล้วพิจารณาเปลี่ยนกลับมารักษาด้วย romosozumab ต่อเมื่อผู้ป่วยสะดวกมารับการฉีดยา

**คำแนะนำกรณีผู้ป่วยไม่สามารถมารับการฉีดยารักษาโรคกระดูกพรุนตามกำหนด
ในสถานการณ์การระบาดของ COVID-19 (คำแนะนำข้อที่ 71-78)**

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
71	กรณีผู้ป่วยไม่สามารถรับยารักษาโรคกระดูกพรุนชนิดฉีดอย่าง ต่อเนื่องและตรงตามกำหนด อาจจำเป็นต้องพิจารณาเปลี่ยนเป็นยา รักษากระดูกพรุนชนิดรับประทานตัวอื่นชั่วคราว และแนะนำให้ผู้ป่วย กลับมาใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนตัวเดิมให้เร็วที่สุด	Ia	D
72	กรณีผู้ป่วยถึงกำหนดฉีด zoledronic acid และไม่สามารถมารับ การฉีดยาได้ตามกำหนด อาจชะลอการฉีดยาได้ แต่ไม่ควรเกินกว่า 6 เดือน	Ia	B
73	กรณีผู้ป่วยถึงกำหนดฉีด ibandronate และไม่สามารถมารับการฉีด ยาได้ตามกำหนด แนะนำให้เปลี่ยนเป็นยา bisphosphonate ชนิด รับประทาน	Ia	D
74	กรณีผู้ป่วยถึงกำหนดฉีด denosumab และไม่สามารถมารับการฉีด ยาได้ตามกำหนด อาจชะลอการฉีดยาได้ แต่ไม่ควรเกิน 1 เดือน	I	D
75	กรณีที่ต้องเลือกเลื่อนการฉีด denosumab เกิน 1 เดือน แนะนำให้ พิจารณารักษาด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทานชั่วคราว เพื่อ ป้องกันการเกิด rebound effect	Ia	B
76	กรณีผู้ป่วยไม่สามารถมารับยา teriparatide อาจชะลอการฉีดยาได้ แต่ไม่ควรเกิน 3 เดือน ในกรณีที่จำเป็นต้องหยุดฉีดยานานกว่า 3 เดือน แนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ bisphosphonate ชนิดรับประทาน ชั่วคราว	Ia	B
77	กรณีผู้ป่วยไม่สามารถมารับการฉีด romosozumab ตามกำหนด อาจชะลอการฉีดยาได้ แต่ไม่ควรเกิน 3 เดือน	Ia	B
78	กรณีที่ต้องชะลอการฉีดยาเกิน 3 เดือน และรักษามาน้อยกว่า 6 เดือน อาจพิจารณาเปลี่ยนไปรักษาด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทาน ชั่วคราว ในกรณีที่รักษามานานกว่า 6 เดือน อาจพิจารณาเปลี่ยนไป รักษาด้วย bisphosphonate ชนิดรับประทานแบบถาวรได้	Ia	B

การหักของกระดูกต้นขาชนิด Atypical Femoral Fracture

การหักของกระดูกต้นขา (femoral fracture) โดยทั่วไปจะเกิดขึ้นตามหลังอุบัติเหตุที่รุนแรง และมีลักษณะของการแตกหักออกเป็นหลายชิ้น (comminuted fracture) แต่มีการแตกหักของกระดูกต้นขาบางชนิดที่เกิดตามหลังอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย (low-energy trauma) หรือเกิดขึ้นเองโดยไม่มีอุบัติเหตุ ซึ่งการเกิดกระดูกหักชนิดนี้มักพบในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยากกลุ่ม bisphosphonate เป็นระยะเวลาเวลานาน ร่วมกับพบลักษณะทางภาพถ่ายรังสีบางอย่างที่แตกต่างจากกระดูกต้นขาหักจากอุบัติเหตุที่รุนแรง ดังนั้นจึงแยกเรียกการหักของกระดูกต้นขาที่เกิดจาก low-energy trauma นี้ว่า atypical femoral fracture (AFF) ถึงแม้ว่า AFF พบได้ไม่บ่อย แต่จัดเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่พบได้ภายหลังการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonate เป็นระยะเวลาเวลานาน

ระบาดวิทยาของ AFF

เนื่องจากการเกิด AFF นั้นพบได้น้อยมาก รายงานอุบัติการณ์ของการเกิด AFF ในอดีต ก่อนที่จะมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่แน่นอนจึงไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด รายงานที่เกี่ยวข้องส่วนใหญ่เป็นรายงานประเภท case report หรือ case series ที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยภาวะ stress fracture ของกระดูกต้นขา^{407, 408} ต่อมาได้มีรายงานที่เกี่ยวข้องกับ AFF ออกมาอย่างต่อเนื่อง จนได้มีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจนเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2553 โดยพบว่าอุบัติการณ์การเกิด AFF นี้จะมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาของการได้รับยากกลุ่ม bisphosphonate กล่าวคือ พบอุบัติการณ์ของการเกิด AFF ประมาณ 1.78, 38.9 และ 107.5 ราย/ประชากร 100,000 คน/ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม bisphosphonate อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 2, 6 และ 7 ปีขึ้นไป ตามลำดับ⁴⁰⁹ และอุบัติการณ์ต่อปีจะลดลงถึงร้อยละ 70 ภายหลังจากหยุดการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonate⁴¹⁰ นอกจากนี้ ยังพบว่า อุบัติการณ์ของ AFF ในหญิงชาวเอเชียสูงกว่าอุบัติการณ์ของ AFF ที่พบในหญิงผิวขาว กล่าวคือ อุบัติการณ์การเกิด AFF ในหญิงชาวเอเชียและหญิงผิวขาวมีค่าเท่ากับ 18.7 และ 7.6 คน/ประชากร 100,000 คน/ปี ตามลำดับ⁴¹¹ โดยมีสมมติฐานว่า อุบัติการณ์ที่แตกต่างกันนี้อาจมาจากลักษณะทางกายวิภาคของกระดูกต้นขาและกระดูกข้อสะโพกที่แตกต่างกันระหว่างเชื้อชาติ สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทย จากการศึกษาของ สิทธิชัย เหลืองกิตติก้องและอาศิส อุณณะนนท์⁴¹² ซึ่งได้ทำการรวบรวมภาพถ่ายรังสีของผู้ป่วยจำนวน 865 คนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น subtrochanteric หรือ femoral shaft fracture และพบอุบัติการณ์ของ AFF จากภาพถ่ายรังสีประมาณร้อยละ 5.7

ปัจจัยเสี่ยงของ AFF

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิด AFF แต่จากลักษณะทางคลินิกที่พบ AFF ตามหลังอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อยหรือไม่รุนแรงร่วมกับลักษณะที่พบจากภาพถ่ายรังสีที่แตกต่างจากที่พบในกระดูกต้น

ขาหักทั่วไป จึงมีสมมติฐานว่า อาจมีปัจจัยเสี่ยงหลาย ๆ อย่างร่วมกันทำให้เกิด AFF ขึ้น โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AFF สามารถสรุปได้ ดังนี้

1. ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการ bone remodeling เช่น การให้ยาในกลุ่ม bisphosphonate การศึกษาจำนวนมากพบความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาในกลุ่ม bisphosphonate เป็นระยะเวลานานกับการเกิด AFF โดยมีค่า hazard ratio เท่ากับ 8.86 (95% CI, 2.79-28.20) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate เป็นระยะเวลานาน 3 เดือนถึง 5 ปี และค่า hazard ratio เท่ากับ 43.51 (95% CI, 13.70-138.15) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate ตั้งแต่ระยะเวลา 8 ปีขึ้นไป เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาในกลุ่มนี้เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 3 เดือน⁴¹³ เนื่องจากยาในกลุ่ม bisphosphonate ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเซลล์ osteoclast มีผลลดอัตราการหมุนเวียนของกระดูก (bone remodeling)³¹⁵ ซึ่งกระบวนการ bone remodeling นี้มีความสำคัญต่อการซ่อมแซมการบาดเจ็บของกระดูกที่เกิดขึ้นได้เป็นประจำในชีวิตประจำวัน (microcrack) และเมื่อ microcrack ไม่สามารถเกิด bone healing ได้ตามปกติจึงเกิดการสะสมของ microcrack (microcrack accumulation) และพัฒนาไปเป็น AFF ได้ นอกจากนี้ ยังเชื่อว่าการกดกระบวนการ bone remodeling จากยาในกลุ่ม bisphosphonate นี้มีส่วนทำให้กระดูกมีลักษณะแข็งแต่เปราะหรือที่เรียกว่า frozen bone ลักษณะคล้ายกับกระดูกผู้ป่วยโรค hypophosphatasia⁴¹⁴ หรือ pycnodysostosis⁴¹⁵ และเป็นส่วนสำคัญของการเกิด AFF ถึงแม้ว่าการให้ยาในกลุ่ม bisphosphonate เป็นระยะเวลานานจะมีความสัมพันธ์กับการเกิด AFF สูงมาก แต่ก็ยังไม่สามารถยืนยันได้อย่างแน่ชัดว่า ยาในกลุ่มนี้เป็นสาเหตุของการเกิด AFF ร่วมกับข้อเท็จจริงที่พบว่า AFF ยังพบได้ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate เลย ดังนั้นจึงอาจแยกเรียก AFF ที่เกิดในผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate เป็นระยะเวลานานว่า bisphosphonate-associated AFF

2. ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากลักษณะทางกายวิภาคของกระดูกข้อสะโพกและกระดูกต้นขา (hip and lower limb geometry) เนื่องจาก AFF สามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยชาวเอเชีย (Asian women) โดยพบค่า hazard ratio ของความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด AFF สูงถึง 4.84 เท่า (95% CI, 3.57-6.56) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยหญิงผิวขาว (white women)⁴¹³ ปัจจัยเสี่ยงนี้สามารถอธิบายได้จากหลักฐานที่พบว่า กระดูกต้นขาของชาวเอเชียมีลักษณะโก่ง (femoral bow) หรือมีมุมกระดูกข้อสะโพกแคบลง (coxa vara) มากกว่าเชื้อชาติอื่น การมี femoral bow ที่มากกว่าปกตินี้อาจทำให้เกิดแรงกระทำสะสม (stress concentration) ที่บริเวณกระดูกต้นขาส่วนนอก (lateral cortex) และเป็นจุดเริ่มของกระดูกหักแบบ AFF ได้⁴¹⁶

3. ปัจจัยเสี่ยงจากการใช้ยาบางชนิด เช่น corticosteroid โดยพบค่า hazard ratio เท่ากับ 2.28 (95% CI, 1.51-3.43) ในผู้ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลาดั้งแต่หนึ่งปีขึ้นไปเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน⁴¹³ หรือยาในกลุ่ม proton pump inhibitor เป็นต้น⁴¹⁷

4. ปัจจัยเสี่ยงจากโรคประจำตัวบางชนิด เช่น collagen diseases, rheumatoid arthritis, asthma, chronic pulmonary disease, diabetes และ vitamin D deficiency เป็นต้น^{418, 419}

การวินิจฉัย AFF

การวินิจฉัย AFF สามารถทำได้โดยอาศัยการซักประวัติและส่งภาพถ่ายรังสีของกระดูกต้นขา บริเวณที่หักในแนว anteroposterior และแนว lateral และใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโดยอ้างอิงจากแนวทางการวินิจฉัยของ American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) ฉบับปรับปรุงแก้ไข พ.ศ. 2556³¹⁹ เป็นหลัก โดยแบ่งลักษณะที่พบจากประวัติทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีออกเป็นลักษณะเด่น (major feature) และลักษณะรอง (minor feature) ดังนี้

● Major features

1. กระดูกหักเกิดจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรงหรือไม่มีประวัติอุบัติเหตุนำมาก่อน
2. ลักษณะรอยหักเป็นแนวขวางหรือแนวเฉียง
3. ปลายกระดูก cortex ด้านในมีลักษณะเป็นจะงอยปากนก (medial spike)
4. ไม่พบลักษณะการแตกหักหลายชิ้นหรือถ้ามีจะมีเพียงเล็กน้อย
5. พบมีการหนาตัวเฉพาะที่ของเยื่อหุ้มกระดูกด้านนอก (endosteal or periosteal thickening of the lateral cortex)

● Minor features

1. พบมีการหนาตัวของกระดูก cortex ตลอดแนวยาวของกระดูก (generalized cortical thickening)
 2. มีอาการปวดบริเวณขาหนีบหรือบริเวณต้นขานำมาก่อน
 3. พบกระดูกต้นขาหักทั้งสองข้าง
 4. พบมีการซ่อมแซมหรือติดของกระดูกที่หักซ้ำกว่าปกติ
- จะสามารถวินิจฉัย AFF ได้เมื่อพบกระดูกหักตั้งแต่ส่วน lesser trochanter จนถึง supracondylar ของกระดูกต้นขาส่วนปลาย และจะต้องมี major feature อย่างน้อย 4 ใน 5 ข้อ สำหรับ minor feature นั้น จะพบร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

ทั้งนี้การวินิจฉัย AFF จะไม่นับการหักของกระดูกต้นขาชนิด femoral neck fracture, intertrochanteric femoral fracture, periprosthetic fracture, primary or metastatic bone tumor หรือการหักที่เกิดจาก metabolic bone disease เช่น Paget's disease และ fibrous dysplasia

เนื่องจากสามารถตรวจพบลักษณะ bilateral involvement ของ AFF ได้ประมาณร้อยละ 28 ถึง 40^{319, 420} ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามี AFF ของกระดูกต้นขาข้างหนึ่งแล้ว จึงควรส่งภาพถ่ายรังสีของกระดูกต้นขาด้านตรงข้ามร่วมด้วยเสมอ

ในกรณีที่เป็น incomplete fracture ภาพถ่ายรังสีหรือภาพถ่ายจากเครื่องตรวจ DXA จะพบลักษณะเป็นเส้นสีดำตามแนวขวาง (transverse cortical lucency) บริเวณเนื้อกระดูกต้นขาที่มีลักษณะเป็น periosteal thickening ของ lateral femoral cortex แต่ในกรณีที่พบลักษณะ periosteal thickening ของ lateral femoral cortex เพียงอย่างเดียวโดยไม่พบลักษณะ transverse cortical lucency ร่วมด้วย แนะนำให้ส่งตรวจเพิ่มเติมด้วยเครื่องมือที่มีความไวและความจำเพาะสูงมากขึ้น ได้แก่ magnetic resonance imaging (MRI) หากการตรวจด้วย MRI พบเพียงลักษณะ bone marrow edema แต่ไม่พบ cortical lucency จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น stress reaction แต่ถ้าพบทั้งลักษณะ cortical lucency และ marrow edema หรือ hyperemia ของกระดูกบริเวณรอบ ๆ cortical lucency จึงให้จะการวินิจฉัยว่าเป็น incomplete AFF ได้³¹⁹

ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจ MRI อาจพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมด้วยเครื่อง computed tomography (CT)⁴¹⁷ ซึ่งจะพบลักษณะของ cortical lucency และ new-bone formation ได้ สำหรับวิธี radionuclide bone scan สามารถพิจารณาส่งตรวจในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจด้วย MRI และ CT โดยลักษณะผิดปกติที่พบจากการตรวจ bone scan จะคล้ายคลึงกับลักษณะที่พบจาก MRI แต่ bone scan จะมีความจำเพาะน้อยกว่า MRI และ CT³¹⁹

กรณีที่ภาพถ่ายรังสีด้านตรงข้ามไม่มีลักษณะผิดปกติ แต่ผู้ป่วยมีอาการปวดที่บริเวณต้นขาหรือขาหนีบ แนะนำให้ส่งตรวจ MRI หรือ radionuclide bone scan เพิ่มเติมเพื่อหาความผิดปกติ แต่หากไม่มีอาการปวดใด ๆ แนะนำให้เฝ้าระวังและติดตามอาการต่อเนื่องโดยไม่ต้องส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม⁴²¹

สำหรับค่า bone turnover marker ทั้ง bone formation marker และ bone resorption marker ยังไม่ได้ถูกนำมาเอามาใช้สำหรับการวินิจฉัย AFF แต่ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น AFF ที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate อาจพบระดับของ bone turnover marker ต่ำกว่าค่า bone turnover marker ของผู้ป่วยที่มี typical femoral fracture ได้⁴²²

คำแนะนำการวินิจฉัย Atypical femoral fracture และการส่งตรวจเพิ่มเติม (คำแนะนำข้อที่ 79-82)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
79	ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุน และมีกระดูกต้นขาหักตั้งแต่ส่วน lesser trochanter ถึง supracondylar ของ distal femur โดยไม่มีอุบัติเหตุรุนแรง หรือไม่มีประวัติอุบัติเหตุรุนแรงมาก่อน ควรได้รับการตรวจประเมินว่ามีสาเหตุจาก atypical femoral fracture (AFF) หรือไม่	I	C
80	การวินิจฉัย AFF แนะนำให้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) ฉบับปรับปรุงแก้ไข พ.ศ. 2556	I	C
81	เมื่อให้การวินิจฉัย AFF แล้ว แนะนำให้ตรวจประเมินกระดูกต้นขาอีกข้างว่ามี incomplete AFF ร่วมด้วยหรือไม่	I	C
82	เมื่อให้การวินิจฉัย AFF แล้ว แนะนำให้ส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคกระดูกพรุนต่อไป	Ila	D

การรักษา AFF

- การรักษาด้วยการผ่าตัด

แนะนำให้ fixation ด้วย intramedullary devices ซึ่งควรจะมีควมยาวที่ครอบคลุมตั้งแต่ระดับของ subtrochanter จนถึงส่วนของ metaphysis ของ femur³¹⁵ เพื่อให้มีการ healing ของกระดูกแบบ secondary bone healing หรือการ healing ผ่านการเกิด callus การใช้ plate fixation ซึ่งมีการ healing ของกระดูกแบบ primary bone healing ที่ต้องอาศัย osteoclast มีโอกาสสูงในการเกิด delay union

งานวิจัยของ อาคิส อุนนะนันท์และคณะ⁴²³ พบว่าการรักษา AFF ด้วย intramedullary device เช่น intramedullary nail (IM nail) ได้ผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ extramedullary device เช่น plate เนื่องจากความได้เปรียบเชิงกล ซึ่ง IM nail เป็น weight sharing และลักษณะการติดของกระดูกเป็นแบบ secondary bone healing ซึ่งได้รับผลกระทบจากยาในกลุ่ม bisphosphonate น้อยกว่าการใช้ plate

ข้อมูลจาก systematic review ที่รวบรวมผลการศึกษามาจาก 77 งานวิจัย ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย AFF จำนวน 733 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ IM nail มีความจำเป็นต้องผ่าตัดซ้ำต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ plate (ร้อยละ 12.9 ในกลุ่มที่ได้ IM nail เทียบกับ ร้อยละ 31.3 ในกลุ่มที่ได้ plate) นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษา incomplete AFF ที่รักษาโดยไม่ผ่าตัดในช่วงแรก จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดหลังจากนั้นสูงถึงร้อยละ 47

ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดใส่ IM nail ตั้งแต่แรก มีกระดูกดีถึงร้อยละ 97⁴²⁴ งานวิจัยนี้ให้ข้อสรุปที่สำคัญดังนี้

- แนะนำให้รักษา complete AFF ด้วยการใส่ IM nail
- แนะนำให้รักษา incomplete AFF โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีอาการปวดต้นขา ด้วยการผ่าตัดใส่ IM nail
- ควรหยุด bisphosphonate และให้การรักษาด้วยแคลเซียมและวิตามินดี
- ควรประเมินกระดูกต้นขาฝั่งตรงข้ามด้วยเสมอ

ในกรณี incomplete AFF แบ่งแนวทางการรักษาตามความรุนแรงของอาการปวดได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. มีอาการปวดต้นขาชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเวลาลงน้ำหนัก ร่วมกับภาพถ่ายรังสีพบ periosteal reaction ที่ lateral cortex (หรือ bone scintigraphy มี increased uptake) แนะนำให้ผ่าตัดทำ prophylactic IM nailing⁴²⁵⁻⁴²⁹
2. อาการปวดต้นขาไม่ชัดเจน สามารถพิจารณาให้การรักษาแบบ conservative ก่อน โดยลดการลงน้ำหนักที่ขาข้างนั้นร่วมกับการใช้อุปกรณ์ช่วยพยุงเดิน เช่น crutches หรือ walker ช่วยเดิน และถ้าอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2-3 เดือน ควรพิจารณาทำ prophylactic IM nailing
3. ไม่มีอาการปวด แต่ภาพถ่ายรังสีมี periosteal reaction ให้ลองรักษาแบบ conservative ก่อน โดยลดการลงน้ำหนักที่ขาข้างนั้นร่วมกับการใช้อุปกรณ์ช่วยพยุงเดิน จนกว่าผลการตรวจ radionuclide bone scan พบว่ามี uptake ลดลง หรือผลตรวจ MRI ไม่พบ bone edema อีกต่อไป

- **การผ่าตัดในผู้ป่วย AFF ที่มี excessive anterolateral femoral bowing**

การผ่าตัดในผู้ป่วย AFF ที่มี excessive anterolateral femoral bowing มีแนะนำ 2 วิธีดังนี้

1. การปรับแนวโค้งของอุปกรณ์ IM nail ตอนที่ใส่เข้าไปในโพรงกระดูกต้นขา โดยทั่วไประดับความโค้งของกระดูกต้นขาสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ระดับคือ ปกติ โค้งน้อย โค้งปานกลาง และโค้งมาก การพิจารณาระดับความโค้งสามารถทำได้โดยลากเส้นจากปุ่มกระดูก greater trochanter ไปที่บริเวณส่วนกลางของปลายกระดูกต้นขา หรือที่บริเวณ intercondylar notch โดยศัลยแพทย์ทำการประเมินความโค้งของกระดูก femur ก่อนการผ่าตัดและปรับแนวโค้งของอุปกรณ์ IM nail ที่ใส่เข้าไปในโพรงกระดูกตามความโค้งในแนวข้างของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลดการแตกของกระดูกในระหว่างการผ่าตัดใส่ IM nail⁴³⁰

2. การเปลี่ยนจุดเข้าของอุปกรณ์ IM nail จาก piriformis fossa เป็น tip ของปุ่มกระดูก greater trochanter ซึ่งพบว่าสามารถลดระยะเวลาการติดของกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [17.8 สัปดาห์ เทียบกับ 21.2 สัปดาห์ในกลุ่มที่ใส่ IM nail ทาง piriformis fossa และ greater trochanter ตามลำดับ ($p = 0.02$)]⁴³¹

● การรักษาด้วยยา

แนะนำหยุดยารักษาโรคกระดูกพรุนที่เป็นสาเหตุของ AFF ทันที เนื่องจากการใช้ยาดังกล่าวต่อ อาจมีผลทำให้ AFF แยก หรืออาจมี AFF เกิดขึ้นในกระดูกต้นขาอีกข้างได้ แนะนำหยุดการลงน้ำหนัก และให้ผู้ป่วยได้รับแคลเซียมและวิตามินดีที่เพียงพอ⁴²⁵

คำแนะนำการรักษา AFF ด้วยยาของ The European Calcified Tissue Society (ECTS)³⁶⁷ แนะนำให้พิจารณาการรักษาโดยให้ประเมินปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้

- ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนสูงหรือไม่
- ได้รับการรักษา AFF ด้วยการผ่าตัดหรือไม่
- ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ใช้ขณะเกิด AFF เป็น denosumab หรือไม่

ในกรณีที่ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนสูง แนะนำให้พิจารณารักษาด้วย teriparatide เป็นเวลา 2 ปี เนื่องจากมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า teriparatide ช่วยลดการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนได้ ในกรณีที่ไม่สามารถรักษาด้วย teriparatide แนะนำให้พิจารณารักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุนชนิดอื่น เช่น romosozumab, raloxifene, menopausal hormone therapy เป็นต้น โดยพิจารณาตามความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

ในกรณีที่ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนไม่สูง และได้รับการรักษา AFF ด้วยการผ่าตัด แนะนำพิจารณาการรักษาด้วย teriparatide 3-6 เดือน เนื่องจากมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า teriparatide ช่วยให้กระดูกติดได้เร็วขึ้นจากการศึกษาแบบสังเกตการณ์ แต่ไม่พบว่าได้ประโยชน์ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด

ในกรณีที่เคยใช้ denosumab มาก่อน การหยุดยาและรักษาต่อด้วย teriparatide มีข้อเสีย เนื่องจากอาจมีการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสะโพกนานถึง 24 เดือน³⁸⁴ และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด rebound effect^{326, 327} ดังนั้น แนะนำให้รักษา AFF โดยการผ่าตัด และพิจารณาให้การรักษาด้วย bisphosphonate เพื่อป้องกันเกิดการเกิด rebound effect³⁶⁷

หลังจากได้รับ teriparatide ครบ ในกรณีที่ได้รับการรักษา AFF ด้วยการผ่าตัดทั้ง 2 ข้าง แนะนำให้รักษาโรคกระดูกพรุนต่อด้วย bisphosphonate หรือ denosumab ได้ แต่ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดทั้ง 2 ข้าง

คำแนะนำการรักษา Atypical femoral fracture (คำแนะนำข้อที่ 83-84)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
83	แนะนำการผ่าตัด long intramedullary nailing ในผู้ป่วย complete AFF	I	C
84	ในกรณีที่ความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน แนะนำให้พิจารณารักษาด้วย teriparatide เป็นเวลา 2 ปี	Ila	C

Osteonecrosis of the jaw

ภาวะกระดูกขากรรไกรตาย (osteonecrosis of the jaw, ONJ) ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา (medication-related ONJ) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อย แต่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย พบในผู้ป่วยกระดูกพรุนที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก เช่น bisphosphonates หรือ denosumab ได้ร้อยละ 0.01-0.1 มีรายงานการเกิดภาวะ ONJ ในปี พ.ศ. 2546 โดย Robert E Marx พบภาวะนี้ในผู้ป่วย 36 ราย มีอาการเจ็บปวดของกระดูกขากรรไกรร่วมกับมีกระดูกโผล่ ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั้งการผ่าตัดและการให้ยา ผู้ป่วยทั้ง 36 รายนี้ได้รับยา pamidronate และ zoledronic acid และไม่พบกระดูกโผล่ของกระดูกในตำแหน่งอื่น ผู้ป่วยมีอาการคล้ายปวดฟัน ฟันเป็นหนอง เจ็บแผลที่เกิดจากฟันเทียมกดทับ หรือกระดูกอักเสบ (osteomyelitis) โดยผู้ป่วยร้อยละ 77.7 มีประวัติได้รับการถอนฟันก่อนเกิดภาวะนี้ และพบว่าภาวะนี้เกิดขึ้นเองร้อยละ 22.3⁴³²

ONJ ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสูญเสียกระดูกขากรรไกรและฟัน ส่งผลต่อการบดเคี้ยวอาหารและบุคลิกภาพ (ความสวยงาม การพูด การมีกลิ่นปาก) ค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้น บางรายต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลยาวนานขึ้น นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกตายจากยาต้านการสลายกระดูกยังส่งผลต่อการเลือกวิธีการรักษาทางทันตกรรม หากมีการรักษาที่ทำให้เกิดแผลที่เห็งือก หรือกระดูกขากรรไกร เช่น การถอนฟัน การผ่าตัดรักษาโรคปริทันต์ การผ่าตัดรักษาพยาธิสภาพรอบปลายรากฟัน การตัดแต่งกระดูกเพื่อการใส่ฟันเทียม การฝังรากฟันเทียม เป็นต้น ทันตแพทย์จึงต้องปรับเปลี่ยนแผนการรักษาให้เหมาะสม

แพทย์ ทันตแพทย์ และผู้ป่วย จึงจำเป็นต้องมีความรู้ ความเข้าใจ และตระหนักต่อผลข้างเคียงของยา เพื่อให้การรักษาประสบความสำเร็จ เกิดผลข้างเคียง และภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิด ONJ จะลดลงในผู้ป่วยที่มีสุขภาพในช่องปากที่ดี ดังนั้นก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาต้านการสลายกระดูกจึงควรได้รับการรักษาทางทันตกรรมเพื่อให้สุขภาพในช่องปากอยู่ในสภาวะที่ดี และลดโอกาสของการถอนฟันหรือการผ่าตัดในช่องปากในระหว่างที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก ผู้ป่วยยังควรได้รับการเน้นย้ำให้เข้ารับการรักษาทางทันตกรรมอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ ทั้งรู้จักสังเกตความผิดปกติที่เกิดขึ้นในช่องปาก และเข้ารับการตรวจจากทันตแพทย์โดยเร็วก่อนที่โรคจะลุกลามไปมาก นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับความมั่นใจในรับยารักษาโรคกระดูกพรุนอย่างต่อเนื่องตามสภาวะของโรค ไม่ควรหยุดยาเองโดยไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

พยาธิกำเนิด

กลไกและสาเหตุการตายของกระดูกบริเวณขากรรไกรยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด และอาจมีปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะนี้หลายปัจจัยร่วมกัน มีผู้รายงานสมมติฐานต่อกลไกการเกิด ONJ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูกไว้หลายสมมติฐาน ได้แก่

1. มีการติดเชื้อในกระดูกขากรรไกร ซึ่ง Marx พบว่าการเกิด ONJ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูกสัมพันธ์กับการติดเชื้อรอบรากฟัน (periapical infection) หรือที่อวัยวะปริทันต์ (periodontal infection)⁴³²

2. มีการทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับกระดูกขากรรไกร โดย Marx พบว่า ผู้ป่วยที่เกิด ONJ ส่วนใหญ่มีประวัติได้รับการถอนฟันแล้วแผลไม่หาย มีกระดูกโผล่ (bone exposure) และเกิดการตายของกระดูก (bone necrosis)⁴³²

3. การสูญเสียสมดุลของเชื้อแบคทีเรียในช่องปากระหว่าง protective bacteria กับ pathogenic bacteria ร่วมกับการอักเสบเฉพาะที่ (local inflammation) อาจทำให้เกิด ONJ ได้⁴³³

4. ลักษณะเฉพาะตัวของกระดูกขากรรไกร ซึ่งมีการสร้างเป็นแบบ intramembranous ossification และมีปริมาณคอลลาเจน (collagen) มากกว่ากระดูก long bone ที่สร้างแบบ endochondral ossification รวมทั้งการมีพื้นโผล่ออกจากกระดูกก็อาจเป็นช่องทางให้เชื้อโรคหรือสารกระตุ้นการอักเสบผ่านเข้าไปยังกระดูกขากรรไกรได้⁴³⁴

5. การหมุนเวียน (turnover) ของกระดูกในกระบวนการ bone remodeling ลดลง จากการที่ยาต้านการสลายกระดูกมีผลยับยั้ง differentiation และเพิ่ม apoptosis ของ osteoclast ทำให้ลดการละลายของกระดูก เกิดการสะสมของกระดูกที่ไม่ได้สร้างขึ้นใหม่ (non-renewed bone) ซึ่งมีลักษณะ hyper mineralized ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดและการนำสารอาหารไปเลี้ยงกระดูกได้ไม่ดี จึงเกิดการตายของกระดูก⁴³⁵

6. ผลจากยาต่อการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ มีผลกระทบต่อการหายของแผลที่เกิดจากการผ่าตัด การถอนฟัน หรือแผลที่เกิดกับเหงือกหรือเยื่อในช่องปาก (mucosa) ที่ปกคลุมกระดูกขากรรไกร⁴³⁵

7. พิษของยาต่อเหงือกและเยื่อในช่องปาก ยาต้านการสลายกระดูกมีผลขัดขวางการเพิ่มจำนวนของ gingival fibroblast และ keratinocyte นอกจากนี้ยังลดการสร้างคอลลาเจน มีผลทำให้แผลที่เหงือกหรือเยื่อในช่องปากหายช้า เป็นช่องทางให้เชื้อก่อโรคเข้าสู่กระดูก⁴³⁵

8. ยาส่งผลให้ภูมิคุ้มกันเปลี่ยนแปลง ยาต้านการสลายกระดูกมีผลทำให้เกิดการสูญเสียสมดุลของภูมิคุ้มกันของเนื้อเยื่ออ่อนในช่องปากและกระดูกขากรรไกร ส่งผลขัดขวางการหายของแผลที่เหงือกและเยื่อในช่องปาก รวมทั้งกระดูกขากรรไกร⁴³⁶ ผู้ป่วยที่สวมฟันเทียมชนิดถอดได้ อาจมีแผลที่เหงือกที่เกิดจากการเสียดสีของฐานฟันเทียม ซึ่งโดยทั่วไปจะหายได้เองหากงดใส่ฟันเทียมสักกระยะหนึ่ง แต่ถ้าภูมิคุ้มกันต่ำ แผลอาจหายช้าและเกิดการตายของกระดูกได้⁴³⁷

9. การที่ osteoclast ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ อาจส่งผลให้ไม่สามารถกำจัดกระดูกที่มีการติดเชื้อได้ จึงเกิดการติดเชื้อและกระดูกตายเป็นบริเวณกว้างขึ้น⁴³⁶

10. ปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งเสริมให้มีโอกาสเกิด ONJ เพิ่มขึ้น เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเบาหวานซึ่งมีผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและพยาธิสภาพต่อหลอดเลือด โรคทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการหมุนเวียนของกระดูกหรือเมตาบอลิซึมของกระดูก รวมทั้งการได้รับ corticosteroid⁴³⁵

อุบัติการณ์และความชุก

อุบัติการณ์ของการเกิด ONJ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonate ในขนาดรักษาโรคกระดูกพรุน หรือ denosumab 60 มก. ทุก 6 เดือน เท่ากับ ร้อยละ 0.001-0.01 สูงกว่าอุบัติการณ์ที่พบในประชากรทั่วไปที่พบน้อยกว่าร้อยละ 0.001 เพียงเล็กน้อย⁴³⁸ ความเสี่ยงของการเกิด ONJ เพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยานานขึ้น โดยพบร้อยละ 0.04 ในผู้ป่วยที่ได้รับยานาน 3 ปี ร้อยละ 0.06 เมื่อได้รับยานาน 5 ปี และร้อยละ 0.44 เมื่อได้รับยานาน 10 ปี^{439, 440} ทั้งนี้ ความเสี่ยงจะสูงขึ้นหากผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่สูง เช่น ในการรักษามะเร็ง หรือมีระยะเวลาในการได้รับยาที่ยาวนานขึ้น

Lo และคณะ⁴⁴¹ ได้ทำการสำรวจผู้ป่วยที่อาศัยในแคลิฟอร์เนียเหนือที่ได้รับ bisphosphonate ชนิดรับประทาน พบความชุกของการเกิด ONJ ร้อยละ 0.1 และถ้าได้รับยาตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไปจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 0.21 โดยไม่พบการเกิด ONJ ในผู้ที่ได้รับยาน้อยกว่า 2.5 ปี Grbic และคณะ⁴⁴² พบว่าความชุกของการเกิด ONJ ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับ bisphosphonates รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำปีละครั้งเป็นเวลา 3 ปี (ร้อยละ 0.017) ซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบชนิดรับประทาน

พบ ONJ ในกระดูกขากรรไกรล่างร้อยละ 73 มากกว่าที่พบในกระดูกขากรรไกรบนซึ่งพบร้อยละ 22.5 และพบทั้งสองขากรรไกรร้อยละ 4.5⁴⁴³

แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการรายงานความชุกหรืออุบัติการณ์ของการเกิด ONJ จากการใช้ยาในประเทศไทย

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ONJ ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา

มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการร่วมกัน ได้แก่

- ปัจจัยทางด้านยา^{437, 438, 444}
 - ขนาดยา: ผู้ป่วยที่ได้รับ bisphosphonate ในขนาดยาสูงมีความเสี่ยงต่อการเกิด ONJ มากกว่าการได้รับยาขนาดต่ำ
 - ระยะเวลาที่ได้รับยา: ผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonate ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน จะมีความเสี่ยงในการเกิด ONJ สูงขึ้น
 - ยาที่ได้รับร่วมกับ bisphosphonate: ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีส่วนประกอบของ corticosteroid ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูงและเป็นเวลานานร่วมกับได้รับ bisphosphonate มีความเสี่ยงในการเกิด ONJ สูงขึ้น

- ปัจจัยเฉพาะที่⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁸

โรคในช่องปาก เช่น รอยโรครอบรากฟัน โรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งมีการติดเชื้อและการอักเสบเฉพาะที่ในกระดูกขากรรไกร หัตถการทางศัลยกรรมช่องปาก เช่น การถอนฟัน การผ่าฟันคุด การผ่าตัดตกแต่งกระดูกเพื่อเตรียมช่องปากก่อนใส่ฟันเทียม มักเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิด ONJ โดยพบว่าผู้ป่วยมีประวัติได้รับการถอนฟันก่อนจะเกิด ONJ ร้อยละ 52-61 นอกจากนี้ยังมีผู้ตั้งข้อสังเกตว่าการบาดเจ็บของเนื้อเยื่ออ่อนจากการกระแทกหรือกดทับจากฟันเทียมอาจเป็นสาเหตุของ ONJ ได้

- ปัจจัยโรคทางระบบและสภาวะของผู้ป่วย^{437, 444, 449, 450}

โรคเบาหวาน (ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด ONJ จากการที่มีการไหลเวียนของเลือดไม่ดี เซลล์นิวโทรฟิลหลุดเลือดผิดปกติ การตอบสนองของภูมิคุ้มกันลดลง มีการอักเสบเพิ่มขึ้นและมีการตายของ osteoblast และ osteoclast เพิ่มขึ้น) โรคโลหิตจาง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ การสูบบุหรี่ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด ONJ

อาการแสดงและอาการทางคลินิก

ลักษณะอาการทางคลินิกมีตั้งแต่อาการที่ไม่จำเพาะ เช่น ปวดฟันแต่ตรวจไม่พบสาเหตุจากฟัน ปวดกระดูกขากรรไกรร้าวไปที่ข้อต่อขากรรไกร ปวดบริเวณโพรงอากาศขากรรไกรบน (maxillary sinus) มีฟันโยกที่ไม่สัมพันธ์กับโรคปริทันต์อักเสบ มีอาการชา^{437, 438, 451, 452}

เมื่อมีการดำเนินของโรคมักจะพบมีกระดูกโผล่ อาจพบลักษณะการอักเสบติดเชื้อร่วมด้วย หรือมีหนองไหลจากบริเวณที่เคยได้รับการถอนฟันหรือผ่าตัด หรือเกิดกระดูกตายขึ้นเองบริเวณที่มีปุ่ม

กระดูกนูน (exostosis หรือ torus) หรือบริเวณสันเหงือกที่ได้รับการกดทับหรือเสียดสีจากฟันเทียม⁴⁵³⁻⁴⁵⁵ หากบริเวณที่กระดูกตายในขากรรไกรบนมีการลุกลามมากอาจพบบริเวณที่กระดูกตายจนถึงโพรงอากาศขากรรไกรบน เกิดรูเชื่อมต่อระหว่างช่องปากและโพรงอากาศขากรรไกรบน (oroantral fistula) หรือบริเวณที่กระดูกตายในขากรรไกรล่างอาจขยายขอบเขตถึงขอบล่างของกระดูกขากรรไกรล่าง (inferior border of mandible) เกิดรูเชื่อมต่อระหว่างช่องปากกับผิวหนังบริเวณใบหน้า และอาจส่งผลให้เกิดกระดูกขากรรไกรล่างหัก (pathological mandibular fracture)^{437, 456}

ลักษณะภาพถ่ายรังสี

อาจพบลักษณะของเบ้ากระดูกแผลถอนฟันที่ไม่หาย (persistence of unremodeled bone in extraction socket) มีการหนาตัวของกระดูกรอบเบ้าฟัน (thickened and sclerotic lamina dura) หรือมีการละลายตัวของกระดูกรองรับฟัน (alveolar bone resorption) หรือพบชิ้นกระดูกตาย (sequestrum) สลับกับเงาโปร่งรังสี^{437, 441, 446, 455, 457, 458}

การวินิจฉัยภาวะกระดูกขากรรไกรตาย

การวินิจฉัย ONJ เป็นการวินิจฉัยโดยใช้อาการทางคลินิก ซึ่งได้จากประวัติและการตรวจร่างกายของผู้ป่วย จากคำแนะนำของ สมาคมศัลยแพทย์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียลแห่งประเทศไทย [American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)] พ.ศ. 2557 ประกอบด้วยหลักเกณฑ์ 3 ประการดังนี้⁴³⁷

1. มีแผลในช่องปากที่มีกระดูกโผล่และไม่มีเนื้อเยื่อปกคลุม หรือมีรูเชื่อมในช่องปากหรือนอกช่องปาก (intraoral/extraoral fistula) ที่สามารถใช้เครื่องมือ (probe) สอดเข้าถึงกระดูกขากรรไกรได้ โดยแผลหรือรูเชื่อมนี้คงอยู่นานกว่า 8 สัปดาห์
2. มีประวัติเคยได้รับ หรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูก หรือยาต้านการสร้างหลอดเลือดใหม่ (antiangiogenic agents)
3. ไม่มีประวัติได้รับการฉายรังสีรักษา ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่กระดูกขากรรไกร

การแบ่งระยะของ ONJ⁴³⁷ สมาคมศัลยแพทย์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียลแห่งประเทศไทย สหรัฐอเมริกา ได้แบ่งระยะของ ONJ ไว้ ดังนี้

กลุ่มเสี่ยง ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูกหรือยาต้านการสร้างหลอดเลือดใหม่ แต่ไม่มีอาการผิดปกติ ไม่มีกระดูกตาย

ระยะ 0 ตรวจทางคลินิกไม่พบมีกระดูกโผล่แต่มีอาการที่ไม่จำเพาะ หรือมีการตรวจพบทางคลินิก และ/หรือภาพรังสีที่ผิดปกติ

- อาการที่อาจพบได้ เช่น ปวดฟันแต่ตรวจไม่พบสาเหตุจากฟัน ปวดกระดูกขากรรไกรร้าวไปที่ข้อต่อขากรรไกร ปวดบริเวณโพรงอากาศขากรรไกรบนซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการอักเสบหรือการหนาตัวของผนังโพรงอากาศ
- การตรวจพบทางคลินิก เช่น ฟันโยกที่ไม่ได้เกิดจากโรคปริทันต์ รูเชื่อมกับรอบรากฟัน (periapical fistula) ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากการตายของเนื้อเยื่อในฟัน (pulp necrosis)
- ลักษณะทางภาพรังสี เช่น กระดูกรองรับฟันละลายที่ไม่สัมพันธ์กับโรคปริทันต์ มีการเปลี่ยนแปลงของ trabecular pattern เช่น มีการหนาตัวของ woven bone และเบ้ากระดูกแผลถอนฟันไม่หาย

ระยะที่ 1 มีกระดูกตายโผล่ หรือมีรูเชื่อมที่สามารถใช้เครื่องมือสอดเข้าถึงกระดูก แต่ไม่มีอาการและไม่พบการติดเชื้อ และอาจพบลักษณะทางภาพรังสีเหมือนกับในระยะ 0

ระยะที่ 2 มีกระดูกตายโผล่หรือมีรูเชื่อมที่สามารถใช้เครื่องมือสอดเข้าถึงกระดูก ร่วมกับมีการติดเชื้อ ผู้ป่วยมักมีอาการปวดและบวมอักเสบบริเวณที่มีกระดูกโผล่ร่วมกับมีหรือไม่มีหนอง และอาจพบลักษณะทางภาพรังสีเหมือนกับในระยะ 0

ระยะที่ 3 มีกระดูกตายโผล่หรือมีรูเชื่อม (fistula) ที่สามารถใช้เครื่องมือสอดเข้าถึงกระดูก ร่วมกับมีอาการปวดและบวมอักเสบติดเชื้อ และพบลักษณะใดลักษณะหนึ่งดังต่อไปนี้

- กระดูกตายลุกลามนอกเหนือจากบริเวณกระดูกรองรับฟัน เช่น ถึงขอบล่างของกระดูกขากรรไกรล่าง หรือถึงกระดูกเรมัส (ramus of mandible) หรือถึงโพรงอากาศขากรรไกรบน หรือกระดูกโหนกแก้ม (zygomatic bone)
- มีรูเชื่อมติดต่อระหว่างช่องปากและโพรงอากาศขากรรไกรบน หรือมีรูเชื่อมต่อที่ผิดปกติระหว่างจมูกและช่องปาก (oronasal fistula)
- มีรูเชื่อมต่อระหว่างช่องปากกับผิวหนังบริเวณใบหน้า
- กระดูกขากรรไกรล่างหักจากพยาธิสภาพ
- กระดูกละลาย (osteolysis) ถึงขอบล่างของกระดูกขากรรไกรล่าง หรือ ถึงโพรงอากาศขากรรไกรบน

การรักษา

เป้าหมายหลักของการรักษา ONJ คือ การหายเป็นปกติของเนื้อเยื่ออ่อน และกระดูก ไม่มีอาการเจ็บปวดหรือผลข้างเคียงอื่นๆ ในบริเวณดังกล่าว ควบคุมการติดเชื้อ ป้องกันการลุกลามหรือการเกิดใหม่ของภาวะ ONJ และผู้ป่วยสามารถกลับมาได้รับยาต้านการสลายกระดูกได้อีกเพื่อนำไปสู่การรักษาโรคกระดูกพรุนต่อไปได้อย่างรวดเร็วที่สุด (กรณีที่มีภาวะ ONJ ลุกลามมากจนต้องมีการหยุดยา) เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁴³⁷ จึงควรมีการรักษาร่วมกันในสหวิทยาการระหว่างแพทย์และทันตแพทย์

กรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ ONJ เกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการส่งต่อไปยังทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เพื่อประเมินและวางแผนการรักษาโดยเร็วที่สุด โดยผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ รวมถึงการถ่ายภาพรังสีอย่างเหมาะสม เพื่อประเมินขอบเขตของรอยโรค รวมถึงบริเวณที่ต้องได้รับการรักษา ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาโดยเร็ว เนื่องจากจะมีความเสี่ยงต่อการลุกลามของภาวะ ONJ ได้ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการก็ตาม นอกจากนี้ ผู้ป่วยควรได้รับทราบข้อมูล รายละเอียดรอยโรคที่ผู้ป่วยเป็น วิธีการรักษา ทางเลือกและระยะเวลาของการรักษา ความคาดหวัง และโอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษา ONJ ที่ชัดเจน⁴⁵⁹ รวมทั้งไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจนว่า ในผู้ป่วยแต่ละรายต้องได้รับยาต้านการสลายกระดูกยาวนานแค่ไหน จะสามารถหยุดยาได้เมื่อใด การหยุดยาจะส่งผลดีหรือผลเสียต่อโรคที่ผู้ป่วยเป็นมากกว่ากัน ทั้งนี้ควรเป็นข้อตกลงร่วมกันระหว่างทันตแพทย์ผู้รักษา ONJ และแพทย์ผู้จ่ายยาต้านการสลายกระดูก ในกรณีที่รอยโรค ONJ มีขนาดเล็ก และไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย เช่น มีฟันเทียมกดทับ หรือมีโรคประจำตัวดังที่กล่าวข้างต้น สามารถให้การรักษาแบบอนุรักษ์นิยม (conservative treatment) ได้ กรณีที่ ONJ มีขนาดใหญ่ จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด ควรพิจารณาเย็บแผลปิดแบบปฐมภูมิ (primary wound closure) และควรส่งชิ้นเนื้อและกระดูกที่ผ่าตัดออกไปตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อวินิจฉัยแยก ONJ ออกจากมะเร็ง และช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค ONJ

การรักษาแบบอนุรักษ์นิยม

การรักษาแบบอนุรักษ์นิยมสำหรับภาวะ ONJ โดยการให้ยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลานาน ร่วมกับการล้างแผลเฉพาะที่ ทำให้อาการของโรคดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งสามารถลดความเจ็บปวดและบรรเทาอาการอักเสบของผู้ป่วยได้ แต่อาจต้องใช้เวลาในการรักษานาน ส่วนใหญ่ก็ยังไม่สามารถนำไปสู่หายโดยสมบูรณ์ของเนื้อเยื่อได้^{460, 461}

รายงานอัตราความสำเร็จของการรักษาด้วยวิธีอนุรักษ์นิยมมีความแตกต่างกันมาก ระหว่างร้อยละ 0 ถึงร้อยละ 23^{460, 462} Nicolatou-Galitis และคณะรายงานการหายของเนื้อเยื่ออ่อนในผู้ป่วย 7 คน จากผู้ป่วย 47 คน (ร้อยละ 14.9) โดยใช้เวลาของการรักษาเฉลี่ยอยู่ที่ 14.7 เดือน (range 2-36 เดือน มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 8 เดือน) และผู้ป่วย 4 ใน 7 คนเป็น ONJ ระยะ 0^{437, 461} อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยเดียวกันพบว่า การรักษาแบบอนุรักษ์นิยมสามารถลดความเจ็บปวดลงได้มากถึง ร้อยละ 80.9 แต่เนื่องจากระยะเวลาในการรักษาที่ยาวนาน หรือในกรณีที่มีการพยากรณ์โรค ONJ ไม่แน่นอนจึงอาจมีความจำเป็นต้องหยุดยาด้านการละลายกระดูกร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามต้องประเมินความเสี่ยงโดยรวมและสภาวะของโรคที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเหล่านี้

การรักษาด้วยการผ่าตัด

จุดมุ่งหมายของการรักษาด้วยการผ่าตัดคือการกำจัดชิ้นส่วนกระดูกตายออกให้หมด หรือมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ในขณะที่เดียวกันก็รักษาเนื้อเยื่อสำคัญเอาไว้ เช่น ฟันที่ยังมีชีวิต และมีสภาพดี

เส้นประสาท อวัยวะที่สำคัญโดยรอบ ก่อนการรักษาด้วยการผ่าตัดจำเป็นต้องมีการนำตัวอย่างเนื้อเยื่อ บริเวณรอยโรคไปตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยแยกจากมะเร็ง รวมถึงมีการตรวจทางภาพถ่ายรังสีที่เหมาะสมและครอบคลุมรอยโรค

มีการรายงานผลของการผ่าตัดรักษา ONJ ด้วยการนำชิ้นส่วนกระดูกที่ตายออกหมด แต่งขอบกระดูกที่แหลมคมให้เรียบ เย็บเนื้อเยื่อ mucoperiosteal flap คลุมกระดูกแบบปราศจากแรงดึง (tension-free closure) หลายรายงาน เช่น

- การศึกษาของ Carlson และ Basile แสดงให้เห็นการหายของเนื้อเยื่ออ่อนร้อยละ 92 ในผู้ป่วย 95 คน⁴⁶³
- Stockmann และคณะพบการหายของเนื้อเยื่ออ่อนร้อยละ 89 ในผู้ป่วย 50 คน โดยใช้เวลาดูติดตามผล 12 เดือน⁴⁶⁴
- Jacobsen และคณะพบการหายของเนื้อเยื่ออ่อนร้อยละ 78 ในผู้ป่วย 64 คน โดยติดตามผลนานถึง 7 ปี⁴⁶⁵
- Schubert และคณะพบการหายของเนื้อเยื่ออ่อนร้อยละ 89 ในผู้ป่วย 54 คน โดยตรวจติดตามผลอย่างน้อย 3 เดือน⁴⁶⁶
- Bedogni และคณะพบการหายของเนื้อเยื่ออ่อนร้อยละ 90 ในผู้ป่วย 30 คน โดยติดตามผล 6 เดือน⁴⁶⁷
- Otto และคณะพบการหายของเนื้อเยื่ออ่อนหลังการผ่าตัดครั้งแรก ร้อยละ 87 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 94 หลังการผ่าตัดครั้งที่สอง ในผู้ป่วย 54 คน⁴⁶⁸
- Ristow และคณะทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบการใช้ autofluorescence กับ tetracycline fluorescence ในการตรวจติดตามการหายของเนื้อเยื่ออ่อนเป็นเวลา 12 เดือน ผู้ป่วย 40 คน พบการหายของเนื้อเยื่ออ่อนร้อยละ 94 ในการตรวจด้วยวิธี autofluorescence และ ร้อยละ 89 ในการตรวจด้วยวิธี tetracycline fluorescence ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁶⁹

อัตราการกลับเป็นซ้ำของ ONJ ยังคงพบว่ามีอัตราต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่รักษาด้วยการผ่าตัด⁴⁴⁵ Graziani และคณะ รายงานว่ามีอัตราการหายของเนื้อเยื่ออ่อนสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้วิธีการผ่าตัดเทียบกับการรักษาแบบอนุรักษ์นิยม⁴⁷⁰ ซึ่งสอดคล้องกับ systematic review^{471, 472} แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างการรักษาแบบอนุรักษ์นิยมและการผ่าตัด

มาตรการแนะนำในการรักษาแบบผ่าตัด

- ควรให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำร่วมด้วยเสมอ
 - ขณะทำการผ่าตัด ผู้ป่วยต้องได้รับยาระงับความเจ็บปวด ยาชา หรือยาสลบอย่างเพียงพอ
- มาตรการทางเลือกเพิ่มเติม

- ใช้ fluorescence ร่วม ในการตรวจหาภาวะ ONJ^{468, 469, 473}

มาตรการเสริมร่วม หลังจากการผ่าตัด

- รับประทานอาหารเหลว และเปลี่ยนเป็นอาหารอ่อนตามขั้นตอน

- หากจำเป็นอาจพิจารณาหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารทางปากชั่วคราวก่อน โดยให้อาหารผ่านท่อ nasogastric tube แทน

การหยุดยารักษาโรคกระดูกพรุน

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับการหยุดให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนระหว่างทำการรักษา ONJ อย่างไรก็ตามมีข้อมูลทางพรีคลินิกและพยาธิสรีรวิทยาแสดงถึงแนวโน้มที่จะพิจารณาให้หยุดยาด้านการสลายกระดูกชั่วคราว

เมื่อพิจารณาค่าครึ่งชีวิตของ denosumab ที่สั้นกว่ายา bisphosphonate ตัวอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ จึงมีความเป็นไปได้ที่จะพิจารณาหยุดการให้ยาด้านการสลายกระดูกในระหว่างให้การรักษา ONJ โดยช่วงระยะเวลาที่สามารถหยุดได้นั้นจะต้องมีการปรึกษาร่วมกันระหว่างทีมทันตแพทย์กับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษาโรคกระดูกพรุนของผู้ป่วย

การเลือกวิธีการรักษา ONJ ควรพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายบุคคลโดยคำนึงถึงอาการความเจ็บป่วยที่เป็นสาเหตุ สภาพทั่วไปของผู้ป่วย และต้องมีการประสานงานแบบสหสาขาวิชาชีพอย่างใกล้ชิด⁴⁵⁹ ทั้งนี้ต้องอธิบายทางเลือกในการให้รักษา ข้อจำกัด ข้อดี ข้อด้อย การพยากรณ์โรคแก่ผู้ป่วยด้วย

คำแนะนำก่อนเริ่มยารักษาโรคกระดูกพรุน

เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด ONJ ควรเตรียมผู้ป่วยก่อนเริ่มยารักษาโรคกระดูกพรุน โดย

1. อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจว่า ความเสี่ยงของการเกิด ONJ จากการทำศัลยกรรมช่องปากภายหลังจากการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนมีความเสี่ยงต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 1) แต่ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเมื่อเมื่อได้รับยาเป็นเวลานาน⁴³⁷ ซึ่งสามารถลดความเสี่ยงนี้ได้ด้วยการเตรียมสุขภาพช่องปากให้ดีก่อนเริ่มรับยารักษาโรคกระดูกพรุน เพื่อลดหรือหลีกเลี่ยงการทำศัลยกรรมช่องปากหลังได้รับยาให้มากที่สุด⁴⁷⁴

2. ให้ความรู้เกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของ ONJ⁴³⁷ เพื่อให้ผู้ป่วยสังเกตความผิดปกติได้ตั้งแต่วินิจฉัยเริ่ม ซึ่งมีผลต่อความสำเร็จในการรักษา

3. ส่งผู้ป่วยเข้ารับการตรวจและประเมินสุขภาพช่องปากอย่างละเอียดจากทันตแพทย์ โดยทันตแพทย์ต้องประเมินความสามารถของผู้ป่วยในการดูแลสุขภาพช่องปาก ทำความสะอาดช่องปากโดยการขูดหินปูนเพื่อป้องกันโรคเหงือกอักเสบและโรคปริทันต์อักเสบ บุรณะฟันผู้เพื่อลดโอกาสของการถูกถอนฟันในอนาคต ถอนฟันที่บุรณะไม่ได้ หรือที่ผู้ป่วยไม่สามารถดูแลรักษาความสะอาดได้ดี ผ่าฟันคุด ตัดแต่งกระดูกงอก (exostosis หรือ torus) รวมถึงแก้ไขฟันเทียมไม่ให้เสียดสีหรือกดทับเนื้อเยื่อ ควรทำศัลยกรรม

ช่องปากให้เรียบร้อยก่อนเริ่มยาอย่างน้อย 14 - 21 วัน หรือนานกว่าเพื่อให้มีเนื้อเยื่อปกคลุมแผลอย่างสมบูรณ์^{448, 450, 474-476}

4. แนะนำวิธีการดูแลสุขภาพช่องปาก ใช้ยาสีฟันที่มีฟลูออไรด์ หยุดสูบบุหรี่ ลดการดื่มแอลกอฮอล์ และเข้ารับตรวจสุขภาพช่องปากอย่างสม่ำเสมอทุก 6 เดือน และแนะนำผู้ป่วยให้มาพบแพทย์หรือทันตแพทย์ทันทีเมื่อมีอาการปวด บวม ชา หรือมีแผลที่สัมพันธ์กับฟันและเหงือก^{448, 459, 474}

คำแนะนำการปฏิบัติตนสำหรับผู้ป่วย ที่ใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน

เพื่อลดโอกาสเกิด ONJ ผู้ป่วยควรได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาต่อการเกิด ONJ ควรย้าให้ผู้ป่วยดูแลสุขภาพของอวัยวะในช่องปากให้ดี เพื่อหลีกเลี่ยงการอักเสบหรือติดเชื้อที่ฟันจนต้องได้รับการถอนฟัน หรือการต้องได้รับการรักษาใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัดบริเวณกระดูกขากรรไกร^{437, 459} เช่น โรคปริทันต์อักเสบรุนแรง ฟันผุลุกลามมีสูญเสียเนื้อฟันไปมากจนบูรณะไม่ได้ มีถุงหนอง (periapical abscess) ถุงน้ำ (radicular cyst) หรือเนื้อเยื่ออักเสบรอบปลายรากฟัน (periapical granuloma) โดย

1. ป้องกันการเกิดฟันผุ และเหงือกอักเสบ

- แปรงฟันให้ถูกวิธีเพื่อกำจัดเศษอาหารที่ตกค้างตามซอกฟัน ใช้ยาสีฟันที่ผสมฟลูออไรด์ และควรใช้อุปกรณ์ทำความสะอาดซอกฟันที่เหมาะสม เช่น ไหมขัดฟัน แปรงซอกฟัน และต้องเปลี่ยนให้สะอาดอยู่เสมอ

- หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีน้ำตาล อาหารที่มีความเหนียวติดฟัน รวมทั้งน้ำอัดลม ไม่ว่าจะเป็ชนิดมีน้ำตาลหรือปราศจากน้ำตาลก็ตาม ไม่ควรรับประทานอาหารจุบจิบตลอดทั้งวัน ควรแปรงฟันทุกครั้งหลังรับประทานอาหาร ควรบ้วนปากเพื่อกำจัดเศษอาหารและคราบจุลินทรีย์ออก

- ดื่มน้ำสะอาดบ่อยๆ และเพียงพอ เพื่อให้ภายในช่องปากชุ่มชื้น

- รับการตรวจสุขภาพช่องปากจากทันตแพทย์อย่างสม่ำเสมอ ทั้งนี้ ความถี่ของการตรวจขึ้นกับสภาวะช่องปากของแต่ละบุคคล

2. รับประทานฟันผุ เหงือกอักเสบ หรือปริทันต์อักเสบก่อนที่จะเกิดการลุกลามจนกระทั่งต้องถูกถอนฟัน

3. หลีกเลี่ยงการเคี้ยวอาหารที่แข็งเกินไป หรือการใช้ฟันอย่างไม่ถูกต้อง เพื่อหลีกเลี่ยงฟันแตกหักจนต้องถูกถอนฟัน

4. ผู้ที่ใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ ควรได้รับการปรับฟันเทียมให้สวมได้กระชับ ไม่หลวมหรือแน่นจนก่อให้เกิดแผลที่เหงือกหรือเนื้อเยื่ออ่อน และที่สำคัญ ฟันเทียมควรได้รับการออกแบบจากทันตแพทย์อย่างถูกต้องตามหลักวิชาทันตกรรม หากฟันเทียมแตกหัก หรือใช้งานมานานจนฟันสึกไม่สามารถเคี้ยวได้อย่างมีประสิทธิภาพ ควรพบทันตแพทย์เพื่อซ่อมแซมหรือทำใหม่

5. หากต้องใส่ฟันเทียมชนิดติดแน่น ควรเป็นฟันเทียมที่ออกแบบให้สามารถทำความสะอาดได้ง่าย และทั่วถึง ไม่เป็นที่กักเศษอาหาร หรือคราบจุลินทรีย์ และทำความสะอาดตามที่ทันตแพทย์แนะนำ

6. หลีกเลียงสารทำความสะอาดที่ก่อให้เกิดความระคายเคืองต่อเหงือกและเนื้อเยื่ออ่อนในช่องปาก เช่น ยาสีฟันหรือน้ำยาบ้วนปากที่รสแสบร้อน หรือมีส่วนผสมของแอลกอฮอล์
7. หลีกเลียงการอมลูกอม เม็ดยา ยาเส้น หอม หรือสารใด ๆ ไว้ในช่องปากเป็นเวลานาน เพราะจะทำให้เกิดแผล และอาจเป็นทางเข้าของเชื้อก่อโรคไปยังกระดูกขากรรไกรได้
8. หมั่นสังเกตอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นในช่องปาก เช่น อากาเรเจ็บ บวม เป็นหนอง หรือมีแผลเรื้อรัง และรีบไปพบทันตแพทย์ทันทีที่พบอาการผิดปกติเหล่านั้น
9. แจ้งให้ทันตแพทย์ทราบทุกครั้งว่าท่านกำลังได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุน ชื่อของยาที่ได้รับ วิธีการและความถี่ของใช้ยา รวมทั้งระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยาจนถึงวันที่ท่านเข้ารับการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ก่อนการถอนฟัน การฝังรากฟันเทียม หรือการผ่าตัดใด ๆ ในช่องปาก เพื่อทันตแพทย์จะได้ให้การรักษาที่เหมาะสม
10. หากรู้สึกว่ามีแผลถอนฟันหายช้ากว่าที่ควรจะเป็น หรือมีการอักเสบ หรือมีหนอง ให้รีบไปพบทันตแพทย์ทันที
11. ไม่ควรซื้อยาปฏิชีวนะมารับประทานเอง เพราะการใช้ยาปฏิชีวนะไม่ถูกวิธี จะส่งผลต่อสมดุลของเชื้อในช่องปาก และเป็นเหตุให้เชื้อก่อโรคเพิ่มจำนวนหรือมีความรุนแรงจนก่อให้เกิดการติดเชื้อในกระดูกขากรรไกรได้
12. ไม่ควรงดรับประทานยารักษาโรคกระดูกพรุนเองก่อนที่จะได้รับการอนุญาตจากแพทย์ผู้รักษา เพราะอาจเกิดผลเสียต่อโรคกระดูกพรุนที่เป็นอยู่

คำแนะนำก่อนการทำหัตถการในช่องปากในผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน

หัตถการที่ไม่ก่อให้เกิดแผล ไม่มีการผ่าตัด ทันตแพทย์สามารถให้การรักษาได้ในผู้ป่วย ONJ หรือในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก เช่น

- อุดฟัน บรูณะฟันหรือฟันแตกด้วย onlay หรือ inlay
- ครอบฟัน สะพานฟัน
- รักษารากฟัน
- ชูดหินปูน
- รักษาปริทันต์แบบไม่ผ่าตัด

หัตถการที่มีการรุกราน (invasive dental procedure) เช่น ถอนฟัน ผ่าฟันคุด ฝังรากฟันเทียม แกลบรากฟัน ผ่าตัดรักษาโรคปริทันต์ ควรได้รับการรักษากับทันตแพทย์เฉพาะทาง โดยพิจารณาทำหัตถการเท่าที่จำเป็น เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด ONJ รวมทั้งต้องทำการตกแต่งกระดูกโดยรอบให้เรียบก่อนเย็บแผล ควรเย็บแผลปิดแบบปฐมภูมิ พิจารณาให้ผู้ป่วยรับประทานยาปฏิชีวนะเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ ONJ ในอนาคต⁴⁵⁹

สมาคมศัลยแพทย์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียลแห่งประเทศไทย⁴³⁷ แนะนำว่า ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับ bisphosphonate ชนิดรับประทานเป็นเวลาน้อยกว่า 4 ปี และไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นต่อการเกิด ONJ สามารถเข้ารับการทำศัลยกรรมช่องปากที่ไม่ซับซ้อนได้โดยไม่ต้องหยุดยา แต่ต้องอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงโอกาสเกิด ONJ และให้ผู้ป่วยหมั่นสังเกตอาการ หากผู้ป่วยรับประทาน bisphosphonate นานกว่า 4 ปี หรือน้อยกว่า 4 ปีแต่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย เช่น ได้รับ corticosteroid แนะนำว่าควรหยุด bisphosphonates ก่อนเข้ารับการรักษาทางศัลยกรรมช่องปาก 2 เดือน และจะเริ่ม bisphosphonate ได้หลังจากแผลที่กระดูกหายดีแล้ว

คำแนะนำการรักษาโรคกระดูกในผู้ป่วยที่มี ONJ

เมื่อเกิด ONJ ขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก หากการตายของกระดูกยังเป็นบริเวณที่จำกัด อาจรักษาด้วยการกำจัดชิ้นส่วนกระดูกที่ตายออก ให้ยาปฏิชีวนะ ร่วมกับน้ำยาบ้วนปากที่ทำลายเชื้อ แต่ถ้าไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อและมีการตายของกระดูกเป็นบริเวณกว้าง ควรต้องมีการปรึกษาร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแลภาวะโรคกระดูกและทันตแพทย์ผู้รักษา ONJ ถึงความเป็นไปได้ในการปรับเปลี่ยนยา ลดขนาดยา หรืองดการให้ยาต้านการสลายกระดูกชั่วคราวจนกว่าจะเกิดการหายของกระดูก หรือจนกว่าจะควบคุมภาวะ ONJ ได้ โดยต้องมีการตรวจติดตามภาวะของโรคกระดูกพรุนและ ONJ อย่างใกล้ชิด^{437, 459}

คำแนะนำก่อนเริ่มยารักษาโรคกระดูกพรุน (คำแนะนำข้อที่ 85-86)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
85	แนะนำให้อธิบายผู้ป่วยถึงอาการ อาการแสดง ความเสี่ยงต่อการเกิด osteonecrosis of the jaw (ONJ) และวิธีการดูแลสุขภาพช่องปาก	IIa	D
86	แนะนำส่งปรึกษาทันตแพทย์ก่อนเริ่มยารักษาโรคกระดูกพรุน หรือเร็วที่สุด	IIb	D

คำแนะนำการดูแลสุขภาพช่องปากระหว่างได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุน (คำแนะนำข้อที่ 87)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
87	แนะนำผู้ป่วยให้แจ้งทันตแพทย์ทราบทุกครั้งที่กำลังได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุน ควรแจ้งชื่อยา วิธีการและความถี่ของใช้ยา รวมทั้งระยะเวลา ตั้งแต่เริ่มได้รับยาจนถึงวันที่มาพบทันตแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ก่อนการถอนฟัน การฝังรากฟันเทียม และการผ่าตัดในช่องปาก	Ia	D

คำแนะนำการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนระหว่างการรักษา ONJ (คำแนะนำข้อที่ 88)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน
88	ในกรณีที่จำเป็นต้องหยุดการให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนระหว่างการรักษา ONJ ทันตแพทย์และแพทย์ควรปรึกษากันอย่างใกล้ชิด และพิจารณาการรักษาร่วมกันอย่างรอบคอบ	Ia	D

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนโดยทีมสหวิชาชีพ

- ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เกิดกระดูกหักง่าย ควรได้รับการดูแลโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ
- โดยมีระบบบริการในการดูแลผู้ป่วยไม่ให้เกิดกระดูกหักซ้ำโดยสหสาขาวิชาชีพ (Fracture liaison service: FLS) ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการดูแลผู้ป่วยกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

เครือข่ายการดูแลกระดูกแตกหักจากความเปราะบาง

ในระดับนานาชาติมีกระบวนการในการดูแลผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักง่ายซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยของโรคกระดูกพรุน คือมีเครือข่ายการดูแลกระดูกแตกหักจากความเปราะบาง⁴⁷⁷ (Fragility Fracture Network, FFN (<https://www.fragilityfracturenetwork.org/cta/>)) ในเครือข่ายนี้แบ่งกระบวนการในการดูแลผู้ป่วยเป็น 4 กระบวนการย่อยได้แก่

- การดูแลผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักในระยะเริ่มต้น มีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักได้รับการผ่าตัดรักษาเร็วขึ้น เช่น Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®)⁴⁷⁸ โดยเน้นการผ่าตัดรักษาภาวะกระดูกหักให้ได้อย่างรวดเร็วและมีความปลอดภัย มีการประเมินโรคร่วมและภาวะทางอายุรกรรม และให้การดูแลอย่างเหมาะสม โดยมีความเข้าใจตรงกันว่า การผ่าตัดผู้ป่วยกระดูกหักบางประเภท เช่น กระดูกต้นขาหัก (fracture femur) เป็นการผ่าตัดกึ่งฉุกเฉิน (urgency surgery) ควรมีการบริหารจัดการให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่เหมาะสม ในเวลาที่เหมาะสม บุคลากรทางการแพทย์ที่มีบทบาทในส่วนนี้ได้แก่

ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ วิชาญญีแพทย์ อายุรแพทย์สูงอายุ (geriatrician) หรือ อายุรแพทย์ทั่วไป และพยาบาล

- การฟื้นฟูสมรรถภาพของผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยกลับมามีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น บุคลากรที่มีบทบาทในส่วนนี้ได้แก่ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู นักกายภาพบำบัด และนักกิจกรรมบำบัด

- การป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ โดยใช้ระบบบริการในการดูแลผู้ป่วยไม่ให้เกิดกระดูกหักซ้ำ โดยสหสาขาวิชาชีพ (FLS) มีความจำเป็นต้องมีแพทย์สาขาต่าง ๆ ที่ดูแลผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน เช่น ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ อายุรแพทย์สูงอายุ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูและพยาบาล นอกจากนี้ยังมีสหวิชาชีพอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น อายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติซึม รังสีแพทย์ นักโภชนาการ เกสซกร นักกายภาพบำบัด นักสังคมสงเคราะห์ รวมถึงวิชาชีพอื่น ๆ เพิ่มเติม (ขึ้นกับบุคลากรและศักยภาพของแต่ละโรงพยาบาล) เพื่อทำหน้าที่ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ การป้องกันการพลัดตกหกล้ม การให้คำแนะนำด้านโภชนาการ การออกกำลังกายที่เหมาะสม การเลือกใช้อายรักษาโรคกระดูกพรุนตามข้อบ่งชี้ และการติดตามการรักษาของผู้ป่วยในระยะยาว นอกจากนี้ยังสามารถใช้หลักการของ 5IQ คือ Identification, Investigation, Information, Intervention, Integration และ Quality เป็นแนวทางในการปฏิบัติเพื่อให้ประสบความสำเร็จได้อีกด้วย

- การประสานงานของพันธมิตรต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง (national alliances) เช่น ผู้บริหารระดับสูงของระบบสาธารณสุข หรือนักการเมือง เป็นต้น เพื่อส่งผลต่อการกำหนดเป็นนโยบายด้านสาธารณสุข

สามารถรับชมวิดีโอทัศน์สรุปภาพรวมเกี่ยวกับ FFN ของทางมูลนิธิโรคกระดูกพรุนได้ที่

(<https://www.facebook.com/watch/?v=185202473260507>)

ระบบบริการในการดูแลผู้ป่วยไม่ให้เกิดกระดูกหักซ้ำโดยสหสาขาวิชาชีพ (Fracture liaison service: FLS)

FLS เป็นระบบที่ได้รับการสนับสนุนจากมูลนิธิโรคกระดูกพรุนสากล (International Osteoporosis Foundation, IOF) ในชื่อโครงการ capture the fracture®^{479, 480} (<https://www.capturethefracture.org/>) โดยมีการนำเสนอแนวทางในการทำ FLS ตั้งแต่ พ.ศ. 2546⁴⁸¹ และได้มีการพิสูจน์ว่าแนวทางดังกล่าวสามารถลดอัตราการเกิดกระดูกหักซ้ำ และมีประสิทธิผลที่ดีเมื่อเทียบกับต้นทุน⁴⁸² เมื่อเปรียบเทียบการระบบการดูแลที่มีอยู่เดิม โดยทาง IOF ได้จัดทำแนวทางปฏิบัติที่ดีที่สุด (The Best Practice Framework หรือ BPF) ตามเกณฑ์มาตรฐาน 13 ข้อ เพื่อให้สถานพยาบาลที่กำลังจะจัดตั้ง FLS ใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเพื่อไม่ให้เกิดกระดูกหักซ้ำและเป็นการปรับปรุงการบริการที่มีอยู่ให้ดียิ่งขึ้น ซึ่งสามารถอ่านข้อมูลเกี่ยวกับ BPF เพิ่มเติมได้จาก

https://www.capturethefracture.org/sites/default/files/pdf-bpf-framework/2019-IOF-CTF-best_practice_framework-EN-WEB-thai.pdf

หลังจากนั้นใน พ.ศ. 2563 ทาง IOF ได้จัดทำดัชนีชี้วัดความสำเร็จโดยมีผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง หรือ Patient-level key performance indicator (KPI)⁷ เพื่อประเมินความสำเร็จของ FLS อย่างเป็นรูปธรรม โดยอ้างอิงจากผลลัพธ์ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา โดยกำหนดดัชนีชี้วัดความสำเร็จทั้งหมด 11 ตัว แบ่งเป็นระดับต่างๆคือ สีแดง สีเหลือง และสีเขียว

บทบาทของเวชศาสตร์ฟื้นฟูในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

การรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟูเป็นการรักษาแบบไม่ใช้ยาเป็นหลัก โดยมีจุดประสงค์ ดังนี้

- หากมีอาการปวด ประเมินและรักษาอาการปวดอย่างเหมาะสม
- แนะนำการออกกำลังกายที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเพื่อคงหรือเพิ่มระดับมวลกระดูก
- ปรับท่าทางและการใช้งานของหลังให้ถูกต้อง
- ประเมินและแก้ไขปัจจัยเสี่ยงของการหกล้ม
- แนะนำการออกกำลังกายเพิ่มการทรงตัวในกรณีมีปัญหาด้านการทรงตัว
- พิจารณาอุปกรณ์พยุงหลังและเครื่องช่วยเดินหากจำเป็น
- ส่งเสริมสุขภาพโดยรวมให้แข็งแรง

การดูแลผู้ป่วยโรคกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในโรงพยาบาล เวชศาสตร์ฟื้นฟูควรมีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยตั้งแต่วินิจฉัยแรกเพื่อกระตุ้นการเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว ประเมินความสามารถที่สูญเสียไปเมื่อเปรียบเทียบกับความสามารถเดิมก่อนเกิดกระดูกหัก ตั้งเป้าหมายการฟื้นฟูดูแลระยะสั้นและระยะยาว และวางแผนการดูแลผู้ป่วยต่อไปในระยะกลางหรือระยะฟื้นฟู การฟื้นฟูโดยทีมที่ดูแลผู้สูงอายุโดยเฉพาะ ทำให้ผลการรักษาในด้านความสามารถในการช่วยเหลือตนเอง การเดินและการเคลื่อนไหวดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยทั่วไปโดยทีมสหสาขาวิชาชีพที่เวลา 4 เดือนภายหลังการเกิดกระดูกสะโพกหัก⁴⁸³ การดูแลโดยทีมฟื้นฟูสหสาขาสำหรับผู้สูงอายุ เริ่มจากกระตุ้นการเคลื่อนไหวลดภาวะติดเตียงแล้วเข้าสู่กระบวนการฟื้นฟูอย่างรวดเร็ว ทั้งนี้ต้องมีการตั้งเป้าหมายระยะสั้นและระยะยาวร่วมกันระหว่างผู้ป่วย ครอบครัวและทีมผู้รักษา โดยใช้ข้อมูลของระดับความสามารถก่อนเกิดกระดูกหัก สภาวะทางกาย สมรรถภาพสมอง และสภาพบ้านมาประกอบ ตลอดจนกระบวนการฟื้นฟูต้องมีการประชุมทีมผู้รักษาเป็นระยะเพื่อประเมินความก้าวหน้าของการฟื้นฟูและปรับเป้าหมายอย่างเหมาะสม การวางแผนจำหน่ายจะทำได้ตั้งแต่วันแรกหลังการผ่าตัด เมื่อกลับบ้านผู้ป่วยจะได้รับการฟื้นฟูต่อเนื่องภายในเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นติดตามผลการฟื้นฟูเป็นระยะๆ พบว่าผู้ป่วยมีความสามารถในการเดินดีกว่าและมีประสิทธิผลมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลทั่วไป^{484, 485} ภายหลังออกจากโรงพยาบาลหากผู้ป่วยที่เคยอาศัยอยู่ในชุมชนตั้งแต่ก่อนการเกิดกระดูกสะโพกหักได้รับการฟื้นฟูต่อเนื่องตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป โดยการออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน เพิ่มการทรงตัว ฝึกเดิน เพิ่มความยืดหยุ่น และการออกกำลังกายแบบแอโรบิก ทั้งนี้ระยะเวลาและ

ความถี่ขึ้นกับชนิดของโปรแกรมการออกกำลังกาย ตั้งแต่ 2-3 ครั้ง/สัปดาห์ จนถึง 45-135 นาที/วัน ทุกวัน จะทำให้ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อเหยียดเข้าดีขึ้น เดินได้เร็วกว่าเดิม การทรงตัวดีขึ้นเมื่อเทียบกับการดูแลโดยทั่วไป⁴⁸⁶

การรักษาโดยการไม่ใช้ยามีหลายองค์ประกอบ ได้แก่ การใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัด การออกกำลังกาย การใช้อุปกรณ์ช่วยหรืออุปกรณ์เสริมชนิดต่างๆ รวมทั้งคำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวที่เหมาะสมกับโรค

1. การใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัด (physical modalities)

เครื่องมือทางกายภาพบำบัดสามารถให้การรักษาได้หลายรูปแบบ ได้แก่ ความร้อนบำบัด ความเย็นบำบัด ไฟฟ้าบำบัด และการบำบัดด้วยแรง ซึ่งการรักษาเหล่านี้เป็นการรักษาเสริมที่นำมาใช้กับการรักษาหลัก เพื่อให้ผู้ป่วยถึงเป้าหมายการรักษาได้เร็วขึ้น ส่วนมากมีจุดประสงค์เพื่อลดอาการปวด โดยความเย็นบำบัดจะเลือกใช้ในระยะ 24-48 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นควรเปลี่ยนเป็นความร้อนบำบัด

ความร้อนบำบัดมี 2 ชนิด ได้แก่ ความร้อนตื้นและความร้อนลึก ความร้อนตื้น เช่น กระจ่างน้ำร้อน แผ่นร้อน เป็นต้น เมื่อให้ความร้อนตื้นความร้อนจะผ่านลงไปไม่เกินชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ส่วนความร้อนลึก เช่น อัลตราซาวด์ เครื่องให้ความร้อนชนิดคลื่นสั้น ความร้อนลึกจะผ่านลงไปได้ลึกกว่าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง การให้ความร้อนมีข้อควรระวังในผู้สูงอายุโดยเฉพาะรายที่สมรรถภาพสมองไม่ดี การรับรู้ความรู้สึกบกพร่อง ข้อห้ามของการใช้ความร้อนบำบัดในบริเวณที่รักษา ได้แก่ มีปัญหาเส้นเลือดอุดตัน เป็นมะเร็ง ส่วนการมีโลหะตามกระดูกเป็นข้อห้ามของการใช้ความร้อนชนิดคลื่นสั้นเท่านั้น และการมีซีเมนต์จากการผ่าตัดบริเวณกระดูกสันหลัง ข้อสะโพก เป็นข้อห้ามของการใช้อัลตราซาวด์

นอกจากนี้การใช้ไฟฟ้าบำบัด เช่น TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) สามารถช่วยลดอาการปวดได้เช่นเดียวกัน ส่วนการบำบัดด้วยแรงนั้น โรคกระดูกพรุนจะเป็นข้อห้ามของการใช้เครื่องดึงยึดกระดูกสันหลัง (traction) ส่วนการนวดนั้นควรทำด้วยความระมัดระวัง และควรนวดเบาๆ เพื่อผ่อนคลาย จะช่วยคลายกล้ามเนื้อที่มีอาการตึงตัวและลดอาการปวดได้

โรคกระดูกพรุนจะมีอาการปวดเมื่อมีกระดูกหัก การรักษาอาการปวดในผู้ป่วยโรคกระดูกสันหลังยุบจากกระดูกพรุนนั้นพบว่าการทำ percutaneous vertebroplasty และ balloon kyphoplasty สามารถลดอาการปวดได้ดีกว่าการรักษาแบบอนุรักษ์ชนิดอื่น ๆ ซึ่งรวมทั้งการใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัดด้วย⁴⁸⁷ ส่วนการใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัดเพื่อลดอาการปวดนั้นยังไม่มีหลักฐานเพียงพอในผู้ป่วยโรคกระดูกสันหลังยุบ เมื่อมีพยาธิสภาพที่กระดูกสันหลังกล้ามเนื้อหลังมักเกิดอาการเกร็งตัวซึ่งทำให้เกิดอาการปวดมากขึ้น สำหรับอาการปวดหลังที่เกิดจากกล้ามเนื้อนั้นการใช้ low level laser สามารถช่วยลดอาการปวดได้ในระยะสั้น⁴⁸⁸ ส่วนเครื่องมือทางกายภาพบำบัดอื่นยังมีหลักฐานไม่เพียงพอเกี่ยวกับประสิทธิผลของการลดปวดหลังจากกล้ามเนื้อ^{489, 490}

ส่วนโรคกระดูกสะโพกหักจากกระดูกพรุนนั้น ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดที่ส่วนอื่นจากการบาดเจ็บที่ภายหลังการหักล้ม รวมทั้งข้ออื่น ๆ ที่ขา 2 ข้าง เช่น ข้อเข่า ข้อเท้า เป็นต้น โดยเฉพาะหากขาข้างผ่าตัดยังไม่สามารถลงน้ำหนักได้เต็มที่ การรักษาโดยใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัดจะพิจารณาเลือกใช้ตามความเหมาะสม

2. การใช้อุปกรณ์ช่วยหรืออุปกรณ์เสริม

ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอาจมีโอกาสใช้อุปกรณ์ 2 ประเภท ได้แก่ อุปกรณ์ประคองหลัง และเครื่องช่วยเดิน

ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีอาการปวดหลังอย่างรุนแรงจากกระดูกสันหลังยุบเฉียบพลัน (acute compression fracture) มักปวดตรงตำแหน่งที่มีกระดูกยุบ และปวดมากขึ้นถ้ามีการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยมักนอนอยู่บนเตียงเพื่อหลีกเลี่ยงอาการปวด ซึ่งอาการปวดนี้จะค่อย ๆ ทุเลาลงในเวลา 8 สัปดาห์ ซึ่งหากรอจนอาการปวดลดลงผู้ป่วยจะเกิดสภาวะร่างกายถดถอยอย่างมากจากการไม่ได้เคลื่อนไหว ดังนั้นควรกระตุ้นให้ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว โดยอาจเลือกใช้ใช้อุปกรณ์ประคองหลังที่เหมาะสมจะช่วยลดอาการปวดขณะที่มีการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยจะสามารถลุกจากเตียงได้ ทำให้มีการฟื้นตัวที่เร็วขึ้น ควรเลือกใช้ใช้อุปกรณ์ประคองหลังที่ส่งเสริมให้กระดูกสันหลังเหยียดตรงไม่โค้งงอไปด้านหน้า เช่น Jewette's brace, Taylor brace เป็นต้น จากการศึกษาเปรียบเทียบการไม่ใส่และการใส่อุปกรณ์พยุงหลังชนิด rigid และ soft brace ในผู้ที่มีกระดูกสันหลังยุบแล้วติดตามเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของอาการปวด การใช้หลัง และการเปลี่ยนแปลงของกระดูกสันหลัง⁴⁹¹ มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังยุบที่ระดับ T10 ถึง L2 ภายใน 1 เดือนและใส่อุปกรณ์พยุงหลังชนิด rigid เปรียบเทียบกับชนิด soft หลังการเกิดกระดูกสันหลังยุบเป็นเวลา 12 สัปดาห์ แล้วติดตามเป็นเวลา 1 ปี พบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องระยะเวลาการใช้งานของอุปกรณ์พยุงหลัง ภาวะแทรกซ้อน อาการปวด การใช้งานหลัง กระดูกสันหลังยุบมากขึ้น คุณภาพชีวิต⁴⁹² จะเห็นว่าการใช้และไม่ใช้อุปกรณ์พยุงหลังในระยะเฉียบพลันและระยะเฉียบพลัน ไม่มีความแตกต่างกันในด้านอาการปวด การใช้งานหลัง และกระดูกสันหลังยุบมากขึ้น แพทย์ควรพิจารณาความจำเป็นของการใช้งาน รวมทั้งประโยชน์และโทษที่จะเกิดขึ้นเป็นรายๆ ไปอาจให้ได้ตั้งแต่เริ่มการรักษากระดูกสันหลังยุบเนื่องจากทำให้กระดูกสันหลังมั่นคงขึ้น (stabilize) ในระยะแรกควรใส่ประมาณ 6-8 สัปดาห์อาจช่วยลดอาการปวด นอกจากนี้ยังลดอาการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อหลัง อาการอ่อนล้าของกล้ามเนื้อหลังซึ่งช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยสามารถเคลื่อนไหวได้เร็วขึ้น อุปกรณ์พยุงหลังมีหลายประเภท ควรเลือกใช้แบบที่มีน้ำหนักเบา สวมใส่สบาย ใส่และถอดเองได้ง่าย ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับผลการใส่อุปกรณ์พยุงหลังไม่มาก การเลือกใช้ขึ้นอยู่กับลักษณะและสภาวะของผู้ป่วย ตำแหน่งที่มีกระดูกสันหลังยุบ และยังคงพิจารณาการยอมรับของผู้ป่วยด้วย⁴⁹³

เครื่องช่วยเดิน มีข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยเสียการทรงตัวจากพยาธิสภาพต่างๆ เช่น กระดูกหลังโค้งงอ กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือต้องการกระจายน้ำหนักจากขาที่รับน้ำหนัก เช่น ภาวะปวด หรือภายหลังการผ่าตัด

เปลี่ยนข้อสะโพกที่แพทย์ยังไม่อนุญาตให้ลงน้ำหนักอย่างเต็มที่ เป็นต้น เครื่องช่วยเดินมีหลายชนิด ควรเลือกใช้ตามความสามารถในการทรงตัวของผู้ป่วยหรือระดับการปรับระดับประคองที่ต้องการ ในระยะที่ผู้ป่วยต้องการการปรับระดับประคองมากควรเลือกใช้คอกเดินสี่เหลี่ยม เมื่อผู้ป่วยแข็งแรงขึ้นและต้องการการปรับระดับประคองลดลงควรเปลี่ยนเป็นไม้เท้าตามลำดับ

3. การเคลื่อนไหวร่างกายและการออกกำลังกาย

การออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนนั้นควรเป็นทั้งการออกกำลังกายเพื่อการรักษาและการออกกำลังกายเพื่อส่งเสริมสุขภาพโดยรวมให้แข็งแรง

3.1 การออกกำลังกายเพื่อการรักษา

ในผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังยุบกล้ามเนื้อแอ่นหลัง (erector spinae) มีบทบาทสำคัญต่อการคงท่าทางที่ปกติโดยสร้างสมดุลกับแนวโน้มที่กระดูกสันหลังจะโค้งมาทางด้านหน้า การที่กล้ามเนื้อแอ่นหลังแข็งแรงจะลดแรงที่กระทำต่อกระดูกสันหลัง ช่วยลด lumbar lordosis และปรับท่าทางซึ่งช่วยลดอาการปวดจากกระดูกหักในระยะเฉียบพลันและลดปัญหาปวดหลังเรื้อรังในรายที่มี kyphosis ด้วย การมีแรงกระทำต่อกระดูกสันหลังจะช่วยเพิ่มการสร้างกระดูก และคุณภาพของกระดูกดีขึ้น แต่การออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหลังจะต้องทำด้วยความเหมาะสม จากหลักฐานของ Cochrane พบว่าหากผู้ที่มีกระดูกสันหลังยุบได้รับการออกกำลังกายที่เหมาะสมจะช่วยให้ความสามารถทางกายดีขึ้น⁴⁹⁴ การออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อแอ่นหลัง สามารถทำได้ในท่านอนคว่ำ รongหมอนไว้ใต้พุง ยกหลังส่วนบนขึ้นมาค้างไว้ 5 วินาทีเป็น 1 ครั้ง พัก 10 วินาทีแล้วทำครั้งถัดไปทำวันละ 3 ชุด ๆ ละ 8-12 ครั้ง ความถี่ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ นาน 6 สัปดาห์ช่วยให้กำลังของกล้ามเนื้อหลัง ความทนทานของกล้ามเนื้อลำตัว ความสามารถในการเคลื่อนไหวและคุณภาพชีวิตดีขึ้น⁴⁹⁵

ภายหลังกระดูกสะโพกหักกล้ามเนื้อ hip abductor และ quadriceps ของข้างที่หักจะอ่อนแรงลงเมื่อเทียบกับข้างปกติ⁴⁹⁶ ซึ่งกล้ามเนื้อดังกล่าวเป็นกล้ามเนื้อหลักที่ใช้ในการยืนเดิน ดังนั้นควรให้การออกกำลังกายเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อเหล่านี้ หากกำลังกล้ามเนื้อขาแข็งแรงจะผู้ป่วยเดินได้เร็วขึ้น⁴⁹⁷ การออกกำลังกายแบบเพิ่มแรงต้านจะช่วยเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหว ประกอบกิจวัตรประจำวัน การทรงตัว และกำลังขา⁴⁹⁸ การออกกำลังกายเพิ่มการทรงตัวทำให้ผู้ป่วยมีการทรงตัว กำลังขา การเดิน ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฝึก⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹ อย่างไรก็ตามการให้โปรแกรมฟื้นฟูสภาพที่ประกอบด้วยสหสาขาวิชาชีพเทียบกับการดูแลตามปกติโดยให้โปรแกรมการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียวส่งผลให้ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันแบบมีอุปสรรคบางชนิด เช่น การจัดยา การประกอบอาหาร⁵⁰² และความสามารถในการเคลื่อนไหวที่ เช่น การขึ้นลงบันได การใช้อุปกรณ์ช่วยเดิน รวมทั้งสมรรถภาพสมองดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการดูแลตามปกติ⁵⁰³ การให้โปรแกรมการออกกำลังกายกลับไปทำที่บ้าน ช่วยให้การทำกิจวัตรประจำวัน การเดิน และการทรงตัวดีขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับโปรแกรมการออกกำลังกายที่บ้าน⁵⁰⁴

3.2 การออกกำลังกายเพื่อส่งเสริมสุขภาพโดยรวม วิทยาลัยเวชศาสตร์การกีฬาแห่งประเทศไทยแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำว่าผู้สูงอายุควรสร้างเสริมสุขภาพด้วยการออกกำลังกายแบบแอโรบิก การออกกำลังกายเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ การออกกำลังกายเพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น และการออกกำลังกายเพื่อเพิ่มการทรงตัว⁵⁰⁵ การออกแบบการออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนนั้น ต้องระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในเรื่องของกระดูกหักและการหกล้ม โดยต้องพิจารณาจากค่ามวลกระดูก สภาพร่างกายของผู้ป่วยรวมทั้งโรคร่วมต่างๆที่มี โดยเฉพาะโรคที่มีผลต่อสมรรถภาพการออกกำลังกาย เช่น โรคของระบบปอดและหัวใจ โรคของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ เป็นต้น รวมทั้งความสามารถในการทรงตัวโดยผู้ป่วยที่มีภาวะโรคกระดูกพรุน ควรหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

- มีแรงกระแทกต่อกระดูกสันหลังมาก เช่น การวิ่ง การเดินแอโรบิกที่มีการกระโดด
- ท่าที่ทำให้กระดูกสันหลังโค้งงอ เช่น sit-up, toe-touch
- เสี่ยงต่อการหกล้ม เช่น การเล่นสกี เล่นสเก็ตซ์

4. คำแนะนำอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับโรคกระดูกพรุนที่สำคัญมาก คือ แนวทางป้องกันหกล้ม ซึ่งประกอบด้วย 2 แนวทางได้แก่ การประเมินความเสี่ยงและแก้ไขปัจจัยเสี่ยงของการหกล้ม และการฝึกฝนร่างกายเพื่อป้องกันหกล้ม

4.1 ปัจจัยเสี่ยงของการหกล้ม มี 2 ปัจจัยหลัก ได้แก่

4.1.1 ปัจจัยภายนอก ได้แก่ สภาพแวดล้อม รองเท้า และเสื้อผ้าที่ไม่เหมาะสม

4.1.2 ปัจจัยภายใน ได้แก่ ความผิดปกติของระบบต่อไปนี้

- ระบบประสาท อาการอ่อนแรง การทรงตัวไม่ดี การเดินผิดปกติ
- ระบบการมองเห็น
- ระบบการได้ยิน
- ระบบหัวใจและหลอดเลือด: ความดันเลือดต่ำจากการเปลี่ยนท่า
- ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ: อาการปวดตามข้อ และข้อผิดรูป
- สมรรถภาพสมองไม่ดี
- การได้รับยารับประทานตั้งแต่ 4 ชนิดขึ้นไป (polypharmacy)

4.2 การฝึกฝนร่างกายเพื่อป้องกันการหกล้ม

4.2.1 การปรับท่าทาง โดยพยายามแก้ไขท่าทางของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มักมีหลังงุ้มหรือกระดูกสันหลังโค้งงอ โดยใช้วิธีการยืดเหยียดกล้ามเนื้ออย่างสม่ำเสมอและจัด

ท่าทางการใช้งานของร่างกายในการประกอบกิจวัตรประจำวันให้ถูกต้องตามหลักชีวกลศาสตร์

- 4.2.2 การออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อส่วนต่าง ๆ โดยเฉพาะกล้ามเนื้อหลัง กล้ามเนื้อรอบสะโพก กล้ามเนื้อขา ในขณะที่เดียวกันต้องมีการออกกำลังกายเพื่อเพิ่มการทรงตัวควบคู่ไปด้วยเสมอ

จะเห็นว่าเวชศาสตร์ฟื้นฟูมีบทบาทหลายด้านในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนคือ คงมวลกระดูกหรือชะลอการลดลงของมวลกระดูก ป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก และส่งเสริมสุขภาพโดยรวมให้ผู้ป่วยคงความสามารถในการช่วยเหลือตนเองให้ได้มากที่สุด

บทบาทของนักกำหนดอาหารและทีมโภชนาการในการรักษาโรคกระดูกพรุน

อาหารเป็นหนึ่งในปัจจัยสี่ของมนุษย์ อาหารที่ดีช่วยป้องกันโรค และเมื่อมีความเจ็บป่วย การส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีภาวะโภชนาการที่ดีมักเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาโรคโดยไม่ใช้ยา สำหรับโรคกระดูกพรุนนั้น การมีภาวะโภชนาการที่ดีช่วยเสริมการรักษาหลักของโรคกระดูกพรุนให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

ในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนแบบผู้ป่วยนอกนั้น นักกำหนดอาหารมีบทบาทหน้าที่ในการส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีภาวะโภชนาการโดยรวมที่ดี โดยการให้ความรู้ด้านโภชนาการที่ชัดเจน เป็นรูปธรรม และเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน ได้แก่ การให้ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับการบริโภคอาหารที่เหมาะสม การอ่านฉลากโภชนาการ การประเมินประวัติทางโภชนาการโดยละเอียด โดยเฉพาะพลังงาน โปรตีน แคลเซียม และสารอาหารอื่น ๆ ที่จำเป็นต่อสุขภาพกระดูกและกล้ามเนื้อจากอาหารที่ผู้ป่วยในแต่ละวัน เพื่อประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในด้านต่าง ๆ เช่น การพิจารณาให้อาหารทางการแพทย์ในผู้ป่วยที่เสี่ยงหรือมีภาวะทุพโภชนาการ การให้แคลเซียมและ/หรือวิตามินดีเสริมในรูปแบบยา เป็นต้น⁵⁰⁶ ทั้งนี้การให้คำแนะนำทางโภชนาการดังกล่าวต้องอยู่บนพื้นฐานของหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่นที่มีความซับซ้อน นอกเหนือจากโรคกระดูกพรุน เนื่องจากผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมักเป็นผู้สูงอายุและโรคประจำตัวหลายโรค เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน โรคไตเรื้อรัง เป็นต้น

ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลนั้นมักมีสาเหตุจากกระดูกหัก ซึ่งอาจจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด ภาวะทุพโภชนาการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด การติดเชื้อที่แผลผ่าตัด การติดเชื้ออื่น ๆ ในโรงพยาบาล และเพิ่มวันนอนโรงพยาบาล⁵⁰⁷ สมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยแนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายที่นอนโรงพยาบาลได้รับการคัดกรองความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการภายใน 24-48 ชม. และในรายที่มีความเสี่ยงควรได้รับการประเมินภาวะโภชนาการต่อ^{508, 509} ซึ่งสามารถทำได้โดยนักกำหนดอาหาร เมื่อผู้ป่วยได้รับการประเมินแล้ว

ว่าต้องได้รับโภชนบำบัด (medical nutrition therapy) ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง นักกำหนดอาหารสามารถให้การดูแลเบื้องต้นได้ โดยการให้คำปรึกษาด้านโภชนาการ (diet counseling) และ/หรือให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้อาหารทางการแพทย์ ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการระดับรุนแรงมากหรือมีความซับซ้อน ผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นต้องได้รับการดูแลทางโภชนาการโดยทีมโภชนบำบัดแบบสหสาขาวิชาชีพ โดยทีมดังกล่าวควรประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล นักกำหนดอาหาร/นักโภชนาการ (ตามบุคลากรที่มีในโรงพยาบาล) และเภสัชกร เพื่อช่วยในการประสานงานและร่วมกันดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการในโรงพยาบาลให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด⁵¹⁰ และในรายที่จำเป็น อาจต้องมีการติดตามภาวะโภชนาการต่อเนื่องหลังจากผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ทั้งนี้โรงพยาบาลควรจัดให้มีทีมสหสาขาโภชนบำบัดในโรงพยาบาลอย่างเป็นรูปธรรม⁵⁰⁹

คำแนะนำการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนโดยทีมสหวิชาชีพ
(ข้อที่ 89-90)

ข้อที่	คำแนะนำ	น้ำหนักคำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน
89	แนะนำจัดตั้งระบบบริการการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนโดยทีมสหวิชาชีพ เพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และการดูแลรักษาหลังการเกิดกระดูกหักที่เหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดรักษาโดยเร็ว ได้รับการฟื้นฟูสมรรถภาพอย่างต่อเนื่อง และป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ	I	B
90	ภายหลังการเกิดกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ แนะนำฟื้นฟูโดยทีมดูแลผู้สูงอายุอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป ภายหลังออกจากโรงพยาบาล เพื่อให้ผลการรักษาในด้านความสามารถในการช่วยเหลือตนเอง การเดิน และการเคลื่อนไหวดีขึ้น	Ila	A

เอกสารอ้างอิง

1. Millar WJ, Hill GB. Hip fractures: mortality, morbidity and surgical treatment. *Health Rep.* 1994;6(3):323-37.
2. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement. 2000;17(1):1-45.
3. Kanis JA. WHO Technical Report. UK: University of Sheffield; 2007.
4. Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):795-806.
5. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.
6. Health UDo, Services H. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General. 2004;87.
7. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone.* 2001;29(6):517-22.
8. Oden A, McCloskey EV, Kanis JA, Harvey NC, Johansson H. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. *Osteoporos Int.* 2015;26(9):2243-8.
9. Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285-9.
10. Blain H, Masud T, Dargent-Molina P, Martin FC, Rosendahl E, van der Velde N, et al. A Comprehensive Fracture Prevention Strategy in Older Adults: The European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) Statement. *J Nutr Health Aging.* 2016;20(6):647-52.
11. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JP, Geusens P, de Vries F, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone.* 2016;87:19-26.
12. Yu F, Xia W. The epidemiology of osteoporosis, associated fragility fractures, and management gap in China. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):32.
13. Khadiikar AV, Mandlik RM. Epidemiology and treatment of osteoporosis in women: an Indian perspective. *Int J Womens Health.* 2015;7:841-50.
14. Malhotra N, Mithal A. Osteoporosis in Indians. *Indian J Med Res.* 2008;127(3):263-8.

15. Burden AM, Tanaka Y, Xu L, Ha YC, McCloskey E, Cummings SR, et al. Osteoporosis case ascertainment strategies in European and Asian countries: a comparative review. *Osteoporos Int.* 2021;32(5):817-29.
16. Iki M. [Epidemiology of osteoporosis in Japan]. *Clin Calcium.* 2012;22(6):797-803.
17. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Poshyachinda M, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Menopause.* 2001;8(1):65-9.
18. Pongchaiyakul C, Apinyanurag C, Soontrapa S, Soontrapa S, Pongchaiyakul C, Nguyen TV, et al. Prevalence of osteoporosis in Thai men. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(2):160-9.
19. Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, Taechakraichana N. Burden of osteoporosis in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(2):261-7.
20. Lau EMC, Lee JK, Suriwongpaisal P, Saw SM, Das De S, Khir A, et al. The Incidence of Hip Fracture in Four Asian Countries: The Asian Osteoporosis Study (AOS). *Osteoporosis International.* 2001;12(3):239-43.
21. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1998;128(10):793-800.
22. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med.* 1999;159(11):1215-20.
23. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8):1349-55.
24. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999;353(9156):878-82.
25. Scaf-Klomp W, van Sonderen E, Sanderman R, Ormel J, Kempen GI. Recovery of physical function after limb injuries in independent older people living at home. *Age Ageing.* 2001;30(3):213-9.

26. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799-809.
27. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):983-91.
28. 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.
29. Chaysri R, Leerapun T, Klunklin K, Chiewchantanakit S, Luevitoonvechkij S, Rojanasthien S. Factors related to mortality after osteoporotic hip fracture treatment at Chiang Mai University Hospital, Thailand, during 2006 and 2007. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(1):59-64.
30. Sujic R, Beaton DE, Mamdani M, Cadarette SM, Luo J, Jaglal S, et al. Five-year refracture rates of a province-wide fracture liaison service. *Osteoporos Int*. 2019;30(8):1671-7.
31. Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res*. 2013;28(11):2317-24.
32. Ma X, Xia H, Wang J, Zhu X, Huang F, Lu L, et al. Re-fracture and correlated risk factors in patients with osteoporotic vertebral fractures. *J Bone Miner Metab*. 2019;37(4):722-8.
33. Brozek W, Reichardt B, Zwerina J, Dimai HP, Klaushofer K, Zwettler E. Antiresorptive therapy and risk of mortality and refracture in osteoporosis-related hip fracture: a nationwide study. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):387-96.
34. Makridis KG, Karachalios T, Kontogeorgakos VA, Badras LS, Malizos KN. The effect of osteoporotic treatment on the functional outcome, re-fracture rate, quality of life and mortality in patients with hip fractures: a prospective functional and clinical outcome study on 520 patients. *Injury*. 2015;46(2):378-83.
35. Rojanasthien S, Luevitoonvechkij S. Epidemiology of hip fracture in Chiang Mai. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 5:S105-9.
36. Suriyawongpaisal P, Siriwongpairat P, Loahachareonsombat W, Angsachon T, Kumpoo U, Sujaritputtangkul S, et al. A multicenter study on hip fractures in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 1994;77(9):488-95.

37. Wajanavisit W, Woratanarat P, Sawatriawkul S, Lertbusayanukul C, Ongphiphadhanakul B. Cost-Utility Analysis of Osteoporotic Hip Fractures in Thais. *J Med Assoc Thai.* 2015;98 Suppl 8:S65-9.
38. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(3):308-27.
39. Tanaka S, Nakamura K, Takahasi N, Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunol Rev.* 2005;208:30-49.
40. Liedert A, Nemitz C, Haffner-Luntzer M, Schick F, Jakob F, Ignatius A. Effects of Estrogen Receptor and Wnt Signaling Activation on Mechanically Induced Bone Formation in a Mouse Model of Postmenopausal Bone Loss. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21).
41. Emmanuelle NE, Marie-Cecile V, Florence T, Jean-Francois A, Françoise L, Coralie F, et al. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4).
42. Ji MX, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med.* 2015;1(1):9-13.
43. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 1999;14(9):1614-21.
44. Albright F. Osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1947;27(6):861-82.
45. Francucci CM, Romagni P, Camilletti A, Fiscaletti P, Amoroso L, Cenci G, et al. Effect of natural early menopause on bone mineral density. *Maturitas.* 2008;59(4):323-8.
46. Massé PG, Dosy J, Jougleux JL, Caissie M, Howell DS. Bone mineral density and metabolism at an early stage of menopause when estrogen and calcium supplement are not used and without the interference of major confounding variables. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(5):354-60.
47. Osei-Hyiaman D, Satoshi T, Ueji M, Hideto T, Kano K. Timing of menopause, reproductive years, and bone mineral density: a cross-sectional study of postmenopausal Japanese women. *Am J Epidemiol.* 1998;148(11):1055-61.

48. Greendale GA, Huang M, Cauley JA, Liao D, Harlow S, Finkelstein JS, et al. Trabecular Bone Score Declines During the Menopause Transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1872-82.
49. Ardawi MS, Maimani AA, Bahksh TA, Rouzi AA, Qari MH, Raddadi RM. Reference intervals of biochemical bone turnover markers for Saudi Arabian women: a cross-sectional study. *Bone.* 2010;47(4):804-14.
50. Iki M, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int.* 2004;15(12):981-91.
51. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(7):379-89.
52. Bhattarai HK, Shrestha S, Rokka K, Shakya R. Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging. *J Osteoporos.* 2020;2020:9324505.
53. Uehara IA, Soldi LR, Silva MJB. Current perspectives of osteoclastogenesis through estrogen modulated immune cell cytokines. *Life Sciences.* 2020;256:117921.
54. Modder UI, Roforth MM, Hoey K, McCready LK, Peterson JM, Monroe DG, et al. Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women. *Bone.* 2011;49(2):202-7.
55. Yokose S, Ishizuya T, Ikeda T, Nakamura T, Tsurukami H, Kawasaki K, et al. An estrogen deficiency caused by ovariectomy increases plasma levels of systemic factors that stimulate proliferation and differentiation of osteoblasts in rats. *Endocrinology.* 1996;137(2):469-78.
56. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19(2):179-92.
57. Suen PK, Qin L. Sclerostin, an emerging therapeutic target for treating osteoporosis and osteoporotic fracture: A general review. *Journal of Orthopaedic Translation.* 2016;4:1-13.
58. Tiede-Lewis LM, Dallas SL. Changes in the osteocyte lacunocanalicular network with aging. *Bone.* 2019;122:101-13.
59. Pignolo RJ, Law SF, Chandra A. Bone Aging, Cellular Senescence, and Osteoporosis. 2021;5(4):e10488.
60. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet.* 2019;393(10169):364-76.

61. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2000;21(2):115-37.
62. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33(4):759-73.
63. Ebeling PR. Osteoporosis in Men. 2008;358(14):1474-82.
64. Finkelstein JS YE. Epidemiology and etiology of osteoporosis in men. *UpToDate*. 2021.
65. Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(2):61-76.
66. Manolagas SC. Pathogenesis of osteoporosis. *UpToDate*. 2020.
67. Zanker J, Duque G. Osteoporosis in Older Persons: Old and New Players. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):831-40.
68. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):861-8.
69. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC, Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res*. 1991;6(6):561-7.
70. Sirola J, Kroger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT, et al. Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study. *Maturitas*. 2003;45(3):159-67.
71. Ettinger B. Prevention of osteoporosis: treatment of estradiol deficiency. *Obstet Gynecol*. 1988;72(5 Suppl):12S-7S.
72. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet*. 1993;341(8848):801-5.
73. 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.
74. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1330-8.

75. Kanis JAaWSG. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Synopsis of a WHO Report. *Osteoporosis Int.* 1994;4:368-81.
76. The NHTPSAP. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728-53.
77. Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1987;30(4):847-59.
78. Taylor HS, Pal L, Seli E. Menopausal transition and menopause hormone therapy. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 581-751.
79. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359(9319):1761-7.
80. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-95.
81. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(4):403-10.
82. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3215-24.
83. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. 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.* 2011;96(1):53-8.
84. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560-7.
85. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1515-26.
86. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in

postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):119-27.

87. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE, et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res.* 2006;21(8):1215-23.

88. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 4):1-42.

89. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46.

90. 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.

91. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44.

92. Songpatanasilp T, Sritara C, Kittisomprayoonkul W, Chaiumnuay S, Nimitphong H, Charatcharoenwithaya N, et al. Thai Osteoporosis Foundation (TOPF) position statements on management of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2016;2(4):191-207.

93. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).

94. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43.

95. Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1531-42.

96. Wattanachanya L, Pongchaiyakul C. Prevalence and risk factors of morphometric vertebral fracture in apparently healthy osteopenic postmenopausal Thai women. *Menopause*. 2020;28(1):12-7.
97. Cosman F, Krege JH, Looker AC, Schousboe JT, Fan B, Sarafrazi Isfahani N, et al. Spine fracture prevalence in a nationally representative sample of US women and men aged ≥ 40 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *Osteoporos Int*. 2017;28(6):1857-66.
98. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1999;14(5):821-8.
99. Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int*. 1999;10(3):214-21.
100. 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.
101. Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):235-41.
102. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646-50.
103. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.
104. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*. 1996;312(7041):1254-9.
105. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1185-94.
106. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2787-93.
107. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1108-12.

108. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34(1):195-202.
109. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *Cmaj*. 2007;177(6):575-80.
110. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1439-43.
111. Shi N, Foley K, Lenhart G, Badamgarav E. Direct healthcare costs of hip, vertebral, and non-hip, non-vertebral fractures. *Bone*. 2009;45(6):1084-90.
112. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016;7(3):171-81.
113. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):79-92.
114. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):775-80.
115. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1747-57.
116. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Evidence for two distinct syndromes of involutational osteoporosis. *Am J Med*. 1983;75(6):899-901.
117. Dempster DW, Marcus R, Bouxsein ML. The nature of osteoporosis. *Marcus and Feldman's Osteoporosis*. p. 3-13.
118. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-51.
119. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1033-46.
120. Leslie WD, Morin S, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):75-85.

121. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-97.
122. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(3):235-8.
123. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2395-411.
124. Lewiecki EM, Compston JE, Miller PD, Adachi JD, Adams JE, Leslie WD, et al. FRAX(®) Bone Mineral Density Task Force of the 2010 Joint International Society for Clinical Densitometry & International Osteoporosis Foundation Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):223-5.
125. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX(®) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(1):1-13.
126. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
127. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ, 3rd, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):449-58.
128. Tosteson AN, Melton LJ, 3rd, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):437-47.
129. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8(4):192-7.
130. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):554-60.
131. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809-16.
132. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):839-47.
133. ISCD. Official Positions – Adult 2019 [cited 2020]. Available from: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>.

134. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004;35(5):1029-37.
135. Juozaityte E, Aleknavicius E, Janciauskiene R, Cesas A, Pipiriene-Zelviene T, Liutkauskiene S, et al. Guidelines for diagnostics and treatment of aromatase inhibitor-induced bone loss in women with breast cancer: a consensus of Lithuanian medical oncologists, radiation oncologists, endocrinologists, and family medicine physicians. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(4):197-203.
136. Wang LH, Liu CK, Chen CH, Kao LT, Lin HC, Huang CY. No increased risk of coronary heart disease for patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer in Chinese/Taiwanese men. *Andrology*. 2016;4(1):128-32.
137. Wang A, Obertova Z, Brown C, Karunasinghe N, Bishop K, Ferguson L, et al. Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer*. 2015;15:837.
138. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.
139. Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL, Shuhart CR, Camargos BM, Carey JJ, et al. Best Practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement and Reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densitom*. 2016;19(2):127-40.
140. Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008;42(4):775-87.
141. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(1):153-80.
142. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-8.
143. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*. 2019;22(4):453-71.

144. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
145. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyere O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12.
146. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1765-9.
147. Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångéus A, Ortsäter G, Libanati C. History of Previous Fracture and Imminent Fracture Risk in Swedish Women Aged 55 to 90 Years Presenting With a Fragility Fracture. *J Bone Miner Res.* 2020;35(5):861-8.
148. Banefelt J, Åkesson KE, Spångéus A, Ljunggren O, Karlsson L, Ström O, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int.* 2019;30(3):601-9.
149. Söreskog E, Ström O, Spångéus A, Åkesson KE, Borgström F, Banefelt J, et al. Risk of major osteoporotic fracture after first, second and third fracture in Swedish women aged 50 years and older. *Bone.* 2020;134:115286.
150. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(3):175-9.
151. Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B. Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1353-7.
152. van Geel TA, Huntjens KM, van den Bergh JP, Dinant GJ, Geusens PP. Timing of subsequent fractures after an initial fracture. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8(3):118-22.
153. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):99-102.
154. Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1299-307.
155. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone.* 2003;33(4):522-32.

156. คณะกรรมการและคณะทำงานปรับปรุงข้อกำหนดสารอาหารที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563: ห้างหุ้นส่วนจำกัด เอ.วี. โปรเกรสซีฟ; 2020 มีนาคม 2563.
157. สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563 [Internet]. Available from: <http://nutrition.anamai.moph.go.th/images/dri2563.pdf>.
158. Silverman SL, Cummings SR, Watts NB, Consensus Panel of the Asbmr I, Nof. Recommendations for the clinical evaluation of agents for treatment of osteoporosis: consensus of an expert panel representing the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), the International Society for Clinical Densitometry (ISCD), and the National Osteoporosis Foundation (NOF). J Bone Miner Res. 2008;23(1):159-65.
159. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2016;27(1):367-76.
160. Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. N Engl J Med. 2013;369(16):1537-43.
161. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. Osteoporos Int. 2013;24(2):567-80.
162. Reid IR, Bolland MJ. Calcium supplements: bad for the heart? Heart. 2012;98(12):895-6.
163. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ. 2011;342:d2040.
164. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2013;158(9):691-6.
165. สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับภาวะขาดวิตามินดีในคนไทย พ.ศ. 2556 [cited เมษายน พ.ศ. 2564. Available from: http://www.thaiendocrine.org/th/wp-content/uploads/2017/10/Vit-D-Booklet-20page_update-9Sep17-2.pdf.

166. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
167. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-43.
168. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1415-23.
169. สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับภาวะขาดวิตามินดีในคนไทย 2017. Available from: http://www.thaiendocrine.org/th/wp-content/uploads/2017/10/Vit-D-Booklet-20page_update-9Sep17-2.pdf.
170. Reid IR, Gallagher DJ, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing.* 1986;15(1):35-40.
171. Holick MF. Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:19-36.
172. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536-8.
173. WHO. Guideline: sodium intake for adults and children. WHO; 2012.
174. Aasis Unnanuntana M, Pojchong Chotiyarnwong M. The Use of Stratified Vitamin D2 Supplementation Regimen for Restoring and Maintaining Sufficient Vitamin D Level. *J Med Assoc Thai.* 2017;100(10):1095-103.
175. Jarusriwanna A, Phusunti S, Chotiyarnwong P, Unnanuntana A. High-dose versus low-dose ergocalciferol for correcting hypovitaminosis D after fragility hip fracture: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):72.
176. Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. *N Engl J Med.* 2003;348(4):347-9.
177. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):191-201.
178. Binkley N, Krueger D. Hypervitaminosis A and bone. *Nutr Rev.* 2000;58(5):138-44.
179. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TV. Effect of vegetarian diets on bone mineral density: a Bayesian meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(4):943-50.

180. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(12):1400-6.
181. Movassagh EZ, Vatanparast H. Current Evidence on the Association of Dietary Patterns and Bone Health: A Scoping Review. *Adv Nutr.* 2017;8(1):1-16.
182. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas.* 2014;79(1):122-32.
183. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542-59.
184. Fenton TR, Tough SC, Lyon AW, Eliasziw M, Hanley DA. Causal assessment of dietary acid load and bone disease: a systematic review & meta-analysis applying Hill's epidemiologic criteria for causality. *Nutr J.* 2011;10:41.
185. World Cancer Research Fund. Red meat and bowel cancer risk-how strong is the evidence? [Internet]. 2015 [cited 5 April 2021]. Available from: [https://www.wcrf.org/int/blog/articles/2015/10/red-meat-and-bowel-cancer-risk-how-strong-evidence#:~:text=The%20evidence%20for%20bowel%20cancer&text=It%20found%20strong%20evidence%20that,1.17%20\(1.05%2D1.31\)\)](https://www.wcrf.org/int/blog/articles/2015/10/red-meat-and-bowel-cancer-risk-how-strong-evidence#:~:text=The%20evidence%20for%20bowel%20cancer&text=It%20found%20strong%20evidence%20that,1.17%20(1.05%2D1.31))).
186. Perna S, Avanzato I, Nichetti M, D'Antona G, Negro M, Rondanelli M. Association between Dietary Patterns of Meat and Fish Consumption with Bone Mineral Density or Fracture Risk: A Systematic Literature. *Nutrients.* 2017;9(9):1029.
187. Laidlaw SA, Kopple JD. Newer concepts of the indispensable amino acids. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):593-605.
188. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Protein and amino acid requirements in human nutrition: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva; 2007.
189. Deprez X, Fardellone P. Nonpharmacological prevention of osteoporotic fractures. *Joint Bone Spine.* 2003;70(6):448-57.
190. Sharma S, Tandon VR, Mahajan S, Mahajan V, Mahajan A. Obesity: Friend or foe for osteoporosis. *J Midlife Health.* 2014;5(1):6-9.

191. Montalcini T, Romeo S, Ferro Y, Migliaccio V, Gazzaruso C, Pujia A. Osteoporosis in chronic inflammatory disease: the role of malnutrition. *Endocrine*. 2013;43(1):59-64.
192. Pate R, Pratt M, Blair S, Haskell W, Macera C, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273(5):402-7.
193. Chodzko-Zajko W, Proctor D, Singh MF, Minson C, Nigg C, Salem G, et al. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(7):1510-30.
194. Duncan R, Turner C. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int*. 1995;57(5):344-58.
195. Turner C, Pavalko F. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J Orthop Sci*. 1998;3(6):346-55.
196. Hernandez C, Beaupré G, Carter D. A Theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14(10):843-7.
197. Specker B, Wey H, Smith E. Rates of bone loss in young adult males. *Int J Clin Rheumtol*. 2010;5(2):215-28.
198. MacKelvie K, Khan K, McKay H. Is there a critical period for bone response to weight-bearing exercise in children and adolescents? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2002;36(4):250-7.
199. Santos L, Elliott-Sale K, Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology* 2017;18(6):931-46.
200. Baxter-Jones A, Faulkner R, Forwood M, Mirwald R, Bailey D. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1729-39.
201. Gunter K, Almstedt H, Janz K. Physical activity in childhood may be the key to optimixing lifespan skeletal health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2012;40 (1):13-21.
202. Ishikawa S, Kim Y, Kang M, Morgan D. Effects of weight-bearing exercise on bone health in girls: a meta-analysis. *Sports Med*. 2013;43(9):875-92.
203. Xu J, Lombardi G, Jiao W, Banfi G. Effects of exercise on bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sports Med*. 2016;46(8):1165-82.

204. Nogueira R, Weeks B, Beck B. Exercise to improve pediatric bone and fat: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(3):610-21.
205. Min S, Oh T, Kim S, Cho J, Chung H, Park D, et al. Position Statement: exercise guidelines to increase peak bone mass in adolescents. *Journal of Bone Metabolism.* 2019;26(4):225-39.
206. Vlachopoulos D, Barker A, Ubago-Guisado E, Ortega F, Krstrup P, Metcalf B, et al. The effect of 12-month participation in osteogenic and non-osteogenic sports on bone development in adolescent male athletes. The PRO-BONE study. *J Sci Med Sport.* 2018;21(4):404-9.
207. Lozano-Berges G, Matute-Llorente Á, González-Agüero A, Gómez-Bruton A, Gómez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, et al. Soccer helps build strong bones during growth: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics* 2018;177(3):295–310.
208. Gomez-Bruton A, Montero-Marín J, González-Agüero A, García-Campayo J, Moreno L, Casajús J, et al. The effect of swimming during childhood and adolescence on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2016;46(3):365-79.
209. Vlachopoulos D, Barker A, Ubago-Guisado E, Williams C, Gracia-Marco L. The effect of a high-impact jumping intervention on bone mass, bone stiffness and fitness parameters in adolescent athletes. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):128.
210. Cummings S, Black D, Nevitt M. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet.* 1993;341(8837):72-5.
211. Bielemann R, Martinez-Mesa J, Gigante D. Physical activity during life course and bone mass: a systematic review of methods and findings from cohort studies with young adults. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:77.
212. James MM-S, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(3):251-67.
213. Babatunde O, Forsyth J, Gidlow C. A meta-analysis of brief high impact exercise for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):109-19.
214. Zhao R, Zhao M, Zhang L. Efficiency of jumping exercise in improving bone mineral density among premenopausal women: a meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(10):1393-402.
215. Babatunde O, Bourton A, Hind K, Paskins Z, Forsyth J. Exercise interventions for preventing and treating low bone mass in the forearm: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phy Med Rehabil.* 2020;101(3):487-511.

216. Zhao R, Zhang M, Zhang Q. The effectiveness of combined exercise interventions for preventing postmenopausal bone loss: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017;47(4):241-51.
217. Pinheiro M, Oliveira J, Bauman A, Fairhall N, Kwok W, Sherrington C. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.* 2020;17(1):150.
218. Moreira L, Oliveira M, Lirani-Galvão A, 1 RM-M, Santos R, Lazaretti-Castro M. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercise on bones and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):514-22.
219. Souza D, Barbalho M, Ramirez-campillo R, Marins W, Gentil P. High and low-load resistance training produce similar effects on bone mineral density of middle-aged and older people: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Gerontol.* 2020;138(110973).
220. Kistler-Fischbacher M, Weeks B, Beck B. The effect of exercise intensity on bone in postmenopausal women (part 2): a meta-analysis. *Bone.* 2021;143:115697.
221. Williams M, Haskell W, Ades P, Amsterdam E, Bittner V, Franklin B, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2007;116(5):572-84.
222. Weeks B, Beck B. The BPAQ: a bone-specific physical activity assessment instrument. *Osteoporos Int* 2008;19:1567–77.
223. Prawiradilaga R, Madsen A, Jørgensen N, Helge E. Acute response of biochemical bone turnover markers and the associated ground reaction forces to high-impact exercise in postmenopausal women. *Biol Sport.* 2020;37(1):41-8.
224. Shojaa M, Stengel Sv, Schoene D, Kohl M, Kemmler W. Effect of different types of exercise on bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Osteologie* 2020;29(3):179-93.
225. Ma D, Wu L, He Z. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2013;20(11):1216-26.

226. Zou L, Wang C, Chen K, Shu Y, Chen X, Luo L, et al. The effect of taichi practice on attenuating bone mineral density loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;4(9):1000.
227. Su Y, Chen Z, Xie W. Swimming as treatment for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*. 2020:Article ID 6210201.
228. James MM-S, Carroll S. A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. *Br J Sports Med*. 2009;43(12):898-908.
229. Zhao R, Xu Z, Zhao M. Effects of oestrogen treatment on skeletal response to exercise in the hips and spine in postmenopausal women: A meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(8):1163-73.
230. Zhao R, Xu Z, Zhao M. Antiresorptive agents increase the effects of exercise on preventing postmenopausal bone loss in women: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116729.
231. Ma C, Liu A, Sun M, Zhu H, Wu H. Effect of whole-body vibration on reduction of bone loss and fall prevention in postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res* 2016;11:24.
232. Rahimi GM, Smart N, Liang M, Bijeh N, Albanaqi A, Fathi M, et al. The impact of different modes of exercise training on bone mineral density in older postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis research. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(6):577-90.
233. Kelley G, Kelley K, Kohrt W. Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone*. 2013;53(1):103-11.
234. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med*. 1985;103(3):350-6.
235. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med*. 1986;315(21):1305-9.
236. Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Chengguo X, Kelly DL, Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J Osteoporos*. 2018:1206235.
237. Nieves JW. Impact of physical characteristics and lifestyle factors on bone density and fractures. *Marcus and Feldman's Osteoporosis*. p. 647-68.

238. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2001;68(5):259-70.
239. Oncken C, Prestwood K, Kleppinger A, Wang Y, Cooney J, Raisz L. Impact of smoking cessation on bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15(10):1141-50.
240. Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ. The musculoskeletal effects of cigarette smoking. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(9):850-9.
241. Rothem DE, Rothem L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(5):555-61.
242. มูลนิธิรณรงค์เพื่อการไม่สูบบุหรี่. บุหรี่ไฟฟ้ากับคำถามที่ทุกคนอยากรู้ [Internet]. พ.ศ. 2556 [cited 16 เมษายน พ.ศ. 2664]. Available from: <http://www.ashthailand.or.th/smartnews/upload/attach/719d0a25167c1e5dac2a72f2cddd0f42.pdf>.
243. Otero CE, Noeker JA, Brown MM, Wavreil FDM, Harvey WA, Mitchell KA, et al. Electronic cigarette liquid exposure induces flavor-dependent osteotoxicity and increases expression of a key bone marker, collagen type I. *J Appl Toxicol.* 2019;39(6):888-98.
244. Song TH, Shim JC, Jung DU, Moon JJ, Jeon DW, Kim SJ, et al. Increased Bone Mineral Density after Abstinence in Male Patients with Alcohol Dependence. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(3):282-9.
245. Williams FM, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. The effect of moderate alcohol consumption on bone mineral density: a study of female twins. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):309-10.
246. Sampson HW. Alcohol's harmful effects on bone. *Alcohol Health Res World.* 1998;22(3):190-4.
247. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Caffeine and the calcium economy revisited. *Osteoporos Int.* 1995;5(2):97-102.
248. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ.* 2017;359:j5024.

249. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1994;271(4):280-3.
250. Wikoff D, Welsh BT, Henderson R, Brorby GP, Britt J, Myers E, et al. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol*. 2017;109(Pt 1):585-648.
251. Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, Dallosso H, Ebrahim SB, Arie TH, et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing*. 1988;17(6):365-72.
252. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(2):141-58.
253. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319(26):1701-7.
254. Assantachai P, Praditsuwan R, Chatthanawaree W, Pisalsarakij D, Thamlikitkul V. Risk factors for falls in the Thai elderly in an urban community. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(2):124-30.
255. Jitapunkul S, Songkhla MN, Chayovan N, Chirawatkul A, Choprapawon C, Kachondham Y, et al. Falls and their associated factors: a national survey of the Thai elderly. *J Med Assoc Thai*. 1998;81(4):233-42.
256. Graham P, Adler RA, Bonner FJ, Kasturi G. The prevention and treatment of osteoporosis. In: Frontera WR, Gans BM, Walsh NE, Robinson LR, editors. *DeLisa's Physical Medicine & Rehabilitation: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Walters Kluwer-Lippincott-Raven; 2010. p. 979-1014.
257. Panel on Prevention of Falls in Older Persons AGS, British Geriatrics S. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(1):148-57.
258. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003;348(1):42-9.
259. Close JC. Prevention of falls in older people. *Disabil Rehabil*. 2005;27(18-19):1061-71.
260. Lin JT, Lane JM. Falls in the elderly population. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005;16(1):109-28.
261. Tideiksaar R. Preventing falls: how to identify risk factors, reduce complications. *Geriatrics*. 1996;51(2):43-6, 49-50, 53, quiz 54-5.

262. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67(6):387-9.
263. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000;80(9):896-903.
264. Thaweewannakij T, Wilaichit S, Chuchot R, Yuenyong Y, Saengsuwan J, Siritaratiwat W, et al. Reference values of physical performance in Thai elderly people who are functioning well and dwelling in the community. *Phys Ther.* 2013;93(10):1312-20.
265. สถาบันเวชศาสตร์สมเด็จพระสังฆราชญาณสังวรเพื่อผู้สูงอายุ. แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและประเมินภาวะหกล้มในผู้สูงอายุ In: กระทรวงสาธารณสุข ก, editor. 2562.
266. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI, Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Phys Can.* 1989;41(6):304-11.
267. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1986;34(2):119-26.
268. Piirtola M, Era P. Force platform measurements as predictors of falls among older people - a review. *Gerontology.* 2006;52(1):1-16.
269. Ganz DA, Latham NK. Prevention of Falls in Community-Dwelling Older Adults. 2020;382(8):734-43.
270. Panel on Prevention of Falls in Older Persons AGS, British Geriatrics S. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2011;59(1):148-57.
271. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 161, Falls: Assessment and prevention of falls in older people. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence; 2013
272. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 161, Falls: Assessment and prevention of falls in older people. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence; 2019
273. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2018;319(16):1696-704.

274. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;9:CD007146.
275. Hopewell S AO, Copsey BJ, Boniface GJ, Sherrington C, Clemson L, Close JCT, Lamb SE. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;7(7):CD012221.
276. Sanders K, Nicholson G, Ebeling P. Is High Dose Vitamin D Harmful? Calcified Tissue International. 2013;92(2):191-206.
277. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996;348(9041):1535-41.
278. Chesnut CH, 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19(8):1241-9.
279. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Jama. 1999;282(14):1344-52.
280. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000;11(1):83-91.
281. Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. Osteoporos Int. 2005;16(5):475-82.
282. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA. 1999;282(7):637-45.
283. 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.

284. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41.
285. 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.
286. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118-24.
287. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189-99.
288. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(8):1315-22.
289. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):654-61.
290. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(3):488-97.
291. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344(5):333-40.
292. 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.
293. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003;32(2):120-6.

294. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927-38.
295. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Dawson-Hughes B, Melton LJ, 3rd, McCloskey EV. The effects of a FRAX revision for the USA. *Osteoporos Int*. 2010;21(1):35-40.
296. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ, 3rd. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int*. 2010;21(1):25-33.
297. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, 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(24):2077-82.
298. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2011;104(4):281-300.
299. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2002;17(11):1988-96.
300. Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Hanley DA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Current medical research and opinion*. 2004;20(5):757-64.
301. Kim KJ, Min YK, Koh JM, Chung YS, Kim KM, Byun DW, et al. Efficacy and safety of weekly alendronate plus vitamin D₃ 5600 IU versus weekly alendronate alone in Korean osteoporotic women: 16-week randomized trial. *Yonsei medical journal*. 2014;55(3):715-24.
302. Ralston SH, Binkley N, Boonen S, Kiel DP, Reginster JY, Roux C, et al. Randomized trial of alendronate plus vitamin D₃ versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(6):485-94.
303. Colón-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J, et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Current medical research and opinion*. 2004;20(6):903-10.
304. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2003;349(17):1676-9; discussion -9.

305. Jones SG, Dolan G, Lengyel K, Myers B. Severe increase in creatinine with hypocalcaemia in thalidomide-treated myeloma patients receiving zoledronic acid infusions. *British journal of haematology*. 2002;119(2):576-7.
306. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16-35.
307. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama*. 2006;296(24):2927-38.
308. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. 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.
309. Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Cortet B, Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3431-8.
310. Bindon B, Adams W, Balasubramanian N, Sandhu J, Camacho P. OSTEOPOROTIC FRACTURES DURING BISPHOSPHONATE DRUG HOLIDAY. *Endocr Pract*. 2018;24(2):163-9.
311. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
312. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guanabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11-7.
313. Miller PD. Bone strength and surrogate markers: the first, second, and third fiddle. *J Bone Miner Res*. 2012;27(8):1623-6.
314. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int*. 1987;41(6):326-31.
315. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2267-94.
316. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society

on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):373-90.

317. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017;20(1):8-24.

318. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-91.

319. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23.

320. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23-30.

321. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14484.

322. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 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.

323. Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP, Wang AT, Yin X, Ebeling PR, et al. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1855-64.

324. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2599-607.

325. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1335-42.
326. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190-8.
327. Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K. Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(1):50-4.
328. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020.
329. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(9):1514-24.
330. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1751-61.
331. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1623-30.
332. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(10):711-23.
333. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhauser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14484.
334. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):198-202.

335. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355(2):125-37.
336. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med (Lond)*. 2015;15 Suppl 6:s92-6.
337. Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1999;14(7):1217-21.
338. Taylor J, Lubahn D. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA*. 1996;276(17):1389-96.
339. Abdi F, Mobedi H, Bayat F, Mosaffa N, Dolatian M, Ramezani Tehrani F. The Effects of Transdermal Estrogen Delivery on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-analysis. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*. 2017;16(1):380-9.
340. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443-51.
341. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(6):817-28.
342. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-38.
343. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:7.
344. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.

345. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*. 2016;374(9):803-6.
346. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285(22):2891-7.
347. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):385-90.
348. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):179-87.
349. Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. *Climacteric*. 2014;17(6):666-73.
350. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3418-26.
351. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 1996;65(2):337-41.
352. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas*. 2019;128:70-80.
353. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-46.
354. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021;147:53-63.
355. สมาคมวัยหมดระดูแห่งประเทศไทย. คำแนะนำเวชปฏิบัติการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู. กรุงเทพฯ: บริษัท คอนเซ็ปท์ เมดิคัล จำกัด; 2563. 64 p.

356. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1063-73.
357. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013;16(2):203-4.
358. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017;318(10):927-38.
359. Yang Z, Hu Y, Zhang J, Xu L, Zeng R, Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(2):87-92.
360. Cancer CGoHFIB. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet.* 2019;394(10204):1159-68.
361. Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(11):647-56.
362. Diez-Perez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodriguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2019;120:1-8.
363. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, 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.
364. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028-39.
365. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230-40.
366. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769-74.

367. van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B, Langdahl B, Cohen-Solal M, Guañabens N, et al. Medical Management of Patients After Atypical Femur Fractures: a Systematic Review and Recommendations From the European Calcified Tissue Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):1682-99.
368. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30(3):312-21.
369. Minisola S, Cipriani C, Grotta GD, Colangelo L, Occhiuto M, Biondi P, et al. Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19877994.
370. McClung MR. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(1):11-5.
371. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One.* 2011;6(10):e25900.
372. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
373. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-27.
374. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10102):1585-94.
375. Shakeri A, Adanty C. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: A review. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2020;27(1):e25-e31.
376. Seeman E, Martin TJ. Antiresorptive and anabolic agents in the prevention and reversal of bone fragility. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(4):225-36.
377. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-76.

378. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16069.
379. Boivin G, Farlay D, Bala Y, Doublier A, Meunier PJ, Delmas PD. Influence of remodeling on the mineralization of bone tissue. *Osteoporos Int*. 2009;20(6):1023-6.
380. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19(5):745-51.
381. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):852-60.
382. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3785-93.
383. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass EV, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3772-80.
384. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1147-55.
385. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyere O, Chapurlat R, Cooper C, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019;36(10):2811-24.
386. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1363-8.
387. Leslie WD, Brennan-Olsen SL, Morin SN, Lix LM. Fracture prediction from repeat BMD measurements in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):203-10.
388. Leslie WD, Martineau P, Bryanton M, Lix LM. Which is the preferred site for bone mineral density monitoring as an indicator of treatment-related anti-fracture effect in routine clinical practice? A registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2019;30(7):1445-53.

389. Wu CH, Chang YF, Chen CH, Lewiecki EM, Wüster C, Reid I, et al. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *J Clin Densitom.* 2021;24(1):3-13.
390. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2010;21(10):1657-80.
391. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):197-213.
392. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769-74.
393. Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E, Vaillancourt J, Karellis A, Kindundu C. Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res.* 2012;27(1):202-10.
394. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2479-87.
395. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317-26.
396. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81.
397. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone.* 2007;41(1):122-8.
398. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3163-70.

399. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1291-9.
400. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone.* 2014;58:48-54.
401. Narla RR, Adler RA. Osteoporosis care amidst the prolonged pandemic. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(7):1853-61.
402. Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL, Bauer DC, Drake MT. Osteoporosis Management in the Era of COVID-19. *J Bone Miner Res.* 2020;35(6):1009-13.
403. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(1):153-9.
404. Binkley N, Martens MG, Silverman SL, Derman RJ, Greenwald M, Kohles JD, et al. Improved GI tolerability with monthly ibandronate in women previously using weekly bisphosphonates. *South Med J.* 2009;102(5):486-92.
405. Marshall JK. The gastrointestinal tolerability and safety of oral bisphosphonates. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1(1):71-8.
406. Cosman F, Nieves JW, Roimisher C, Neubort S, McMahon DJ, Dempster DW, et al. Administration of teriparatide for four years cyclically compared to two years daily in treatment Naive and alendronate treated women. *Bone.* 2019;120:246-53.
407. Richardson RM, Rapoport A, Oreopoulos DG, Meema HE, Rabinovich S. Unusual fractures associated with osteoporosis in premenopausal women. *Can Med Assoc J.* 1978;119(5):473-6.
408. Orwoll ES, McClung MR. Pseudofractures in patients with low-turnover osteoporosis. *West J Med.* 1985;143(2):239-42.
409. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2544-50.

410. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaelsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop.* 2015;86(1):100-7.
411. Lo JC, Hui RL, Grimsrud CD, Chandra M, Neugebauer RS, Gonzalez JR, et al. The association of race/ethnicity and risk of atypical femur fracture among older women receiving oral bisphosphonate therapy. *Bone.* 2016;85:142-7.
412. Luangkittikong S, Unnanuntana A. Prevalence of atypical femoral fractures in Thai patients at a single institution. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(6):635-43.
413. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020;383(8):743-53.
414. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2009;24(6):1132-4.
415. Yates CJ, Bartlett MJ, Ebeling PR. An atypical subtrochanteric femoral fracture from pycnodysostosis: a lesson from nature. *J Bone Miner Res.* 2011;26(6):1377-9.
416. Sasaki S, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Shimada Y. Low-energy diaphyseal femoral fractures associated with bisphosphonate use and severe curved femur: a case series. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(5):561-7.
417. Larsen MS, Schmal H. The enigma of atypical femoral fractures: A summary of current knowledge. *EFORT Open Rev.* 2018;3(9):494-500.
418. Saita Y, Ishijima M, Mogami A, Kubota M, Baba T, Kaketa T, et al. The incidence of and risk factors for developing atypical femoral fractures in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2015;33(3):311-8.
419. Koh JH, Myong JP, Yoo J, Lim YW, Lee J, Kwok SK, et al. Predisposing factors associated with atypical femur fracture among postmenopausal Korean women receiving bisphosphonate therapy: 8 years' experience in a single center. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3251-9.
420. Lo JC, Huang SY, Lee GA, Khandelwal S, Provus J, Ettinger B, et al. Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone.* 2012;51(1):181-4.
421. Toro G, Ojeda-Thies C, Calabrò G, Toro G, Moretti A, Guerra GM-D, et al. Management of atypical femoral fracture: a scoping review and comprehensive algorithm. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2016;17(1):227.

422. Iizuka Y, Iizuka H, Kaneko T, Mieda T, Takechi R, Suzuki H, et al. Bone turnover markers and the factors associated with atypical femur fractures among Japanese patients. *Injury*. 2016;47(11):2484-9.
423. Unnanuntana A, Saleh A, Mensah KA, Kleimeyer JP, Lane JM. Atypical femoral fractures: what do we know about them?: AAOS Exhibit Selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(2):e8 1-13.
424. Koh A, Guerado E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. *Bone Joint J*. 2017;99-b(3):295-302.
425. Das De S, Setiobudi T, Shen L, Das De S. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(5):679-86.
426. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008;39(2):224-31.
427. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008;22(5):346-50.
428. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1304-6.
429. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(11):2556-61.
430. Park YC, Song HK, Zheng XL, Yang KH. Intramedullary Nailing for Atypical Femoral Fracture with Excessive Anterolateral Bowing. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(9):726-35.
431. Kim JW, Kim H, Oh CW, Kim JW, Shon OJ, Byun YS, et al. Surgical outcomes of intramedullary nailing for diaphyseal atypical femur fractures: is it safe to modify a nail entry in bowed femur? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137(11):1515-22.
432. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003. 61(9):1115-7.
433. Williams DW, Vuong HE, Kim S, Lenon A, Ho K, Hsiao EY, et al. Indigenous microbiota protects against inflammation-induced osteonecrosis. *J Dent Res* 2020;99:676–84.

434. Matsuura T, Tokutomi K, Sasaki M, Katafuchi M, Mizumachi E, Sato H. Distinct characteristics of mandibular bone collagen relative to long bone collagen: relevance to clinical dentistry. *Biomed Res Int* 2014;2014:769414.
435. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):30.
436. Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, et al. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Immunol* 2021;12:606043.
437. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
438. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Min Res.* 2015;30(1):3-23.
439. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-23.
440. V. AEB. Prolia (denosumab) summary of product characteristics.
441. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-53.
442. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, et al. The Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving 5 Milligrams of Zoledronic Acid. *J Am Dent Assoc.* 2010;141(11):1365-70.
443. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341-7.
444. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, et al. Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaws. *J Dent Res.* 2011;90(4):439-44.

445. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(5):907-13.
446. Kang M-H, Lee D-K, Kim C-W, Song I-S, Jun S-H. Clinical characteristics and recurrence-related factors of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018;44(5):225-31.
447. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(11):1397-403.
448. Scotland. NHSEf. Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. *British dental journal: Dental clinical guidance*. 2017.
449. Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a Risk Factor for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res*. 2014;94(2):252-60.
450. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(2):97-104.
451. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell*. 2013; 5:1-5.
452. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed Variant of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. *Am J Med*. 2010;123(11):1060-4.
453. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(5):527-34.
454. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(4):433-41.
455. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1567-75.

456. Maurer P, Sandulescu T, Kriwalsky MS, Rashad A, Hollstein S, Stricker I, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):285-91.
457. Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, et al. Radiographic Findings in Bisphosphonate-Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2232-40.
458. Treister NS, Friedland B, Woo S-B. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(5):753-64.
459. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiol.* 2019;127(2):117-35.
460. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826-36.
461. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsionis M-C, et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(2):195-202.
462. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. Nd:YAG Laser Biostimulation in the Treatment of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Experience in 28 Cases. *Photomed Laser Surg.* 2008;26(1):37-46.
463. Carlson ER, Basile JD. The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):85-95.
464. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer.* 2009;18(4):449-60.
465. Jacobsen C, Zemann W, Obwegeser J, Seifert B, Grätz K. Treatment of Osteopathology of the jaws associated with bone resorption inhibitors: An 8-year single centre experience. *Dentistry.* 2012;2(146):2161-1122.1000146.

466. Schubert M, Klatte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The Saxon Bisphosphonate Register – Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012;48(4):349-54.
467. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012;18(6):621-3.
468. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(8):1073-80.
469. Ristow O, Otto S, Geiß C, Kehl V, Berger M, Troeltzsch M, et al. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;46(2):157-66.
470. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Resective Surgical Approach Shows a High Performance in the Management of Advanced Cases of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Retrospective Survey of 347 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(11):2501-7.
471. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-57.
472. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568-85.
473. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-Guided Bone Resection in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: First Clinical Results of a Prospective Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(1):84-91.
474. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1-10.
475. Wan JT, Sheeley DM, Somerman MJ, Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Res.* 2020;8(1):14.

476. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(11):1243-51.
477. Dreinhofer KE, Mitchell PJ, Begue T, Cooper C, Costa ML, Falaschi P, et al. A global call to action to improve the care of people with fragility fractures. *Injury.* 2018;49(8):1393-7.
478. Liu VX, Rosas E, Hwang J, Cain E, Foss-Durant A, Clopp M, et al. Enhanced Recovery After Surgery Program Implementation in 2 Surgical Populations in an Integrated Health Care Delivery System. *JAMA Surg.* 2017;152(7):e171032.
479. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135-52.
480. Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C, Edwards MH, et al. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture(R) Best Practice Framework tool. *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2573-8.
481. McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillan C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2003;14(12):1028-34.
482. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):393-406.
483. Nordström P, Thorngren K, Hommel A, Ziden L, Anttila S. Effects of geriatric team rehabilitation after hip fracture: meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMDA* 2018;19(10):840-5.
484. Thingstad P, Taraldsen K, Saltvedt I, Sletvold O, Vereijken B, Lamb S, et al. The long-term effect of comprehensive geriatric care on gait after hip fracture: the Trondheim Hip Fracture Trial--a randomised controlled trial. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):933-42.
485. Tseng M, Liang J, Shyu Y, Wu C, Cheng H, Chen C, et al. Effects of interventions on trajectories of health-related quality of life among older patients with hip fracture: a prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2016) 17:114.

486. Auais M, Eilayyan O, Mayo N. Extended exercise rehabilitation after hip fracture improves patients' physical function: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther*. 2012;92(11):1437-51.
487. Chen L, Li Y, Ning G, Li Y, Wu Q, Guo J, et al. Comparative efficacy and tolerability of three treatments in old people with osteoporotic vertebral compression fracture: a network meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123153.
488. Glazov G, Yelland M, Emery J. Low-level laser therapy for chronic non-specific low back pain: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med*. 2016;34(5):328-41.
489. Resende L, Merriwether E, Rampazo E, Dailey D, Embree J, Deberg J, et al. Meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation for relief of spinal pain *Eur J Pain*. 2018;22(4):663-78.
490. Ebadi S, Henschke N, Forogh B, Ansari N, Tulder Mv, Babaei-Ghazani A, et al. Therapeutic ultrasound for chronic low back pain *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD009169.
491. Kim H, Yi J, Cho H, Chang B, Lee C, Kim J, et al. Comparative study of the treatment outcomes of osteoporotic compression fractures without neurologic injury using a rigid brace, a soft brace, and no brace: a prospective randomized controlled non-inferiority trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(23):1959-66.
492. Kato T, Inose H, Ichimura S, Tokuhashi Y, Nakamura H, Hoshino M, et al. Comparison of rigid and soft-brace treatments for acute osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, randomized, multicenter study. *J Clin Med* 2019;8(2):198.
493. Slavici A, Rauschmann M, Fleege C. Conservative management of osteoporotic vertebral fractures: an update. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017;43:19–26.
494. Gibbs J, MacIntyre N, Ponzano M, Templeton J, Thabane L, Papaioannou A, et al. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture (review). *Cochrane database of systematic reviews* 2019(7):CD008618.
495. Çergel Y, Topuz O, Alkan H, Sarsan A, Akkoyunlu N. The effects of short-term back extensor strength training in postmenopausal osteoporotic women with vertebral fractures: comparison of supervised and home exercise program. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):82.

496. Ivanova N, Aibast H, Gapeyeva H, Kums T, Märtson A, Pääsuke M. Changes in hip muscle strength after proximal femoral fracture in elderly women. *Acta Kinesiologiae Universitatis Tartuensis*. 2011;17:80-8.
497. Mangione K, Craik R, Lopopolo R, Tomlinson J, Brenneman S. Predictors of gait speed in patients after hip fracture. *Physiother Can Winter*. 2008;60(1):10-8.
498. Lee S, Yoon B, Beom J, Ha Y, Lim J. Effect of lower-limb progressive resistance exercise after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(12):1096.e19-26.
499. Chen X, Yang W, Wang X. Balance training can enhance hip fracture patients' independence in activities of daily living: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19641.
500. Lee S, Jung S, Lee S, Ha Y, Lim J. Effect of balance training after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(10):1679-85.
501. Wu J, Mao L, Wu J. Efficacy of balance training for hip fracture patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):83.
502. Edgren J, Salpakoski A, Sihvonen S, Portegijs E, Kallinen M, Arkela M, et al. Effects of a home-based physical rehabilitation program on physical disability after hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(4):350.e1-7.
503. Aftab A, Awan W, Habibullah S, Lim J. Effects of fragility fracture integrated rehabilitation management on mobility, activity of daily living and cognitive functioning in elderly with hip fracture. *Pak J Med Sci*. 2020;36(5):965-70.
504. Wu D, Zhu X, Zhang S. Effect of home-based rehabilitation for hip fracture: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2018;50(6):481-6.
505. Chodzko-Zajko W, Proctor D, Singh MF, Minson C, Nigg C, Salem G, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(7):1510-30.
506. Kitchin B, Morgan S. Nutritional considerations in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(4):476-80.

507. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):514-27.
508. กวีศักดิ์ จิตตวัฒน์รัตน์, สิริกานต์ เตชะวณิช, พรพจน์ เปรมโยธิน, สุรัตน์ โคมินทร์, วิบูลย์ ตระกูลสุน, สรนิต ศิลธรรม, และคณะ. การพัฒนาเครื่องมือการคัดกรองและประเมินภาวะความเสี่ยงด้านโภชนาการในโรงพยาบาลที่เหมาะสม
สมกับคนไทย [Internet]. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. 2559. Available from: <http://www.hitap.net/research/165294>.
509. สมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. คำแนะนำการดูแลทางโภชนาการในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่นอนโรงพยาบาล ตอนที่ 1: การให้อาหารเข้าทางเดินอาหาร (Enteral Nutrition) [Internet]. พ.ศ. 2561. Available from: <https://www.spent.or.th/index.php/publication/category/gl/2018>.
510. Chittawatanarat K, Tosanguan K, Chaikledkaew U, Tejavanija S, Teerawattananon Y. Nationwide survey of nutritional management in an Asian upper-middle income developing country government hospitals: Combination of quantitative survey and focus group discussion. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;14:24-30.