

โรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู :  
ความก้าวหน้าในการศึกษาทางชีวภาพของกระดูก  
และการตรวจวินิจฉัยโรคกระดูกบาง

นิมิต เตชไกรชนะ\*

กอบจิตต์ ลิมปพยอม\* อรรณพ ใจสำราญ\*

**Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U. Postmenopausal osteoporosis : Recent advancement in bone biology study and diagnosis of osteoporosis. Chula Med J 1993 Aug; 37(8) : 529-541**

*A recent bone biology study, focusing on the bone remodeling process, has identified to a great extent the role of osteoclasts, osteoblasts, local growth factors, cytokines and various hormones in this process. The study provides a clearer picture of bone physiology and more information that can be used to search for new strategies and medications for the prevention and treatment of osteoporosis. Except for clinical risk assessment, the diagnosis of osteoporosis and prediction of fracture risk currently require many diagnostic tools including bone densitometry and biochemical markers of bone turnover.*

**Key words :** *Bone densitometry, Biochemical markers of bone turnover.*

Reprint request : Taechakraichana N, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 4, 1993.

จากการประชุม The Fourth International Symposium on Osteoporosis ณ ประเทศฮ่องกง เมื่อวันที่ 27 มีนาคม - 2 เมษายน 2536 ได้ให้ความหมายของโรคกระดูกบางไว้ว่า เป็นโรคซึ่งเกิดขึ้นกับกระดูกทั่วร่างกาย โดยจะมีกระดูกบางลงและมีการเสื่อมของโครงสร้างกระดูกในระดับจุลภาค จนทำให้กระดูกเปราะบางแตกหักได้ง่าย<sup>(1)</sup>

สำหรับโรคกระดูกบางในสตรีแบ่งเป็น 2 จำพวกใหญ่ ๆ คือ<sup>(2)</sup> ชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ (Primary) และชนิดที่มีสาเหตุ (Secondary causes) อันได้แก่ โรคทางต่อมไร้ท่อต่าง ๆ, การได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสูง หรือ โรคทางพันธุกรรม เป็นต้น

โรคกระดูกบางในสตรีในกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ<sup>(2)</sup> โรคกระดูกบางประเภทที่ 1 (Type I Osteoporosis) และโรคกระดูกบางประเภทที่ 2 (Type II or senile osteoporosis) โรคกระดูกประเภทที่ 1 นั้นเป็นโรคกระดูกบางที่เกิดในสตรีวัยหมดระดู ซึ่งเกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ทำให้มีการสูญเสียเนื้อกระดูกจำพวก Trabecular อันได้แก่กระดูกในส่วนข้อมือ และกระดูกสันหลังมากกว่าสูญเสียเนื้อกระดูกจำพวก Cortical อันได้แก่กระดูกในส่วนสะโพก เนื่องจากเนื้อกระดูก Trabecular จะมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนมากกว่า มีการหมุนเวียนในการสร้างและทำลายกระดูก (Bone turnover) ที่ถี่กว่า จึงมีการสูญเสียกระดูกเร็วกว่ากระดูกส่วน Cortical และจากเหตุที่การสูญเสียกระดูกในกลุ่มนี้ไม่ได้เกิดจากความผิดปกติของระดับแคลเซียมในกระแสเลือด ระดับฮอร์โมน Parathyroid จึงเป็นปกติ<sup>(2)</sup>

สำหรับโรคกระดูกบางประเภทที่ 2 นั้น พบในผู้สูงอายุทั้งเพศชายและหญิง เกิดจากการลดลงของการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ ทำให้ระดับแคลเซียมในกระแสเลือดต่ำลง และมีการปลดปล่อยฮอร์โมน Parathyroid ออกมา ซึ่งจะดึงแคลเซียมออกจากกระดูกเพื่อเพิ่มแคลเซียมในกระแสเลือดให้กลับสู่ระดับปกติ กระดูกบางในประเภทนี้จะมีผลต่อกระดูก Cortical ด้วยจึงทำให้อุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักเพิ่มขึ้นภายหลังอายุ 70-75 ปี<sup>(2)</sup> การจำแนกประเภทของโรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู ก็เพื่อชี้ให้เห็นถึงสรีระพยาธิวิทยาในการเกิดที่แตกต่างกันและเป็นข้ออธิบายถึงอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่สูงขึ้นใน 2 ช่วงอายุ คือ ในวัยหลังหมดประจำเดือนใหม่ ๆ และเมื่ออายุ 70-75 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามโรคกระดูกบางทั้ง 2 ประเภท อาจเกิดขึ้นในคนคนเดียวกันได้<sup>(2)</sup>

## 1. ชีวภาพของกระดูก (Biology of bone)

ก่อนที่จะได้นำเข้าสู่เรื่องการวินิจฉัยโรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู (Postmenopausal osteoporosis) จำเป็นที่จะต้องกล่าวถึงข้อความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับชีวภาพของกระดูกที่ทราบอยู่ในปัจจุบันพอสังเขป เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่จะนำไปสู่ความเข้าใจในการเปลี่ยนแปลงทางสรีระพยาธิวิทยาที่นำไปสู่โรคกระดูกบาง และช่วยให้เข้าใจถึงที่มาของวิธีการตรวจวินิจฉัยต่าง ๆ รวมทั้งเหตุผลและหลักการในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกบาง ซึ่งจะช่วยให้เข้าใจถึงแนวคิดเกี่ยวกับวิธีการ หรือการค้นคิดยาชนิดใหม่และสามารถติดตามความก้าวหน้าของวิทยาการในสาขานี้ได้ในอนาคต

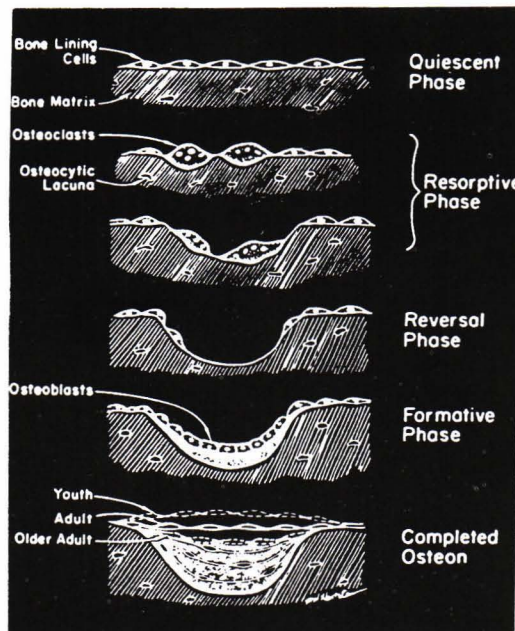
กระดูกเป็น Connective tissue ชนิดหนึ่งในร่างกายมีหน้าที่สำคัญ 3 ประการคือ<sup>(3)</sup>

1. ทางด้าน Mechanical คือเป็นที่สำหรับยึดเกาะของกล้ามเนื้อเพื่อการเคลื่อนไหวของร่างกาย
2. ในด้าน Protective คือเป็นโครงสร้างที่แข็งแรงในการป้องกันอวัยวะสำคัญภายในร่างกาย
3. ทำหน้าที่ทางด้าน Metabolic คือเป็นแหล่งเก็บสะสม และปลดปล่อยแร่ธาตุของร่างกายโดยเฉพาะแคลเซียม และฟอสเฟต

ถ้าจำแนกกระดูกโดยตำแหน่งแล้วสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ<sup>(3,4)</sup> คือ กระดูกชนิด Cortical หรือ Compact และ กระดูกชนิด Trabecular หรือ Cancellous กระดูกทั้ง 2 ชนิดนี้มีความแตกต่างกันที่โครงสร้างและหน้าที่<sup>(3)</sup> โดยกระดูกชนิด Cortical จะประกอบด้วย Calcified bone ร้อยละ 80-90 และทำหน้าที่ส่วนใหญ่ด้าน Mechanical และ Protective ในขณะที่กระดูกชนิด Trabecular ประกอบด้วย Calcified bone เพียงร้อยละ 15-25 โดยปริมาตรส่วนที่เหลือเป็นส่วนของ Bone marrow และทำหน้าที่ส่วนใหญ่ด้าน Metabolic<sup>(3)</sup> กระดูกในส่วนต่าง ๆ ทั่วร่างกายจะประกอบด้วยกระดูก Cortical และ Trabecular ในสัดส่วนที่แตกต่างกันไปตามแต่ตำแหน่ง<sup>(4,5)</sup> อย่างเช่น กระดูกในส่วน Mid-radius จะประกอบด้วยกระดูก Cortical : Trabecular ในอัตราส่วน 95:5 กระดูกบริเวณ Distal radius พบในอัตราส่วน 75:25 ในขณะที่กระดูกสันหลังพบในอัตราส่วน 1:2 และกระดูกส่วน Femoral neck มีอัตราส่วนเท่ากับ 3:1<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตามร้อยละ 80 ของโครงกระดูกในร่างกายเป็นกระดูกชนิด Cortical<sup>(5)</sup> ส่วนกระดูก Trabecular มีอยู่เพียงร้อยละ 20 และพบได้มากในกระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือส่วน Distal radius<sup>(2)</sup>

สำหรับพัฒนาการของกระดูก แบ่งเป็น 4 ประเภท คือ<sup>(6)</sup> Growth, modeling, remodeling และ Repair ใน ส่วนของ Growth คือการเพิ่มขึ้นในปริมาณเนื้อกระดูกและ Modeling คือการเติบโตเป็นรูปร่างที่เหมาะสมนั้น เป็นพัฒนาการที่เกิดขึ้นในระยะแรกของชีวิต กระบวนการทั้งสองจะยุติเมื่อมีการปิดของ Growth plate ส่วน Repair นั้นเป็นกระบวนการซ่อมแซมที่เกิดขึ้นเมื่อมีการหักของกระดูก ซึ่งจะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องไปตลอดชีวิต สำหรับ Remodeling เป็นกระบวนการที่มีการทำลายและสร้างเนื้อกระดูกขึ้นใหม่ แทนกระดูกเก่าที่เสื่อมสลายไป เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นตลอดเวลา และขึ้นกับ Calcium homeostasis ของร่างกาย<sup>(16)</sup> กระบวนการดังกล่าวเป็นการทำงานของเซลล์กระดูกสองชนิด ที่เรียกว่า Osteoclast และ Osteoblast เซลล์ Osteoclast เป็นเซลล์ซึ่งเกิดจากการรวมตัวกันของเซลล์ Precursor ซึ่งมีต้นกำเนิดเดียวกับเซลล์เม็ดเลือดขาว Monocyte และ Phagocyte ที่เรียกว่า Hematopoietic stem cell จึงเห็น เป็นเซลล์ที่มีหลาย ๆ Nucleus ทำหน้าที่ในการสลายเนื้อ กระดูก (Bone resorption) เมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่เหมาะสม เช่น เมื่อมีแคลเซียมในกระแสเลือดต่ำ ก็จะมีการหลั่งฮอร์โมน Parathyroid เข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งจะกระตุ้นให้มี differentiation และรวมตัวกันของเซลล์ไปเป็น Osteoclast และ

กระตุ้นให้ย่อยสลายเนื้อกระดูกและดึงแคลเซียมเข้าสู่ กระแส เลือด เพื่อให้ระดับแคลเซียมกลับสู่ระดับปกติ อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการย่อยสลายเนื้อกระดูกแล้ว ก็จะมีกระบวนการสร้าง เนื้อกระดูกขึ้นมาทดแทน (Bone formation) โดยเซลล์ ที่เรียกว่า Osteoblast ซึ่งมีกำเนิดมาจากเซลล์ Stromal ใน Bone marrow ทำหน้าที่สร้างเนื้อกระดูกโดยการสังเคราะห์ Collagen ซึ่งเป็นส่วนประกอบหนึ่งของ Bone matrix นอกจากนี้ Osteoblast ยังทำให้เกิดกระบวนการดึงแคลเซียม จากกระแสเลือดเข้าร่วมตัวกับ Bone matrix ที่เรียกว่า Mineralization รวมทั้งสร้างและหลั่ง Local Growth factors เพื่อช่วยในการสร้างเนื้อกระดูก<sup>(2,4-6)</sup> กระบวนการ สลายเนื้อกระดูก โดย Osteoclast และสร้างกระดูกใหม่ โดย Osteoblast ที่กล่าวข้างต้นเป็นสิ่งที่เกิดคู่กันไป ที่เรียก ว่า Bone cell coupling<sup>(4-5)</sup> Bone remodeling จะเกิดขึ้น เป็นวงจรตั้งในรูปที่ 1<sup>(6)</sup> โดยเริ่มจากระยะพัก (Quiescent phase) เมื่อมีสิ่งกระตุ้นดังที่กล่าวข้างต้นก็จะเกิดการสลาย เนื้อกระดูกโดยเซลล์ Osteoclast (Resorptive phase) จนกระทั่งเข้าสู่ระยะที่มีการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ โดยเซลล์ Osteoblast (Formative phase) และมีการสร้างเนื้อ กระดูกโดยสมบูรณ์ (Completed osteon) กระบวนการดัง กล่าวใช้เวลาประมาณ 3-6 เดือน<sup>(5)</sup> สำหรับในคนอายุน้อยๆ



**Figure 1.** The remodeling sequence of bone is initiated by osteoclastic resorption followed by the absence of osteoclasts or osteoblasts (the reversal phase). Subsequently, osteoblasts appear with in the resorption bay and synthesize matrix (the formative phase) until a new packet of bone (the osteon) is produced. In non-growing adults the amount of matrix resorbed and synthesized are in equilibrium. In older individuals, on the other hand, the amount of new bone is less than the amount removed, resulting in a net decrease in skeletal mass.<sup>(6)</sup>

ที่เซลล์ Osteoblast ยังทำหน้าที่ได้ตามปกติ จะได้กระดูกใหม่มาทดแทนกระดูกเก่าที่สลายไปได้อย่างสมดุลย์แต่ในผู้สูงอายุหรือสตรีวัยหมดระดูซึ่งมี Bone turnover สูงเนื่องจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนกอร์กับเซลล์Osteoblast มีประสิทธิภาพในการสร้างเนื้อกระดูกลดลง<sup>(6)</sup> จึงทำให้เสียสมดุลย์และสูญเสียกระดูกมากยิ่งขึ้น

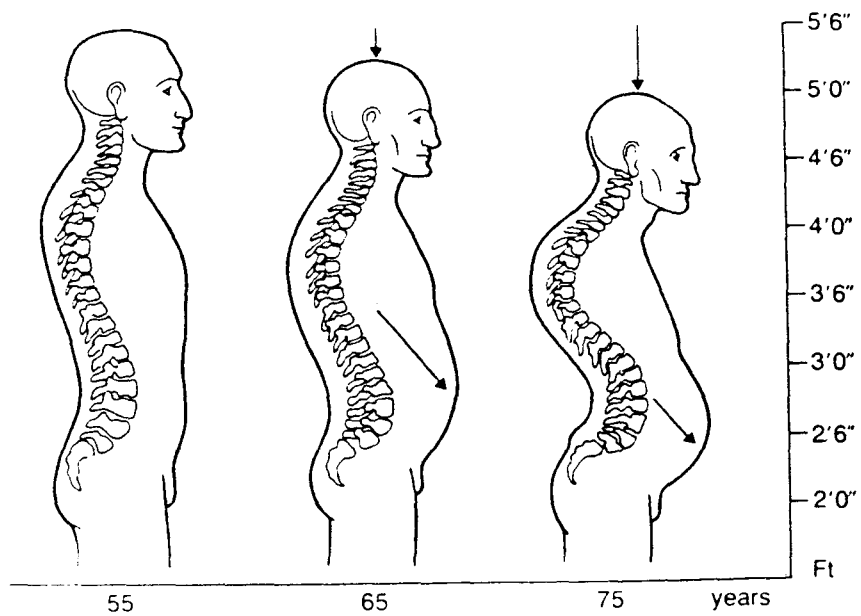
กระบวนการ Bone remodeling เป็นกระบวนการที่สลับซับซ้อน และถูกควบคุมโดยฮอร์โมนต่าง ๆ ในร่างกาย ได้แก่ ฮอร์โมนเพศ, Parathyroid hormone, Calcitonin, Growth hormone เป็นต้น นอกจากนี้ยังถูกควบคุมโดย Local growth factors และ Cytokines หลายชนิด ได้แก่ Insulin-like growth factors (IGF'S). Transforming growth factors beta ฯลฯ ในการสร้างเนื้อกระดูก หรือ Interleukin (IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, IL<sub>11</sub>), Transforming growth factor alpha ฯลฯ ซึ่งทำให้มีการสลายกระดูก โดยเชื่อว่าฮอร์โมนต่าง ๆ จะเป็นตัวกระตุ้นเซลล์กระดูกให้สร้าง Local growth factors หรือ Cytokines เพื่อกระตุ้นหรือยับยั้งการสร้างหรือสลายเนื้อกระดูกอีกต่อหนึ่ง<sup>(7)</sup>

สำหรับฮอร์โมนในร่างกายที่มีบทบาทสำคัญโดยเฉพาะในสตรีวัยหมดระดู คือ ฮอร์โมนเอสโตรเจน เนื่องจากพบว่าในวัยนี้จะมีการสูญเสียแคลเซียมจากกระดูกไปอย่างรวดเร็ว และมีการสลายของกระดูก (Bone resorption) จาก

การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน<sup>(2,8-9)</sup> ในสตรีที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนในวัยหมดระดู พบว่าสามารถป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกได้ โดยฮอร์โมนเอสโตรเจนออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการ Bone resorption<sup>(2,5,7,10,11)</sup> อย่างไรก็ตามกลไกในการป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกดังกล่าวยังไม่เป็นที่ทราบอย่างกระจ่างแจ้ง<sup>(5,8,10)</sup> แต่เชื่อว่าเป็นกระบวนการที่กระตุ้นผ่านเซลล์กระดูกให้สร้างหรือยับยั้ง Local growth factors หรือ Cytokines ซึ่งไปยับยั้งการรวมตัวของเซลล์ Precursor ไปเป็น Osteoclast รวมทั้งยับยั้งการสลายกระดูกของ Osteoclast อีกด้วย<sup>(5,10)</sup>

**2. อาการและอาการแสดงของโรคกระดูกบาง**

อาการและอาการแสดงในผู้ป่วยด้วยโรคกระดูกบางอาจมาด้วยอาการปวดกระดูก หรือมีกระดูกส่วนต่าง ๆ ที่ผิดปกติไป ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการเตือนใด ๆ ล่วงหน้ามักมาพบแพทย์เมื่อกระดูกหักไปแล้ว เช่น มีส่วนสูงลดลงเนื่องจากมี Vertebral compression หรือหลังค่อม (Dorsal kyphosis) และมีการงุ้มของกระดูกสันหลังส่วนบนทำให้เกิดเป็นสันนูนขึ้นมา ที่เรียกว่า "Dowager's hump" มีอาการปวดหลังเรื้อรังอาจมีอาการแน่นท้อง ท้องอืด ท้องผูกหรือการทำงานของปอดไม่ปกติ อันเนื่องมาจากหลังที่ค่อมทำให้ทรวงอกสั้นลงและแคบ และทำให้เนื้อที่ในช่องท้องคับแคบลง จึงเกิดอาการต่าง ๆ ดังกล่าว<sup>(12,13)</sup> (รูปที่ 2)



**Figure 2.** Showing vertebral compression and loss of height.<sup>(12,13)</sup>

### 3. การวินิจฉัยโรคกระดูกบาง

นอกจากอาการและอาการแสดงดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังมีวิธีการตรวจโดยอาศัยเครื่องมือต่าง ๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่

3.1. เครื่องฉายรังสีเอ็กซเรย์พบว่าร่างกายจะต้องสูญเสียเนื้อกระดูกไปถึงร้อยละ 25-30 จึงจะสามารถตรวจพบความผิดปกติได้ด้วยเครื่องมือเอ็กซเรย์<sup>(2,5)</sup> ดังนั้นในปัจจุบันบทบาทส่วนใหญ่ของเครื่องเอ็กซเรย์จึงเป็นการใช้ในทางการวินิจฉัยกระดูกหัก อันเนื่องมาจากโรคกระดูกบาง<sup>(5)</sup>

3.2. การตรวจเนื้อกระดูกทางพยาธิวิทยา (Bone biopsy)

การตรวจด้วยวิธีนี้มีความแน่นอนในการบอกความหนาแน่นของกระดูก สามารถวินิจฉัยโรคกระดูกบางได้ก่อนกระดูกจะหัก ถือเป็น Gold standard ในการวินิจฉัยโรค

กระดูกบางอาจใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ ในกรณีที่ยังสงสัยได้แก่ มะเร็งของกระดูก หรือในบางรายของ Osteomalacia ที่ผิดปกติเพียงเล็กน้อย<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตามวิธีที่นำมาใช้ในทางปฏิบัติควรเป็นวิธีที่ไม่เกิดอันตราย หรือไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วย

3.3. การวัดความหนาแน่นของกระดูก (Bone densitometry)

จุดมุ่งหมายในการวัดความหนาแน่นของกระดูกเพื่อประเมินว่าเนื้อกระดูกบางลงไปมากน้อยเพียงใด ซึ่งสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคกระดูกบางได้ นอกจากนี้ยังช่วยทำนายถึงความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกในผู้ป่วยแต่ละราย (ตารางที่ 1)<sup>(14)</sup> และช่วยในการตรวจค้นว่าผู้ป่วยรายใดมีการสูญเสียเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็ว (Fast loser) รวมทั้งประเมินผลการรักษาโรคกระดูกบาง และตัดสินใจในการดูแลรักษาต่อไป<sup>(11,14-15)</sup>

**Table 1.** The association of difference in bone mass and subsequent fracture risks of spine and other skeletal sites.<sup>(14)</sup>

1. S.D. difference in bone mass	Risk of fracture
Spine	2 - 2.5 fold
Hip and other non-spine	1.5 - 2 fold

S.D. = Standard deviation.

จากข้อความรู้ที่ทราบในปัจจุบัน พบว่าในสตรีวัยหมดระดู ความหนาแน่นของกระดูกจะเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักในอนาคต<sup>(14)</sup> ดังในตารางที่ 1 ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ถ้าความหนาแน่นของกระดูกสั้นหลังลดลงไป 1 S.D. ก็จะมีความเสี่ยงต่อการหักของกระดูก 2-2.5 เท่า ในขณะที่ส่วนของกระดูกสะโพกและกระดูกส่วนอื่น ๆ จะมีความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกเป็น 1.5-2 เท่า<sup>(14)</sup>

สำหรับเครื่องมือตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกในปัจจุบัน ได้มีพัฒนาการไปมากเพื่อให้มีความแม่นยำ (Precision) และถูกต้อง (Accuracy) มากยิ่งขึ้น เครื่องมือต่าง ๆ เหล่านี้ ได้แก่

3.3.1 Single photon absorptiometry (SPA)<sup>(2,5,16,17)</sup> เป็นเครื่องมือที่ใช้ <sup>125</sup>I เป็นแหล่งกำเนิด

Photon ที่มีพลังงานในระดับเดียวกัน โดยปลดปล่อยออกเป็นลำขนานผ่านส่วนของแขน ส่วนมากใช้วัดบริเวณส่วนปลายของกระดูก Radius และตรวจวัดพลังงานส่วนที่ผ่านออกมาโดยใช้เครื่องรับที่เรียกว่า Sodium iodide scintillation detector (รูปที่ 3)<sup>(5)</sup> จากนั้นจึงคำนวณพลังงาน Photon ส่วนที่ถูกดูดซึมโดยกระดูกและเนื้อเยื่อต่าง ๆ และคำนวณออกมาเป็นความหนาแน่นของเนื้อกระดูกเป็นหน่วยกรัมต่อเซนติเมตร วิธีการนี้มีข้อจำกัดคือไม่สามารถแยกกระดูกชนิด Trabecular ออกจาก Cortical และในส่วนที่มีเนื้อเยื่อหนา ก็อาจจะทำให้การคำนวณปริมาณของเนื้อกระดูกผิดพลาดได้มากยิ่งขึ้น จึงใช้วัดได้เฉพาะความหนาแน่นของกระดูกในส่วนแขน ซึ่งมีกระดูก Trabecular เป็นส่วนประกอบที่สำคัญ แต่ไม่สามารถใช้วัดในบริเวณกระดูกสันหลังหรือสะโพก ซึ่งต้องผ่านเนื้อเยื่อต่าง ๆ มากมาย



Figure 3. Single photon absorptiometer (SPA).<sup>(5)</sup>

3.3.2 Dual photon absorptiometry (DPA)  
 (2,5,16,17) เป็นเครื่องมือที่ใช้  $^{152}\text{Gd}$  เป็นแหล่งกำเนิด Photon ที่มีพลังงานอยู่ใน 2 ระดับ ซึ่งช่วยให้มีความแม่นยำ (Precision) และถูกต้อง (Accuracy) ในการวัดความหนาแน่นของกระดูกมากขึ้น เนื่องจากพลังงาน Photon ทั้ง 2 ระดับ จะผ่านกระดูกและเนื้อเยื่อในบริเวณใกล้เคียงกันทำให้

สามารถแยกส่วนของเนื้อเยื่อออกจากกระดูกได้โดยการคำนวณ และสามารถวัดปริมาณกระดูกออกมาได้เป็นหน่วยกรัมต่อตารางเซนติเมตร ดังนั้นเครื่องมือชนิดนี้จึงสามารถนำมาวัดกระดูกในส่วนที่มีเนื้อเยื่อหนา ๆ ได้ เช่น กระดูกสันหลัง และ กระดูกสะโพก (รูปที่ 4)<sup>(5)</sup>

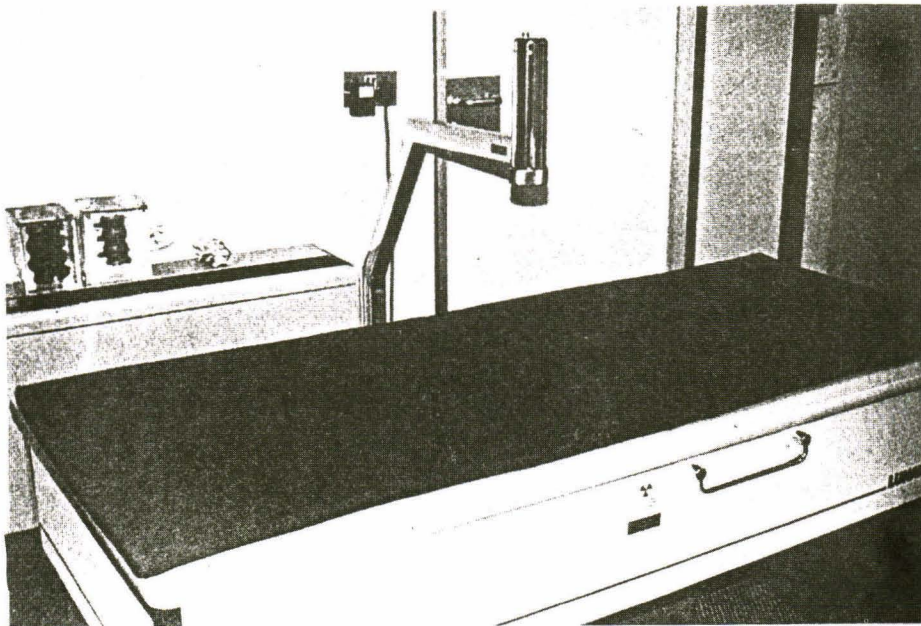


Figure 4. Dual photon absorptiometer (DPA).<sup>(5)</sup>

3.3.3 Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)<sup>(2,5,16,17)</sup> เป็นเครื่องมือในลักษณะเดียวกับ DPA ต่างกันที่แหล่งพลังงานใช้จากแหล่งกำเนิดเอกซเรย์ ซึ่งให้ปริมาณ Proton มากกว่า 125 I และ 153 G ดังนั้นจึงใช้เวลาในการตรวจที่สั้นกว่า ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับก็น้อยกว่า และมีความแม่นยำสูงกว่าสองวิธีแรกที่กล่าว (ตารางที่ 2)<sup>(16)</sup> (รูปที่ 5)<sup>(18)</sup>



Figure 5. Dual energy x-ray absorptiometer (DEXA).<sup>(18)</sup>

Table 2. Techniques for the measurement of bone mass.<sup>(16)</sup>

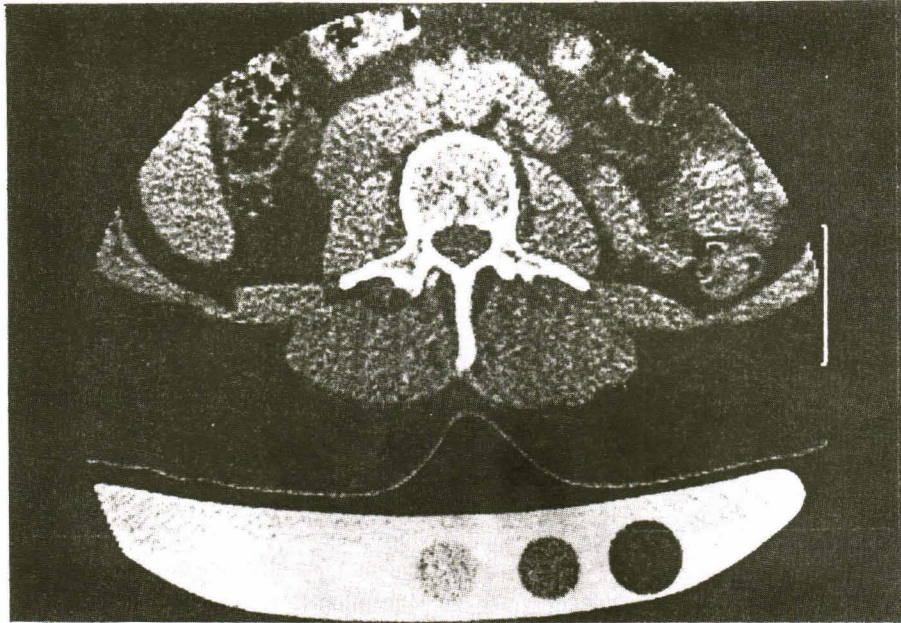
Technique	Site	Precision error (%)	Accuracy error (%)	Examination time (min)	Absorbed dose of radiation	Cost US \$
1. SPA	Proximal and distal radius, calcaneus	1-3	5	15	10-20	75
2. DPA	Spine, hip, total body	2-4	4-10	20-40	5	100-150
3. DEXA	Spine, hip, total body	0.5-2	3-5	3-7	1-3	75-150
4. QCT	Spine	2-5	5-20	10-15	100-1,000	100-200

Precision is the coefficient of variation (standard deviation divided by the mean) for repeated measurements over a short period of time in young, healthy persons.

Accuracy is coefficient of variation for measurements in a specimen whose mineral content has been determined by other means. (e.g. measurement of ashed weight)

3.3.4 Quantitative computed tomography (QCT)<sup>(2,5,16,17)</sup> เป็นเครื่องมือที่สามารถวัดความหนาแน่นของกระดูก Trabecular และ Cortical แยกออกจากกันได้ สามารถเลือกวัดความหนาแน่นเฉพาะบริเวณ (ดังในรูปที่ 6)<sup>(18)</sup> และสามารถวัดได้เป็น 3 มิติ จึงมีหน่วยเป็นกรัมต่อลูก

บาศก์ เซ็นติเมตร สามารถแยก Extraosseous calcium ออกได้ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดความผิดพลาดในการวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วยวิธีอื่น ๆ อย่างไรก็ตามข้อจำกัดคือเป็นเครื่องมือที่มีค่าใช้จ่ายสูง และผู้ป่วยจะได้รับรังสีในปริมาณที่สูงกว่าวิธีต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น



**Figure 6.** Cross-sectional quantitative computed tomography (QCT) image showing cross-sections of the phantom tubes beneath the patient's body and differentiation of cortical and trabecular bone. The densities of the solutions in the phantom tubes are closed to those for normal human bone. Using a computerized system, an accurate comparison can be made between the patient's trabecular bone density and the known densities of the solutions.<sup>(18)</sup>

### 3.4 เครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasound)<sup>(5)</sup>

เครื่องมือที่ใช้เรียกว่า Broadband ultrasonic attenuation (BUA) (รูปที่ 7)<sup>(5)</sup> โดยการผ่านคลื่นเสียงในระดับ 0.2-0.6MHz ไปยังกระดูก Calcaneus แล้ววัดปริมาณคลื่นเสียงที่ลดลงไป และคำนวณกลับหาความหนาแน่นของกระดูก ทำการวัดโดยให้ผู้ป่วยวางสันเท้าไว้บริเวณช่องตรงกลาง ซึ่งมีน้ำเป็นสื่อนำเสียงอยู่ระหว่าง Ultrasonic transducers ทั้งสองข้าง Transducer ข้างหนึ่งทำหน้าที่ส่งคลื่นเสียงอีกข้างหนึ่งจะทำหน้าที่เป็นตัวรับคลื่น ใช้เวลาใน

การตรวจเพียง 1-10 นาที ผู้ป่วยจะไม่ได้รับรังสีใด ๆ เป็นวิธีการที่ปลอดภัย ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด หลายรายงานการศึกษาพบว่า การวัดความหนาแน่นของกระดูก Calcaneus โดยวิธีนี้มีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกที่วัดโดยวิธี DEXA หรือ DPA<sup>(19,20)</sup> และบางรายก็พบว่าวิธีการนี้สามารถใช้ในการทำนายความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกได้เช่นเดียวกับวิธีอื่น<sup>(21)</sup> อย่างไรก็ตามคงจะต้องรอผลการศึกษาเพื่อยืนยันถึงประโยชน์ของเครื่องมือชนิดนี้ต่อไป



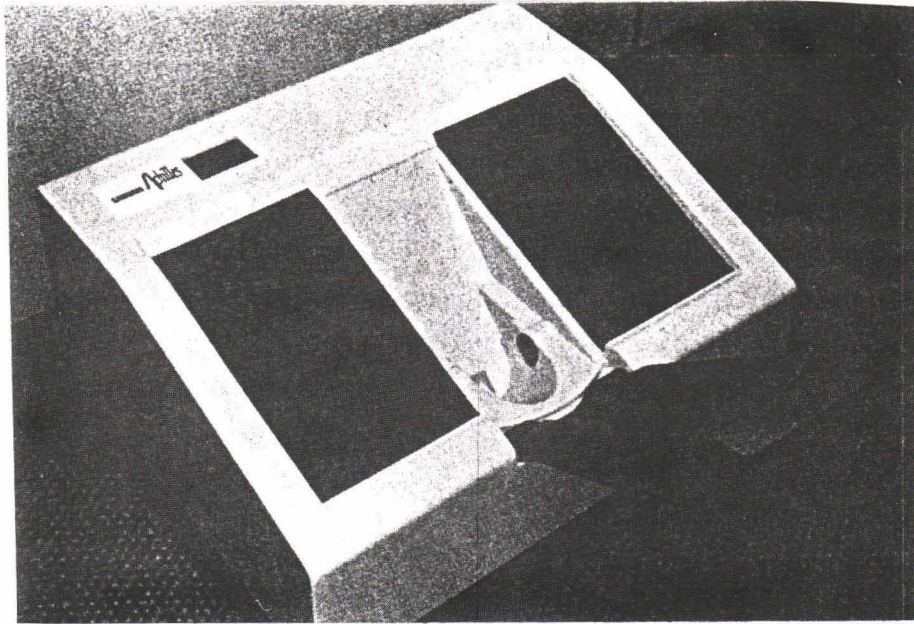


Figure 7. Broadband ultrasonic attenuation.<sup>(5)</sup>

จากที่กล่าวมาข้างต้นเมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการป้องกันการสูญเสียกระดูกก็ควรตั้งต้นเมื่อเริ่มเข้าสู่วัยหมดระดู (Menopause) ซึ่งเป็นเวลาที่มีการสูญเสียเนื้อกระดูกมากขึ้น จากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ดังนั้นจึงมีผู้แนะนำให้เริ่มตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกในระยะ Perimenopause คือระยะเวลาใกล้หมดระดู<sup>(14)</sup> Johnston และ Melton<sup>(15)</sup> ได้เสนอแนะวิธีป้องกันการสูญเสียเนื้อ

กระดูกด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน (Hormonal replacement therapy) โดยพิจารณาจากความหนาแน่นของกระดูกที่ตรวจวัดได้ โดยเสนอว่าถ้าตรวจความหนาแน่นของกระดูกต่ำกว่า 1 S.D. ก็ควรจะให้การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน แต่ถ้าตรวจพบความหนาแน่นของกระดูกอยู่ ระหว่าง  $\pm$  S.D. หรือมากกว่า 1 S.D. ก็ให้ตรวจวัดต่อไปเป็นระยะ ๆ ดังในตารางที่ 3<sup>(15)</sup>

Table 3. Suggested protocol for hormonal replacement therapy (HRT) determined by bone measurement.<sup>(15)</sup>

Bone mass (S.D. >/< young normal (30-35 years))	HRT
< 1 S.D.	Yes
> 1 S.D.	No (Repeat measurement in > 5 years)
+ 1 S.D. < Bone Mass < - 1 S.D.	No (Repeat measurement in 3-5 years)

กล่าวโดยสรุปการวัดความหนาแน่นของกระดูก เป็นปัจจัยที่สำคัญในการทำนายความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักในอนาคต นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีกระดูกหักเกิดขึ้นแล้ว ก็เป็นปัจจัยอีกประการหนึ่งที่เพิ่มความเสี่ยงที่จะมีกระดูกหักซ้ำได้อีกในอนาคต การวัดความหนาแน่นของกระดูกในบริเวณใดบริเวณหนึ่งสามารถที่จะใช้ทำนายความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักในบริเวณอื่น ๆ ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม ความหนาแน่นของกระดูกในบริเวณใดบริเวณหนึ่ง จะเป็น

ตัวทำนายความเสี่ยงของกระดูกหักในบริเวณนั้น ๆ ได้ดีที่สุด<sup>(1,14,15,22,23)</sup>

3.5 การตรวจหาสารทางชีวเคมีที่บ่งบอกถึงการหมุนเวียนของการสร้างและสลายกระดูก (Biochemical markers of bone turnover)

ในการสร้างเนื้อกระดูก (Bone formation) โดยเซลล์ Osteoblast จะได้สารซึ่งเป็นผลพวงจากกระบวนการทั้งสองดังรูปที่ 8<sup>(24)</sup>

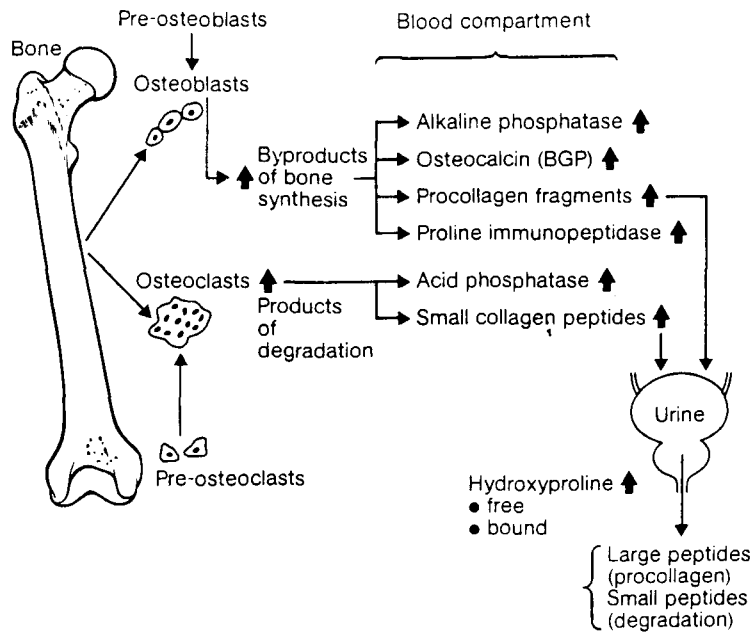


Figure 8. Biochemical markers of bone turnover.<sup>(24)</sup>

โดยพบว่าในกระบวนการเสริมสร้างกระดูก (Bone formation) จะได้สารที่เกิดขึ้น และสามารถตรวจพบได้ในกระแสเลือด ได้แก่ Alkaline phosphatase, Osteocalcin (Bone gla protein) และ Type I collagen propeptide

ส่วนกระบวนการสลายกระดูก (Bone resorption) จะได้สารเกิดขึ้นและสามารถตรวจพบได้ในปัสสาวะ ได้แก่ Calcium, Hydroxyproline และ Pyridinolin (Pyr) crosslinks (ดังตารางที่ 4)<sup>(25)</sup>

Table 4. Biochemical markers of bone formation and bone resorption.<sup>(25)</sup>

Bone formation	Bone resorption
Circulation levels of	Urinary excretion of
- Alkaline phosphatase*	- Hydroxyproline
- Osteocalcin (Bone gla protein)	- Pyridinoline (Pyr)* crosslinks
- Type I collagen propeptide	- Plasma tartrate resistant acid phosphatase

\* The most sensitive markers of bone turnover.

ในจำนวนสารต่าง ๆ ดังกล่าว Serum Osteocalcin, Bone alkaline phosphatase และ Urinary pyridinolin เป็นสารทางชีวเคมีที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงในวงจรการสร้างและสลายกระดูกมากที่สุด โดยเฉพาะในรายที่มีการเปลี่ยนแปลงในวงจรการสร้างหรือการทำลายเพียงเล็กน้อย ในส่วนของ Alkaline phosphatase สามารถสร้างได้ที่ตับเช่นกัน แต่ด้วยเทคโนโลยีที่พัฒนามากขึ้นในระยะเวลา 2 ปีที่ผ่านมาทางด้าน Immunoassay ทำให้สามารถแยก Alkaline phosphatase ของกระดูกได้จากตับ โดยใช้ Monoclonal antibodies<sup>(25,26)</sup> สำหรับ Osteocalcin มีความจำเพาะกับการสร้างเนื้อกระดูก โดยเฉพาะในรายที่มีการเพิ่มขึ้นของ Osteoblast activity<sup>(27,28)</sup> แต่ก็สามารถพบได้ใน Metabolic bone diseases อื่น ๆ<sup>(5,24)</sup> ในส่วนของ Hydroxyproline ซึ่งใช้กันมานาน พบว่าสามารถตรวจพบในปัสสาวะในรายที่รับประทานเนื้อวัว เนื้อปลา หรือมีภาวะการติดเชื้อเฉียบพลัน หรือมีการสร้างและสลายเนื้อเยื่อ Collagen บริเวณผิวหนังและกระดูกอ่อน<sup>(5,29)</sup> จึงไม่ค่อยจำเพาะกับการเปลี่ยนแปลงของกระดูกเท่าที่ควร สำหรับ Pyridinoline มีความจำเพาะกับ Mature type I bone collagen<sup>(5)</sup>

ในสตรีวัยหมดระดู พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของสารทางชีวเคมีเหล่านี้เป็นอย่างมาก ซึ่งบ่งบอกถึงการเพิ่มขึ้นของวงจรการสร้างและสลายกระดูก (Bone turnover) ถึงร้อยละ 50-100 แต่เมื่อได้รับฮอร์โมนทดแทนก็จะทำให้สารทางชีวเคมีเหล่านี้ลดลงสู่ระดับปกติ<sup>(25)</sup> การเปลี่ยนแปลงในระดับของสารทางชีวเคมีเหล่านี้มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการสูญเสียเนื้อกระดูกในสตรีวัยหมดระดู ดังนั้นการวัดความหนาแน่นของกระดูก โดยใช้เครื่อง Bone densitometer ร่วมกับการตรวจวัดสารทางชีวเคมีเหล่านี้จะช่วยให้การทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยแต่ละรายได้แม่นยำ และถูกต้องยิ่ง ๆ ขึ้น<sup>(25)</sup> ข้อดีอีก

ประการหนึ่งของการตรวจวัดสารทางชีวเคมีเหล่านี้ คือสามารถใช้ประเมินผลของการรักษาได้ในระยะเวลาสั้นๆ ซึ่งเป็นดัชนีที่ช่วยบ่งบอกถึงผลการเปลี่ยนแปลงของเนื้อกระดูกในระยะยาว เนื่องจากเปลี่ยนแปลงในความหนาแน่นของกระดูกซึ่งตรวจวัดโดยเครื่อง Bone densitometer โดยทั่ว ๆ ไป มีการเปลี่ยนแปลงที่ค่อนข้างช้า คือประมาณร้อยละ 0.5-1 ต่อปี<sup>(5,25)</sup>

กล่าวโดยสรุปในปัจจุบันการตรวจวัดสารทางชีวเคมีดังกล่าวได้ถูกนำมาใช้ทางคลินิกในกรณีต่อไปนี้คือ<sup>(2,24,25,30)</sup>

1. ในด้านการวินิจฉัย

1.1 ประเมินการเปลี่ยนแปลงของวงจรการสร้างและสลายกระดูก (Bone turnover) ในสตรีทั้งก่อนและหลังวัยหมดระดู

1.2 ประเมินผลการรักษาเพื่อพิจารณาเปลี่ยนแปลงหรือตัดสินใจการรักษาต่อไป

1.3 ประเมินอัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกว่าอยู่ในกลุ่มที่สูญเสียเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็ว (Fast loser) หรือไม่

2. ในด้านการรักษา : เพื่อเลือกชนิดของการรักษา

เช่น ในรายที่มีการสูญเสียกระดูกอย่างรวดเร็ว (Fast loser) จะได้ประโยชน์จากการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูก (Antiresorptive agent)

3. เพื่อการตรวจติดตาม : ใช้ติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของวงจรกระดูกในระยะยาวในสตรีวัยหมดระดู ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการป้องกันและรักษาโรคกระดูก

3.6 ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกต่อการเกิดโรค

กระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า มีปัจจัยทางคลินิกหลายประการที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกบาง ดังในตารางที่ 5<sup>(2)</sup>

Table 5. Risk factors for primary osteoporosis.<sup>(2)</sup>

- Smoking	- Nulliparity
- Inactivity	- White/Asiatic ethnicity
- Delayed puberty	- Family history
- Low body weight	- Small body frame
- Excessive alcohol intake	- Low calcium intake
- Immobilization	(milk intolerance)
- Weightlessness	- Caffeine intake

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้จะสามารถทำนายโอกาสของการเกิดกระดูกหักในกลุ่มประชากรโดยรวม แต่ไม่สามารถนำมาใช้ทำนายความเสี่ยงดังกล่าวในผู้ป่วยแต่ละราย<sup>(31)</sup> ในกรณีหลังนี้จึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจความหนาแน่นของกระดูกมาช่วยในการทำนายความเสี่ยง ซึ่งได้ผลถูกต้องและแม่นยำกว่า กล่าวโดยรวมแล้ว การที่จะสืบค้นหาผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกบาง และเกิดกระดูกหักได้ในอนาคตควรอาศัยการพิจารณาร่วมกันระหว่างปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก, การตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก และการตรวจหาสารทางชีวเคมีที่บ่งบอกถึงภาวะหมุนเวียนของกระดูกเพื่อให้ได้การประเมินผลที่แม่นยำและถูกต้องที่สุด

### วิจารณ์และสรุป

โรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู (Postmenopausal osteoporosis) เป็นโรคที่มักจะปรากฏอาการต่อเมื่อมีกระดูกหักเกิดขึ้นแล้ว<sup>(12,13)</sup> การวินิจฉัยโรคกระดูกบางก่อนกระดูกหัก นอกจากจะอาศัยปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก และการตรวจหาสารชีวเคมีในเลือดเป็นตัวประกอบแล้ว การวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง Bone densitometer เป็นเครื่องมือตรวจวินิจฉัยโรคกระดูกบาง และทำนายโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่แม่นยำที่สุด<sup>(14)</sup> อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาถึงการป้องกันกระดูกหักจากโรคกระดูกบาง ก็พบว่าช่วงเวลาที่เหมาะสมควรให้การป้องกันรักษาที่ดีที่สุด คือ ระยะเวลาก่อนหรือเริ่มมีการสูญเสียเนื้อกระดูก จากเหตุผลดังกล่าวเมื่อกลับมาพิจารณาถึงแนวทางการตรวจค้นหาสตรีที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกบาง การใช้ Bone densitometer น่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุด แต่เมื่อพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายที่มากมายมหาศาลจากการใช้เครื่องมือดังกล่าวเพื่อตรวจค้นในสตรีวัยหมดระดูทุก ๆ รายคงเป็นปัญหาทางด้านเศรษฐกิจสาธารณสุขสำหรับประเทศกำลังพัฒนาอย่างบ้านเรา จึงมีคำถามว่า “จำเป็นหรือไม่ที่จะต้องตรวจค้นทุกราย” และถ้าจำเป็นในสถานการณ์เช่นนี้น่าจะได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีที่เหมาะสม ประหยัด สะดวกง่ายตาย และไม่ก่อให้เกิดอันตราย ที่มีความแม่นยำและถูกต้องพอควร เพื่อนำมาใช้ให้เหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจในบ้านเราการใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกเป็นตัวชี้้นำการตรวจค้นน่าจะจะเป็นอีกมาตรการหนึ่งซึ่งช่วยลดค่าใช้จ่ายในการตรวจค้นด้วย Bone densitometer อย่างไรก็ดีคงต้องมีการศึกษาถึงความถูกต้องเหมาะสมต่อไปในอนาคต

### อ้างอิง

1. Consensus development conference : Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis, Hong Kong, 2 April 1993.
2. Kaltenborn KC. Perspectives on osteoporosis. Clin Obstet Gynecol 1992 Dec; 35(4) : 901-2
3. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In : Favus MJ,ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. California : William Byrd Press, 1990 : 3-7
4. Anderson DC. The biology of bone. In : Drife JO, Studd JWW, eds. HRT and Osteoporosis. London: Springer-Verlag, 1990 : 11-22
5. Stevenson JC, Marsh MS. An Atlas of Osteoporosis, Carnforth. The Parthenon Publishing Group, 1992 : 1-36
6. Teitelbaum SL. Skeletal growth and development. In : Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. California. William Byred Press, 1990 : 7-11
7. Canalis E. Regulation of bone remodeling. In : Favus MJ, ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. California: William Byrd Press, 1990 : 23-6
8. Lindsay R. Hormonal replacement therapy for prevention of osteoporosis. Data presented at the 4<sup>th</sup> International Symposium on Osteoporosis. Hong Kong, 27 March- 2 April 1993, Abstract No. 16
9. Riggs BL, Spelsberg TC. Estrogen and bone. In : Osteoporosis. Today and in the Future. Data presented at the 4<sup>th</sup> International Symposium on Osteoporosis. Hong Kong, March 27-31, Abstract P. 9
10. Duursma SA, Raymakers JA, Boereboom FTJ, Scheven BAA. Estrogen and bone metabolism. Obstet Gynecol Surv. 1991; 47(1) : 38-44
11. Ravnkar VA. Hormonal management of osteoporosis. Clin Obstet Gynecol 1992 Dec; 35(4) : 913-22
12. Peck WA. Osteoporosis. NIH Consensus Development Conference Statement JAMA 1984 Aug 10; 252(6) : 799-802.
13. Osteoporosis-the silent epidemic in women. Mayo Clin Health Letter 1984 Aug. 1-6
14. Wasnich RD. Bone mass measurement II : Prediction of risk. Consensus Development Conference Program, Hong Kong. 1 April 1993. Abstract. P.4

15. Johnston Jr CC, Melton LJ. Bone density measurement and the management of osteoporosis. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. California : William Byrd Press, 1990 : 93-100
16. Johnston CC Jr, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991 Apr; 324(16) : 1105-9
17. Lang P, Steiger P, Faulkner K, Gluer C, Genant HK. Osteoporosis: Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Am* 1991 Jan; 29(1) : 49-76
18. Einhorn TA, Azria M, Goldstein SA. Bone Fragility : The Biomechanics of Normal and Pathologic Bone. Switzerland: Sandoz Pharma, 1992 : 36-8
19. Argen M, Karellas A, Leahey D, Marks S, Baran D. Ultrasound attenuation of the calcaneus : a sensitive and specific discriminator of osteopenia in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1991; 48 : 240-4
20. McCloskey EV, Murray SA, Miller C, Charlesworth D, Tindale W, O'Doherty DP, Bickerstaff DR, Hamdy NA, Kanis JA. Broadband ultrasound attenuation in the os calcis : relationship to bone mineral at other skeletal sites. *Clin Sci* 1990 Feb; 78(2) : 227-33
21. Wasnich RD, Ross PD, Hellbrun LK, Vogel JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Dec; 153(7) : 745-51
22. Stevenson JC, Bank LM, Spinks TJ, et al. Regional and total skeletal measurements in the early postmenopause. *J Clin Invest* 1987; 80 : 258-62
23. Grubb SA, Jacobson PC, Aubrey BJ, McCartney WH, Vincent ML, Talmage RV. Bone density in osteoporotic women : a modified distal radius density measurement procedure to develop an "at risk" value for use in screening women. *J Orthop Res* 1984; 2 : 328-32
24. Azria M. *The Calcitonins : Physiology and Pharmacology*. Basel: Karger, 1989 : 59
25. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover I : Theoretical considerations. Consensus Development Conference Program. Hong Kong, 1 April 1993. Abstract P. 5
26. Christiansen C, Juel Riis B. Risk assessment using biochemical analysis. In : Smith R, ed. *Osteoporosis*. London: Royal College of Physicians. 1990 : 158-61
27. Christiansen C. Prophylactic treatment for aged-related bone loss in women. In: Christiansen C, Amand CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs RL, eds. *Osteoporosis*. Aalborg: Stiftsbogtrykkeri; 1984 : 587-93
28. Brown JP, Delmas PD, Malval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ. Serum bone gla protein : a specific marker for bone formation postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984; i : 1091-3
29. Reeve J. The use of biochemical and isotopic studies in the investigation of bone disorders. In : Stevenson JC, ed. *New Techniques in Metabolic Bone Disease*. London: Wright : 1990 : 92-109
30. Riis BJ. Biochemical markers of bone turnover II : Clinical use. Consensus Development Conference Program. Hong Kong, 1 April 1993. Abstract P. 6
31. Wasnich RD, Ross PD, Vogel JM, Maclean CJ. The relative strength of osteoporosis risk factors in a postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1987; 2(Suppl 1) : 343