

Special article

Biochemical bone marker in percentage for assessment of bisphosphonates in osteoporosis treatment

Sek Aksaranugraha*

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

Abstract

Bone mineral density (BMD) test focuses on increased or decreased bone density, but biochemical bone marker (BMK) blood test can help evaluate bone quality, balance of bone resorption, bone formation rate, and bone life cycle.

Besides BMK can help adjust the dose of bisphosphonate by turning the results in percentage. Since BMK blood test did not firstly implement, it has been generally assessed whether the bone resorption and the bone formation are increased and decreased at the same time or not. This method of balancing BMK into percentage was firstly initiated in my research, published in 2011.

The balance of bone resorption and bone formation should not be $\pm 10\%$ significantly different. It can be said that BMK value adjustment in percentage has greatly contributed to drug adjustment accuracy or planning. The research on this topic has been honored in the top 20 papers on Osteoporosis in 2011.

Keywords: Biochemical bone marker, bone mineral density.

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

E-mail: aksa189@hotmail.com

Received: July 17, 2021

Revised: December 20, 2021

Accepted: January 15, 2022

บทความพิเศษ

การตรวจตัวบ่งชี้ของกระดูกในเลือดโดยคิดเป็นร้อยละ เพื่อประเมินขนาดยา bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุน

เสก อักษรานุเคราะห์*

ศูนย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู สภากาชาดไทย สมุทรปราการ

บทคัดย่อ

การตรวจวัดความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density, BMD) มุ่งเน้นประเมินความหนาแน่นที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงของกระดูก ส่วนการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก (biochemical bone marker, BMK) เป็นการตรวจคุณภาพความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการสลายกระดูก กับปริมาณการสร้างกระดูกใหม่ และเป็นการตรวจวงจรชีวิตของกระดูกได้ BMK จึงช่วยให้แพทย์ประเมินการรักษาได้อย่างถูกต้องมากขึ้น และทำให้การปรับขนาดยาที่ใช้รักษาง่ายขึ้น และถูกต้องมากกว่าการใช้ BMD

ตั้งแต่มีการตรวจ BMK ทำให้ทราบว่า การรักษาผู้ป่วยนั้นได้ผลลัพธ์ว่าการสลายกระดูกกับการสร้างกระดูกใหม่ขึ้นลงใกล้เคียงกันหรือไม่ แต่การปรับค่าของ BMK ให้เป็นร้อยละ สามารถทำให้ทราบว่าการสลายกระดูกอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมหรือไม่ และยังสามารถปรับให้การสลายกระดูกกับการสร้างกระดูกใหม่อยู่ในสมดุลได้ด้วย ซึ่งไม่ควรแตกต่างกันเพิ่มขึ้นหรือลดลงร้อยละ 10 การปรับค่าของ BMK ให้เป็นร้อยละจึงช่วยให้แพทย์ปรับขนาดยาได้ถูกต้องตามความต้องการ และเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง

คำสำคัญ: การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก, การตรวจวัดความหนาแน่นกระดูก.

การใช้ยา bisphosphonates เพื่อลดการสลายตัวของกระดูก ใช้มานานมาก เช่น Alendronate 10 มก. 1 เม็ด/วัน Alendronate 70 มก. 1 เม็ด/สัปดาห์ Risedronate 5 มก. 1 เม็ด/วัน Risedronate 35 มก. 1 เม็ด/สัปดาห์ Risedronate 150 มก. 1 เม็ด/เดือน และ Ibandronate 150 มก. 1 เม็ด/เดือน โดยไม่มีทางทราบว่ายาเหล่านี้ได้ผลมากน้อยเพียงไร มีฤทธิ์อยู่ได้นานเท่าไร และต้องให้อยู่นานเท่าไร จึงจะพอดีกับที่เราต้องการเราสั่งใช้กันเป็นปี ๆ โดยไม่ทราบสิ่งเหล่านี้เลย

หลังจากมีการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของกระดูก (biochemical bone marker, BMK) นำมาใช้ประเมินผลของยาเหล่านี้เป็นเวลามากกว่า 10 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ถึง พ.ศ. 2560 จึงได้พบความจริงที่น่าสนใจ ตื่นเต้น และยินดีมาก

การเจาะเลือดเพื่อตรวจวัด BMK นี้ต้องทำให้ถูกต้องทุกขั้นตอน เพื่อให้ผลการตรวจแม่นยำ น่าเชื่อถือ และถูกต้อง

1. ผู้ป่วยต้องงดอาหาร ให้ครบ 12 ชม. ตั้งแต่เวลา 20.00 น. ถึง 8.00 น. ของวันรุ่งขึ้น
2. ต้องเจาะเลือดระหว่าง เวลา 08.00 ถึง 09.00 น. เท่านั้น เนื่องจาก ศ.นพ.ณรงค์ บุญยรัตเวช ได้ศึกษาค่าปกติของประชากรไทยไว้ระหว่างช่วงเวลานี้
3. เลือดที่เจาะต้องได้รับการตรวจทันที เนื่องจากทุกนาที่ค่าต่าง ๆ จะค่อย ๆ เปลี่ยนแปลงไปได้
4. น้ำยาที่ใช้ตรวจ BMK จำเป็นต้องได้รับการเทียบมาตรฐานทุกเช้าของแต่ละวัน

บทความพิเศษนี้เน้นเฉพาะค่าการสลายตัวของกระดูก คือ ค่า C-terminal crosslinking telopeptides type 1 collagen (CTX) หรือ β - Crosslaps เท่านั้น

ค่าปกติที่ ศ.นพ.ณรงค์ บุญยรัตเวช ได้ศึกษาไว้ นั้น ค่า CTx สำหรับผู้หญิง = 0.31 และค่า CTx สำหรับผู้ชาย = 0.4 ส่วน procollagen type 1N-terminal peptides (P1NP) ของทั้งสองเพศ = 40 และ ค่า N-terminal/midregion (NMID) osteocalcin ทั้งสองเพศ = 15.⁽¹⁾

ถ้าค่า CTx หรือ β - Crosslaps วัดได้ = 0.31 สำหรับผู้หญิง แปลว่า การสลายกระดูกเท่ากับร้อยละ 100 ซึ่งเท่ากับค่าปกติ ถ้าค่า CTx ของผู้ป่วยวัดได้เกินร้อยละ 100 แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีการสลายกระดูกเร็วกว่าหรือมากกว่าปกติ ในทางตรงกันข้าม ถ้าค่า CTx ต่ำกว่าร้อยละ 100 แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีการสลายกระดูกช้ากว่าหรือน้อยกว่าปกติ

อีกประการหนึ่ง ยาแต่ละชนิดมีขนาด 1 หรือ 2 ขนาดเท่านั้น ถ้าจะลดขนาดยาลง เช่น Alendronate 10 มก. หรือ Risedronate 5 มก. ก็ทำไม่ได้ เพราะทางบริษัทเลิกผลิตไปแล้ว ฉะนั้นจึงต้องปรับขนาดยาด้วยระยะเวลาที่ยานั้นแทน ว่า 1 เม็ดจะอยู่นานเท่าไร เพื่อ CTx จะได้อยู่ที่ร้อยละ 70 - 100 จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาด้วยระยะเวลาแทนปริมาณยา ถ้าบริษัทยอมทำขนาดยาที่ลดลง เช่น Alendronate 10 มก. 1 เม็ด/วัน หรือ Risedronate 5 มก. 1 เม็ด/วัน จะทำให้ CTx พอดีอยู่ที่ร้อยละ 70 - 100 ในเวลาเป็นวันได้ ข้อดีคือ CTx จะกลับสู่ร้อยละ 70 - 100 ภายในเวลาไม่กี่วัน แทนที่จะเป็นเดือน ๆ ซึ่งทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร เพราะช่วง CTx ต่ำมาก ๆ จะอยู่นานเป็นเดือน แทนที่จะเป็นวัน

นอกจากนี้ยังพบว่าไม่ว่ายาชนิดใดถ้าให้ตามกำหนดที่บริษัทกำหนดไว้ เช่น เป็นเวลา 1 เดือนแล้วผลของยาต่อ CTx ที่ได้ในทุกคนจะได้ไม่เท่ากัน และเมื่อหยุดยาเพื่อรอให้ CTx เพิ่มขึ้นจนถึงร้อยละ 70 - 100 ที่ต้องการพบว่าใช้เวลาไม่เท่ากันเช่นกัน แสดงว่าไม่มียาตัวใดขนาดใดมีฤทธิ์อยู่ได้นานเท่าที่บริษัทกำหนดไว้ และเมื่อใช้ไปแล้วหยุดยาไป 3 - 4 เดือน ผลที่ได้จะทำงานองเดียวกันหมดคือ ใช้เวลานานไม่เท่ากันในแต่ละคน เพื่อให้ค่า CTx ที่ร้อยละ 70 - 100 และถ้าพิจารณายาแต่ละตัว พบว่าจะมีผลอยู่ได้นานในผู้ป่วยแต่ละคนไม่เท่ากัน ขึ้นอยู่กับผู้ป่วยจะมีการต่อต้านยาหรือยอมรับยาได้มากน้อยไม่เท่ากัน หรือสภาพของผู้ป่วยจะมีปัจจัยหรือโรคประจำตัวแตกต่างกัน หรือแต่ละคนได้รับยาต่างชนิดกัน และที่สำคัญจะสังเกตพบว่าอาหารบางชนิด ยาจีน ยาสมุนไพร สมุนไพร หรืออาหารเสริมบางชนิด มีผลต่อการเพิ่มค่า CTx จากเดิมได้จนเกินร้อยละ 100 ซึ่งเรื่องนี้ได้รวบรวมไว้แล้ว

กรณีผู้ป่วยได้รับ Bisphosphonate มานานเป็นปีแล้ว เมื่อเจาะเลือดตรวจวัดค่า BMK พบว่าค่า CTx ต่ำมาก บางรายวัดได้ร้อยละ 0 คือ ไม่มีการสลายกระดูกเลย โดยเฉลี่ยพบว่าค่า CTx เฉลี่ยเหลือร้อยละ 0 - 25 และเมื่อหยุดยาแล้วต้องรอเวลาเฉลี่ยนาน 10 - 16 เดือน กว่าค่า CTx จะขึ้นกลับมาสูงกว่าร้อยละ 70 อย่างไรก็ตาม มี 2 ราย ที่ไม่ฟื้นตัวค่า CTx ได้ร้อยละ 0⁽²⁾

ฉะนั้น การให้ Bisphosphonate ระยะเวลาานานเป็นปี ๆ ผลร้ายจะเกิดกับผู้ป่วยอย่างมากและต้องเสียค่ายามากมายและต้องรอเวลานาน กว่าที่จะฟื้นตัวคืนสู่สภาพปกติ

การควบคุมค่า CTx ให้อยู่ที่ร้อยละ 70 - 100 มีความสำคัญมาก นอกจากที่กล่าวมาแล้ว ยังจะทำให้วงจรชีวิตกระดูก (bone life cycle) อยู่ในเกณฑ์ปลอดภัย ถ้า CTx สูงกว่าร้อยละ 100 จะทำให้การสลายกระดูกมากกว่าปกติ หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งว่าอายุของกระดูกสั้นลง ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้กระดูกเนื้อพรุน (trabecular bone) ที่มีขนาดเล็กและบาง เกิดแตกหัก (microfracture) ได้ง่าย ซึ่งถ้าเกิดสภาพนี้มาก ๆ จะทำให้โครงสร้างของกระดูกลดลงมาก ทำให้หักหรือหลุดได้ง่ายกว่าปกติ ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องควบคุมให้ CTx หรือการสลายกระดูกอยู่ที่ ร้อยละ 70 - 100 เพราะถ้าคุมให้อยูขนาดนี้ได้ bone life cycle จะยาวขึ้นเล็กน้อย เป็นการป้องกันไม่ให้เกิด microfracture ได้

ค่าปกติของ CTx หรือ β - Crosslaps เท่ากับ 0.31 ในผู้หญิง และเท่ากับ 0.4 ในผู้ชาย⁽¹⁾

วิธีคิดเป็นร้อยละ เช่นวัด CTx ได้ 0.35 ในผู้ป่วยผู้หญิง⁽²⁾

$$\begin{aligned} \text{CTx } 0.31 &= 100\% \\ \text{ถ้า CTx } 0.35 &= \frac{100 \times 0.35}{0.31} = 112.9\% \end{aligned}$$

หรือ วัด CTx ได้ 0.35 ในผู้ป่วยผู้ชาย

$$\begin{aligned} \text{CTx } 0.4 &= 100\% \\ \text{ถ้า CTx } 0.35 &= \frac{100 \times 0.35}{0.4} = 87.5\% \end{aligned}$$

ผลจากการวิจัย^(2, 3)

ผู้ป่วย 196 รายได้รับ Ibandronate 150 มก. 1 เม็ด/เดือน เป็นเวลา 1 เดือน สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 181.8 ลงเหลือร้อยละ 49.8

ผู้ป่วย 148 รายได้รับ Alendronate 70 มก. 1 เม็ด/สัปดาห์ เป็นเวลา 1 เดือน สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 140.3 ลงเหลือร้อยละ 31.9

ผู้ป่วย 15 รายได้รับ Risedronate 35 มก. 1 เม็ด/สัปดาห์ เป็นเวลา 1 เดือน สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 185.0 ลงเหลือร้อยละ 62.5

ผู้ป่วย 12 รายได้รับ Risedronate 150 มก. 1 เม็ด/เดือน เป็นเวลา 1 เดือน สามารถลดค่าเฉลี่ย CTx จากร้อยละ 154.0 ลงเหลือร้อยละ 47.4

เมื่อให้หยุด ให้อา Bisphosphonate ทั้ง 4 ตัว เพื่อ ดูว่านานเท่าใด ค่า Ctx จึงจะเพิ่มถึงร้อยละ 70+

ผู้ป่วย 196 รายได้รับ Ibandronate 150 มก. ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 4.1 เดือน

ผู้ป่วย 148 รายได้รับ Alendronate 70 มก. ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 3.5 เดือน

ผู้ป่วย 15 รายได้รับ Risedronate 35 มก. ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 4.0 เดือน

ผู้ป่วย 12 รายได้รับ Risedronate 150 มก. ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 2.8 เดือน

ในกลุ่มผู้ป่วยได้รับยา Bisphosphonate ติดต่อกันนาน 2 - 3 ปี เมื่อตรวจเลือด CTx พบว่า

ผู้ป่วย 27 รายได้รับ Ibandronate 150 มก. 1 เม็ด/เดือน ค่า CTx เฉลี่ยเหลือร้อยละ 25.18 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 13.3 เดือน จึงจะกลับขึ้นถึงร้อยละ 70+

ผู้ป่วย 16 รายได้รับ Alendronate 70 มก. 1 เม็ด/เดือน ค่า CTx เฉลี่ยเหลือร้อยละ 21.2 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 16.8 เดือน จึงจะกลับขึ้นถึงร้อยละ 70+

ผู้ป่วย 6 รายได้รับ Risedronate 35 มก. 1 เม็ด/เดือน ค่า CTx เฉลี่ยเหลือร้อยละ 10.8 ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 10.1 เดือน จึงจะกลับขึ้นถึงร้อยละ 70+

ผู้ป่วย 2 รายได้รับ Risedronate 150 มก. 1 เม็ด/เดือน ค่า CTx เฉลี่ยเหลือร้อยละ 0 ภายในเวลา 2 ปี ไม่พบว่ามี การฟื้นตัวเลย

ผู้ป่วยกลุ่มที่ CTx ต่ำมากหรือร้อยละ 0 หมายความว่า กระดูกงอก (osteophyte) ไม่ยอมตายค่าหนาแน่นกระดูก จึงมากกว่าร้อยละ 100 หรือมากกว่า เพราะ osteophyte แต่ละส่วนเปรียบกับคนอายุมากกว่า 100 ปี อยู่เต็มบ้าน ความหนาแน่นดีมาก แต่คุณภาพของผู้สูงอายุไม่มีแรง กระดูกพร้อมที่จะตายได้ง่ายเพียงได้รับอุบัติเหตุเล็กน้อยเท่านั้น กระดูกก็หักแล้ว หรือแค่ถอนฟันกรามก็หักได้

ถ้าค่า CTx มากกว่าร้อยละ 70 จะมีกระดูกที่อายุมากเหลือเพียงร้อยละ 20 - 30 เท่านั้น ร้อยละ 20 กระดูกเหมือนเด็กเกิดใหม่, ร้อยละ 20 กระดูกเหมือนตอนเด็ก, ร้อยละ 20 กระดูกเหมือนวัยรุ่น, ร้อยละ 20 กระดูกเหมือนคนอายุกลางคน และร้อยละ 20 กระดูกเหมือนผู้สูงอายุ รวมแล้วกระดูกจะแข็งแรงกว่ามากและมีค่าความหนาแน่นกระดูกปกติ

ตัวอย่างการคำนวณเพื่อเปรียบเทียบการสลายกับการสร้างกระดูก โดยอาศัยค่าเป็นร้อยละของ BMK

ตัวอย่างที่ 1 PINP = 34.2 CTx 0.234

เมื่อ CTx = 0.234 และได้ค่า PINP = 34.2

เพราะฉะนั้นเมื่อ CTx = 0.31 จะได้ค่า PINP

$$= \frac{34.2 \times 0.31}{0.234} = 45.30$$

0.234

เมื่อ PINP มีค่า 40 เทียบเท่ากับ 100%

$$\text{เพราะฉะนั้น PINP } 45.30 = \frac{100 \times 45.30}{40} = 113\%$$

เมื่อ CTx มีค่า 0.31 เทียบเท่ากับ 100%

$$\text{เพราะฉะนั้น CTx } 0.234 = \frac{100 \times 0.234}{0.31} = 75\%$$

แสดงว่า การสร้างกระดูกมากกว่าการสลายกระดูกร้อยละ 113 - 75 = 38

แต่ยังไม่สมดุล และวงจรชีวิตของกระดูกยาวกว่าปกติร้อยละ 25 (ร้อยละ 100 - 75)

ตัวอย่างที่ 2 PINP 30.2 CTx 0.28

เมื่อ CTx = 0.28 และได้ค่า PINP = 30.2

ฉะนั้น ถ้าค่า CTx = 0.31 จะได้ค่า PINP

$$= \frac{30.2 \times 0.31}{0.28} = 33.4$$

0.28

เมื่อค่า PINP = 40 เทียบเท่ากับ 100 %

เพราะฉะนั้นเมื่อ PINP 33.4 จะมีค่าเทียบ

$$= \frac{100 \times 33.4}{40} = 83\%$$

40

เมื่อ CTx มีค่า 0.31 เทียบเท่ากับ 100%

เพราะฉะนั้นเมื่อ CTx 0.28 จะมีค่าเทียบ

$$= \frac{100 \times 0.28}{0.31} = 90\%$$

0.31

แสดงว่า การสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูกร้อยละ 90 - 83 = 7

ซึ่งนับว่าอยู่ในสมดุลได้ (เพิ่มขึ้นหรือลดลงร้อยละ 10) และวงจรชีวิตยาวกว่าปกติร้อยละ 10

อาหารเสริมที่อาจเพิ่มการสลายกระดูก

จากการสอบถามผู้ป่วยที่มีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ แต่รับประทานอาหารเสริมเป็นประจำ จึงแนะนำให้หยุดรับประทาน ปรากฏว่าอัตราการสลาย

กระดูกลดลงได้ แต่อาหารเสริมเหล่านี้เป็นเหมือนรangsเนื้อ ขอบบางยา คือ อาหารเสริมชนิดหนึ่ง บางคนได้รับแล้วการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นได้ บางคนได้รับแล้วการสลายกระดูกไม่เพิ่มขึ้น จึงนำมาลงบัญชีอาหารเสริมเท่าที่ทราบไว้เป็นความรู้ ดังนี้

สารอาหารบางชนิด และภาวะความเจ็บป่วย สามารถเพิ่มการสลายกระดูกได้ดังนี้

จมูกข้าว + น้ำมันกระเทียม (C oil), อาหาร detox, ไบหม่อน, น้ำมันมะขามป้อม, น้ำขิง, น้ำกระชาย, โสมเกาหลี “หย่งเฉิน”, ยาหอมไทย, มะขามแขก, เห็ดถั่งเช่า, เห็ดหลินจือ, น้ำมันรำข้าวสกัดเป็น oriceza

สารสกัดเม็ดคองุ่น, น้ำมันงา, น้ำมันกระเทียม, ยาอมตราตะขาบ แก้วไอ, ขมิ้นชัน, น้ำใบเป๊ะก้วย, น้ำทับทิม, ฟ้าทะลายโจร, กาแฟ ชาเขียว, เป็นไข่, ท้องเสีย, โรคเกี่ยวกับต่อมไทรอยด์ ไบเซียงดา, งาดำ, น้ำใบยอ, น้ำหมักมังกุด, น้ำมันาว, โกลี, ไบหญ้านาง

ในผู้สูงอายุหลายรายค่า CTx ต่ำมากจำเป็นต้องให้อาหารเสริมดังกล่าว ซึ่งสามารถเพิ่มค่า CTx ได้ ควรแนะนำให้ทดลองรับประทานทีละอย่าง

ผลงานการวิจัยเรื่องนี้ได้รับการประเมินให้อยู่ใน Top 20 papers on Osteoporosis ในปี 2011 โดย Mir Siadaty-BioMedLib 11/30/2014 Newsletters.

เอกสารอ้างอิง

1. Bunyaratavej N, Kitimanon N, Boonthitikul S. Study of the level of biochemical bone markers: NMID osteocalcin and bone resorptive marker (beta CTx) in Thai women. J Med Assoc Thai 2001;84(Suppl 2): S560-5.
2. Aksaranugraha S, Observation: Application and advantages of BMK in OP by monitoring the dose of antiresorption drugs with CTx. J Med Assoc Thai 2011;94 (Suppl 5):S65-6.
3. Aksaranugraha S. BMK blood test result as evaluation of bisphosphonates used for the treatment of osteoporosis. ARCH Women Health Care 2021; 4:1-3.