

บทฟื้นฟูวิชาการ

โรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู : ข้อความรู้ปัจจุบันในการ ป้องกันและรักษาด้วยแนวทาง และยานอกเหนือจากการให้ ฮอร์โมนทดแทน

นิมิต เดชไกรชนะ*

กอบจิตต์ ลิมปพยอม* อรรณพ ใจสำราญ*

Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U. Postmenopausal osteoporosis : current information concerning prevention and treatment by options other than hormonal replacement therapy. Chula Med J 1993 Oct; 37(10) : 645-655

With regard to the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, bone mass is determined not only by bone loss at menopause but also peak bone mass during the third and fourth decades of life. Hence, a woman entering the climacteric period with high peak bone mass will reach the fracture threshold at a much slower rate than a woman starting with low peak bone mass. Therefore, an appropriate lifestyle, i.e. an adequate calcium intake, the following of a good exercise program, etc., is a way to gain high peak bone mass before bone loss begins. At present, many studies and research projects are being conducted on anti-resorptive agents such as calcitonin and bisphosphonates, formation-stimulating agents such as fluoride, low-dose-discontinuous parathyroid hormone, growth factors, anabolic steroids and many newly developed pharmaceutical agents such as ipriflavone, tibolone and vitamin D metabolites. These studies should be followed for any valuable information they may provide in the future.

Key words : Peak bone mass, Antiresorptive agents, Formation-stimulating agents.

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

Received for publication. July 13, 1993.

สาเหตุของกระดูกหักในสตรีวัยหมดระดู ถ้าพิจารณาโดยหลักกว้าง ๆ แล้วจะพบว่าเกิดจาก 2 สาเหตุใหญ่ ๆ คือการได้รับบาดเจ็บ (Trauma) และกระดูกที่บางลงอย่างมากจนสามารถหักได้แม้จะได้รับบาดเจ็บเพียงเล็กน้อย⁽¹⁻⁴⁾ การได้รับบาดเจ็บในสตรีวัยหมดระดูมักมีสาเหตุจากการทรงตัวได้ไม่ดีในคนสูงอายุ อย่างไรก็ตามจากเนื้อกระดูกที่บางลงอย่างมาก จึงทำให้เปราะบาง และแตกหักได้โดยง่ายแม้จะมีการบาดเจ็บเพียงเล็กน้อย ซึ่งต่างจากในวัยหนุ่มสาว ถึงแม้จะมีการหกล้ม แต่ด้วยเนื้อกระดูกที่มีความหนาแน่นเป็นปกติก็สามารถต้านทานต่อแรงกระแทกได้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าความหนาแน่นของเนื้อกระดูกเป็นปัจจัยสำคัญอย่างยิ่ง และเมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่เป็นตัวกำหนดความหนาแน่นของเนื้อกระดูก ก็มาจากองค์ประกอบ 2 ประการคือ (ดังรูปที่ 1)⁽¹⁻⁴⁾ Peak bone mass ซึ่งหมายถึงปริมาณเนื้อกระดูกที่เพิ่มขึ้นสูงสุด ก่อนที่จะเริ่มสูญเสียไป⁽⁵⁾ และการสูญเสียกระดูกในวัยหมดระดู ซึ่งในประการหลังนี้มีปัจจัยในเรื่องของฮอร์โมนเป็นตัวกำหนด ในส่วนของ Peak bone mass นั้นมีปัจจัยที่เป็นตัวกำหนดอยู่ 2 ประการคือ⁽¹⁻⁵⁾ พันธุกรรม (Genetic factors) และสิ่งแวดล้อมอันได้แก่ อาหารการกิน เช่น การได้รับแคลเซียม และการออกกำลังกาย จากการศึกษาถึงผลของพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม พันธุกรรมเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญถึงร้อยละ 70-80 ในการกำหนด ปริมาณสูงสุดของเนื้อกระดูกที่จะมีได้ในคนคนหนึ่ง ในขณะที่ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม มีอิทธิพลต่อการ

กำหนดดังกล่าวเพียงร้อยละ 20-30^(1,3-5) อย่างไรก็ตาม ปริมาณเนื้อกระดูกที่เพิ่มขึ้น 1 S.D. จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักถึงร้อยละ 150-200 ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงระดับ Peak bone mass ในประชากรกลุ่มหนึ่ง กลุ่มใดเพียงเล็กน้อย จะช่วยลดอุบัติการณ์เกิดกระดูกหักในประชากรกลุ่มนั้นได้อย่างมากมาย⁽⁵⁾ เมื่อพิจารณาถึงช่วงอายุของ Peak bone mass พบว่ากระดูก Cortical จะมี Peak bone mass เมื่ออายุ 40 ปี ในขณะที่กระดูก Trabecular จะมี Peak bone mass เมื่ออายุ 35 ปี⁽⁶⁾ และถ้าพิจารณาจากกราฟในรูปที่ 2⁽¹⁾ จะเห็นได้ว่าผู้ที่มี Peak bone mass ในระดับสูงก่อนเข้าสู่วัยหมดระดู ถึงแม้จะมีการสูญเสียเนื้อกระดูกหลังวัยหมดระดูในอัตราที่สูง แต่ก็ยังอยู่ในระดับเหนือ Fracture threshold เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี Peak bone mass ต่ำอยู่ก่อน ถึงแม้จะสูญเสียปริมาณกระดูกในอัตราที่ช้ากว่า แต่ก็เข้าสู่ระดับ Fracture threshold ได้เร็วกว่า จากข้อมูลดังกล่าวถ้าจะพิจารณาถึงการป้องกันการหักของกระดูกเมื่อถึงวัยหมดระดูแล้ว การเพิ่มปริมาณกระดูกให้ได้ Peak bone mass ในระดับสูงก่อนเข้าสู่วัยหมดระดู จึงเป็นวิธีการป้องกันที่ดี วิธีการที่จะให้ได้ Peak bone mass จึงต้องเริ่มตั้งแต่ในวัยหนุ่มสาว โดยปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำเนินชีวิตที่เหมาะสม ได้แก่ มีการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหารที่มีคุณประโยชน์มีปริมาณแคลเซียมที่พอเพียงเหล่านี้เป็นต้น ซึ่งต่อไปจะได้กล่าวถึงแนวทางในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกบาง

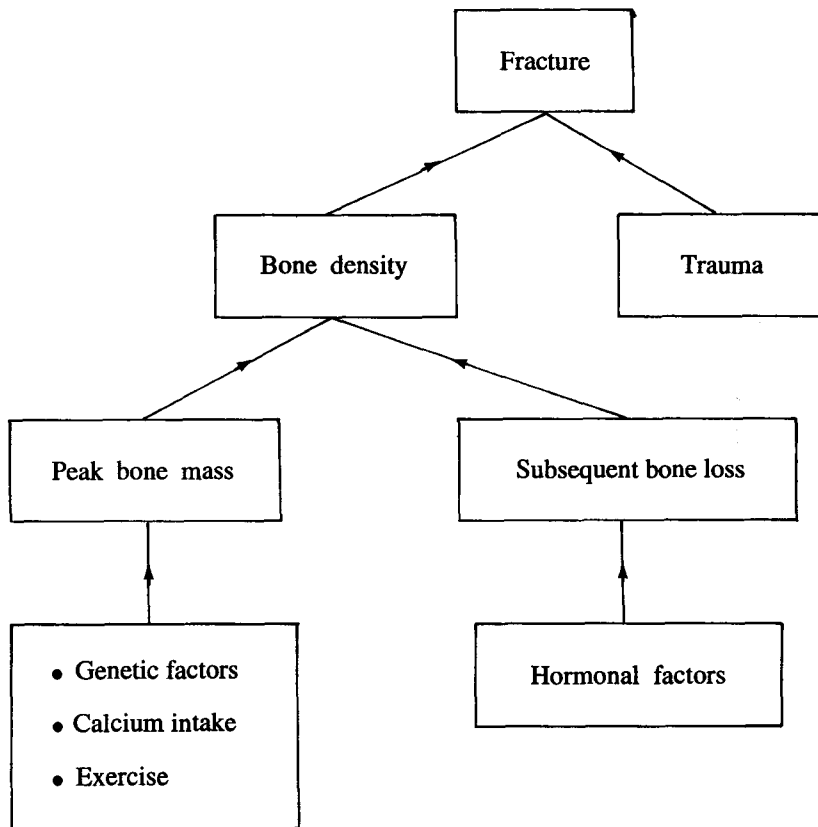


Figure 1. Pathophysiology of postmenopausal osteoporotic fracture.⁽¹⁻⁴⁾

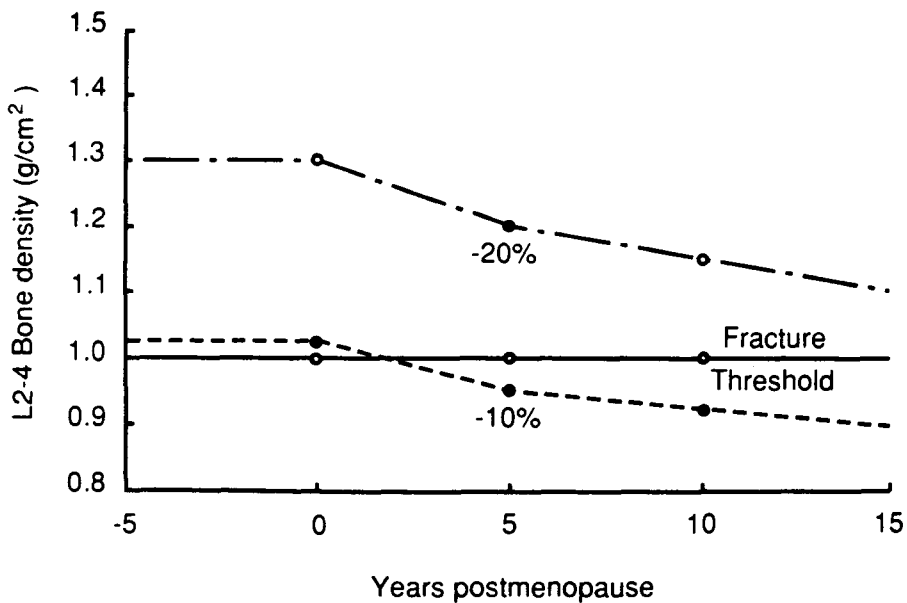


Figure 2. Effect of peak bone mass. The upper line represent bone density in a woman with a high peak bone mass who loses 20% of her bone density after menopause. The lower line represents bone density in a woman with low peak bone mass who loses only 10% of her bone density postmenopausally, yet become osteoporotic.⁽²⁾

1. การป้องกันและรักษาโรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู

1.1 แคลเซียมกับการป้องกันและรักษาโรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู

ในผู้สูงอายุ การดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้จะลดลงอย่างมาก โดยพบว่าในคนอายุ 60 ปี จะมีความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ได้เพียงหนึ่งในสามของเมื่ออายุ 40 ปี นอกจากนี้ความสามารถของร่างกายในการตอบสนองต่อการขาดแคลเซียมก็ลดลง เช่น การตอบสนองของลำไส้ในการดูดซึมแคลเซียมจากการกระตุ้นของวิตามินดีลดลง เป็นต้น⁽⁷⁾ และในสตรีวัยหมดระดู เมื่อรังไข่หยุดสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนก็มีส่วนทำให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมได้ลดลง และได้ก็เก็บรักษาแคลเซียมได้น้อยลงเช่นกัน จึงทำให้ร่างกายต้องการแคลเซียมมากขึ้น⁽⁸⁾

จนถึงปัจจุบันพบว่าไม่ว่าจะเป็นการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบ Cross-sectional หรือการศึกษาแบบ Longitudinal หรือแบบ Prospective controlled trials ก็ตาม⁽⁹⁻¹³⁾ ที่พยายามจะพิสูจน์ว่า การได้รับแคลเซียมเพิ่มเติม จะช่วยป้องกันการสูญเสียกระดูกในวัยหมดระดูหรือแม้แต่เพิ่มปริมาณเนื้อกระดูกได้หรือไม่ ผลการศึกษาที่ได้ออกมาให้ผลที่แตกต่างกันไป บางรายงานไม่พบว่าการได้รับแคลเซียมมี

ประโยชน์ ในขณะที่รายงานส่วนใหญ่พบว่าได้ประโยชน์จากการศึกษาของ Dawson-Hughes⁽¹³⁾ และการศึกษาชนิด Randomised control trials ในระยะหลังนี้ได้ผลออกมาว่าการได้รับแคลเซียมในระยะ 5 ปีแรกของวัยหมดระดูนั้น มีผลน้อยมากในการป้องกันการสูญเสียกระดูก แต่การให้แคลเซียมในปริมาณมากในระยะต่อมา จะช่วยป้องกันการสูญเสียกระดูกได้อย่างชัดเจน^(10,12) อย่างไรก็ตาม Heaney⁽¹²⁾ ได้รวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับผลของการได้รับแคลเซียมในการป้องกันการสูญเสียกระดูกจำนวน 42 การศึกษา และจำแนกกลุ่มการศึกษาดังกล่าว ดังตารางที่⁽¹²⁾ โดยอาศัยเกณฑ์ 2 ประการคือ ไม่รวมการศึกษาที่ได้นำสตรีที่เพิ่งหมดระดูภายใน 5 ปีเข้าในกลุ่มศึกษา และไม่รวมการศึกษาที่ไม่ได้กำหนดปริมาณแคลเซียมที่ได้รับอย่างแน่ชัด ซึ่งปรากฏว่ามีเพียง 11 การศึกษาที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าว และได้ข้อสรุปว่า การได้รับแคลเซียมเพิ่มเติมมีประโยชน์ในการลดการสูญเสียเนื้อกระดูก

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า การได้รับแคลเซียม มีประโยชน์ในการลดการสูญเสียกระดูกในสตรีวัยหมดระดู อย่างไรก็ตามการได้รับแคลเซียมไม่สามารถทดแทนการสูญเสียกระดูกในรายที่ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะ 5 ปีแรกหลังหมดระดู ดังนั้น การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนยังถือเป็นการรักษาที่ใช้เป็นหลักอยู่

Table 1. The following table show that 26 of 42 recent studies relating calcium intake to bone loss show a bone-sparing effect of high calcium intake. However when these studies are sorted on two criterias (exclusion of the immediated postmenopause and investigator control of calcium intake), the proportion of positive studies rises with the rigor of the design.⁽¹²⁾

		Control of Calcium intake		
		No	Yes	
Exclusion of first five years postmenopause	No	0/8	4/7	4/15
	Yes	11/16	11/11	22/27
		11/24	15/18	26/42

N.B. For each entry the numerator is the number of studies showing a calcium benefit, and the denominator is the total number of studies in that category.

สำหรับขนาดของแคลเซียมที่แนะนำให้ในช่่วงอายุต่าง ๆ กันไปปรากฏดังในตารางที่ 2⁽¹⁴⁾

Table 2. Recommended calcium intakes for white women.⁽¹⁴⁾

Age-group	mg/day
Adolescents	1,200
Adults	1,000
Postmenopausal women	1,500

1.2 การออกกำลังกายและการป้องกันและรักษาโรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู

Krolner และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในปริมาณเนื้อกระดูกสันหลังส่วน Lumbar ในสตรีวัยหมดระดู 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่เคยมีกระดูกข้อมือหักมาแล้ว และได้จัดให้เข้าโปรแกรมการออกกำลังกายจำนวน 16 ราย อีกกลุ่มเป็นกลุ่มควบคุม ซึ่งไม่ได้ให้เข้าโปรแกรมจำนวน 15 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ออกกำลังกายมีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อกระดูกในทางที่เพิ่มขึ้นในขณะที่กลุ่มควบคุมมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ลดลง (ดังรูปที่ 3)⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับคุณค่าของการออกกำลังกาย ในการป้องกันโรคกระดูกบางยังเป็นเรื่องที่โต้แย้ง และไม่สามารถหาข้อสรุปได้ชัดเจน⁽¹⁶⁾ ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องการออกกำลังกายเป็นเรื่องที่ควบคุมได้ยาก และไม่สามารถเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาค้นคว้าได้ชัดเจน เนื่องจากโปรแกรมการออกกำลังกายที่

แตกต่างกันไปแม้กระทั่งก็ตามการศึกษาวิจัยโดยการเฝ้าสังเกตติดตาม ปรากฏข้อเท็จจริงดังนี้⁽¹⁶⁾ ในรายที่ไม่มี การออกกำลังกายหรือมีการดำเนินชีวิตที่ไม่ต้องแบกน้ำหนักเลย จะมีการสูญเสียเนื้อกระดูกในส่วน Appendicular และส่วน Axial และจากการศึกษาชนิด Crosssectional พบว่าในผู้ที่มีบุคลิกภาพกระฉับกระเฉง คล่องแคล่ว ว่องไว ขยับเขยื้อน จะ มีปริมาณเนื้อกระดูกมากกว่าผู้ที่มีลักษณะเฉื่อยชา และจากการศึกษาชนิด Longitudinal พบว่าผู้ที่เฉื่อยชาก็สามารถเพิ่มปริมาณเนื้อกระดูกได้ถ้าปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้กระฉับกระเฉง และขยับเขยื้อนมากขึ้น นอกจากนี้จากการศึกษาต่างๆ ได้ข้อสังเกตว่าในรายที่เจ็บป่วยและต้องนอนพักรักษาตัวเป็นเวลานาน โดยไม่ได้มีการลุกขึ้น หรือเคลื่อนไหวร่างกาย จะมีการสูญเสียกระดูกในปริมาณที่สูง⁽¹⁶⁾ โดยมีรายงานการสูญเสียแคลเซียมจากร่างกายถึง 200-300 มก. ต่อวัน ในรายที่ต้องนอนนิ่งอยู่บนเตียง⁽¹⁷⁾

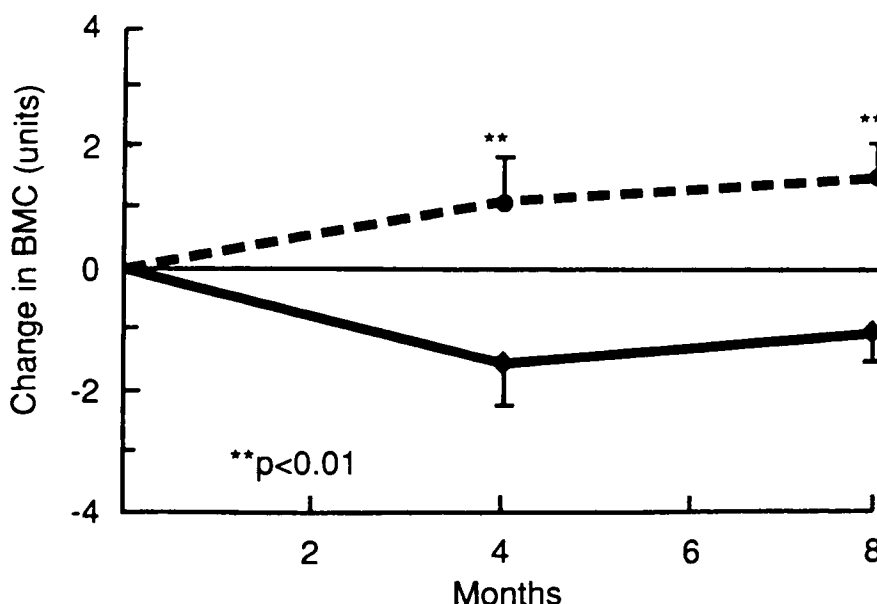


Figure 3. Bone mineral content (BMC) of lumbar spine in exercisers (dash line) vs controls (solid line).⁽¹⁵⁾

สำหรับการออกกำลังกายในสตรีวัยหมดระดูจะสามารถลดการสูญเสียเนื้อกระดูกหรือไม่ยังเป็นสิ่งที่ต้องหาข้อสรุปและศึกษาต่อไปแต่อย่างน้อยประโยชน์ที่ได้ก็คือ⁽¹⁴⁾ การออกกำลังกายที่เหมาะสมจะช่วยเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ช่วยให้สามารถเคลื่อนไหวได้คล่องแคล่วมากขึ้น การทรงตัวดีขึ้น จึงทำให้มีโอกาสหกล้มน้อยลง ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของกระดูกหักในผู้สูงอายุ และอย่างน้อยก็ไม่ทำให้มีการสูญเสียแคลเซียมไปมากดังเช่นผู้ที่เจ็บป่วยและต้องนอนนิ่งอยู่บนเตียง

อย่างไรก็ตามเป็นที่ยอมรับกันว่าการออกกำลังกายไม่สามารถทดแทนการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดูได้ แต่ถ้าขาดการออกกำลังกายด้วยแล้ว จะมีการสูญเสียเนื้อกระดูกได้มากขึ้น⁽¹⁶⁾

ในปัจจุบัน จึงมีผู้แนะนำให้ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอโดยเลือกประเภทของการออกกำลังกายที่เหมาะสมกับวัย โดยเฉพาะการออกกำลังกายที่มีการแบกรับน้ำหนัก (Weight bearing exercise) โดยปฏิบัติสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ครั้งละประมาณ 30 นาที ก็จะได้ผลดีต่อทั้งกระดูกระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการบาดเจ็บจากการออกกำลังกาย^(17,18)

1.3 การป้องกันและรักษาโรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดูโดยการใช้จ่าย

ในปัจจุบันนี้ ยาที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกบางแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อต้านการสลายเนื้อกระดูก (Inhibitors of bone resorption) และ ยากระตุ้น การเสริมสร้างเนื้อกระดูก (Stimulators of bone formation)⁽¹⁹⁾ (ดังในตารางที่ 3)

Table 3. Classification of antiosteoporotic agents.⁽¹⁹⁾

Inhibitors of bone resorption	Stimulators of bone formation
- Estrogen	- Fluoride
- Calcitonin	- Parathyroid hormone (PTH)
- Bisphosphonate	- Growth factors
- Calcium	- Anabolic steroids

ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาในแต่ละกลุ่ม ที่ไม่ใช่ฮอร์โมนทดแทนในแง่ของเหตุผลและหลักการที่นำมาใช้ ผลดีและอาการข้างเคียง รวมทั้งผลการวิจัย และข้อสรุปที่ทราบในปัจจุบัน สำหรับการใช้อนุฮอร์โมนทดแทน (Hormonal replacement therapy) จะได้กล่าวถึงในฉบับต่อไป

1.3.1 Calcitonin

ก. ชีวภาพและกลไกการออกฤทธิ์

Calcitonin เป็น Polypeptide hormone ซึ่งประกอบด้วย Amino acid 32 ตัวสร้างจาก Parafollicular C cells ในต่อมไทรอยด์⁽²⁰⁾ Calcitonin จะเป็นตัวรักษาสมดุลของแคลเซียมในกระแสเลือด (Calcium homeostasis) โดยทำหน้าที่ลดระดับของแคลเซียมในกระแสเลือดที่มากเกินไปให้สู่ระดับปกติด้วยการยับยั้งการสลายแคลเซียมออกจากกระดูกและลดการดูดซึมของแคลเซียมกลับจากไต⁽²¹⁾ ใน

ส่วนของการป้องกันการสูญเสียกระดูก Calcitonin ออกฤทธิ์ยับยั้งการย่อยสลาย Bone matrix ของ Osteoclast, โดยเชื่อว่ามีกลไก 2 ประการ^(20,22) ประการแรกออกฤทธิ์โดยตรงกับเซลล์ Osteoclast ทั้งนี้จากการค้นคว้าวิจัยพบ Calcitonin receptor ในเซลล์ Osteoclast และเมื่อใส่ Calcitonin ไว้ร่วมกับเซลล์ Osteoclast จะพบว่าทำให้เซลล์ที่ยาวนและหยุดทำหน้าที่ไปในเวลาอันรวดเร็ว ประการที่สองพบว่า Calcitonin จะจับกับ receptor บนเซลล์ Precursor ของ Osteoclast และป้องกันไม่ให้มีการ differentiation รวมตัวกันเป็น Osteoclast ต่อไป นอกจากนี้มีบางรายงานการศึกษาพบว่า In vitro Calcitonin มีผลต่อเซลล์ Osteoblast ในทางที่จะกระตุ้นให้มีการสร้างเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้น⁽²²⁾ นอกจากผลในการป้องกันการสูญเสียกระดูกแล้ว Calcitonin ยังมีผลในด้านการระงับอาการเจ็บปวดจากโรคกระดูกบางและกระดูกหักเชื่อว่ามีกลไกการออกฤทธิ์โดยกระตุ้นให้มีการหลั่ง

Beta endorphine, ยับยั้งการหลั่ง Prostaglandin E₂ และลด Calcium flux เข้าสู่เซลล์ อย่างไรก็ตามบางท่านเชื่อว่าน่าจะเป็นผลมากจากการที่ Calcitonin จับกับ Receptor บนเซลล์ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งเป็นตัวส่งผ่านความรู้สึกเจ็บปวดมากกว่า⁽²⁰⁾

ข. รูปแบบและวิธีการ

Calcitonin สกัดมาจากสุกร, คนและปลา ในส่วนที่สกัดมาจากปลา ได้แก่ ปลาไหล (Eel) และ ปลา Salmon นั้นพบว่ามีความ Potency มากกว่าที่สกัดได้จากคนถึง 25-50 เท่า⁽²⁰⁾ ดังนั้นในปัจจุบันจึงนิยมใช้ Salmon Calcitonin (sCT) กันเป็นส่วนใหญ่

ในส่วนของ การบริหารยาสามารถให้ได้โดยการฉีดเข้าเส้นโลหิตดำ, การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือใช้ในรูปแบบของสเปรย์พ่นทางจมูก^(20,21) ซึ่งในรูปแบบหลังนี้เป็นวิธีการที่สะดวกเมื่อต้องใช้เป็นระยะเวลาสั้น โดยพบว่าถ้าให้ Salmon calcitonin ในรูปของยาพ่นจมูกในขนาด 50 IU (International unit) ต่อวัน จะสามารถป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูก Trabecular ได้แต่ถ้าให้ในขนาด 200 IU ต่อวัน จะสามารถเพิ่มปริมาณเนื้อกระดูก Trabecular ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักในสตรีวัยหมดระดูที่มีโรคกระดูกบางแล้วได้ถึงสองในสาม เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา^(20,23-25) อย่างไรก็ตามในการให้ Calcitonin ควรจะให้แคลเซียมร่วมด้วย เนื่องจาก Calcitonin จะทำให้แคลเซียมในกระแสเลือดต่ำลง และกระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมน Parathyroid ซึ่งจะสลายกระดูกและกลับทำให้มีการสูญเสียกระดูกมากขึ้น⁽²⁰⁾ สำหรับผลของ Salmon calcitonin ต่อกระดูก Cortical ยังไม่ทราบผลแน่ชัด แต่จากข้อมูลเบื้องต้นพบว่า ถ้าให้ขนาดที่ต่ำกว่า 200 IU ต่อวัน จะไม่สามารถป้องกันการสูญเสียกระดูกในส่วน Radius ได้⁽²⁰⁾ ในส่วนของขนาดที่ให้เพื่อการรักษาในระยะยาวในรายที่มีโรคกระดูกบางแล้วมีผู้รายงานว่า การให้โดยมีระยะเว้นการให้ยา เช่น ให้ปีเว้นปี หรือ 2 ปีเว้นปี จะได้ผลในการป้องกันการสูญเสียกระดูกได้เช่นเดียวกัน โดยสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้มากขึ้น⁽²⁶⁾

ค. อาการข้างเคียง

ส่วนใหญ่แล้วมักพบอาการข้างเคียงได้ในการให้ Calcitonin ชนิดฉีด⁽²⁷⁾ อันได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปัสสาวะบ่อย หรือมีอาการผื่นแดงหรือร้อนบริเวณใบหน้า เป็นต้น สำหรับการให้ Calcitonin ในรูปยาพ่นจมูกพบว่ามี

อาการข้างเคียงน้อยมาก มีบางรายงานพบว่ามีอาการคลื่นไส้ได้⁽²⁴⁾

1.3.2 Bisphosphonates

ก. ชีวภาพและกลไกการออกฤทธิ์

Bisphosphonated เป็นสารสังเคราะห์จำพวก Analogues ของ Pyrophosphate ออกฤทธิ์จับกับ Hydroxyapatite crystals ของกระดูก และยับยั้งการสลายกระดูกของเซลล์ osteoclast โดยที่เซลล์ Osteoblast ยังสามารถสร้างกระดูกได้ตามปกติ จึงเชื่อว่าด้วยกลไกดังกล่าวจะทำให้มีกระดูกเพิ่มขึ้นได้^(6,28,29)

ข. รูปแบบและวิธีใช้

เนื่องจาก Bisphosphonates เป็นยาที่หยุดยั้งการสลายกระดูก (Bone resorption) ดังนั้นจึงน่าจะได้ประโยชน์ในรายที่มีการหมุนเวียนของกระดูกอย่างรวดเร็ว เช่น ในโรค Paget^(6,29) สำหรับผลิตภัณฑ์ของ Bisphosphonates ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน มีหลายรูปแบบแตกต่างกันไปตาม Potency และคุณสมบัติทางชีวภาพได้แก่⁽²⁹⁻³⁰⁾ Etidronate, Pamidronate, Tiludronate, Alendronate และ Clodronate รูปแบบที่ได้รับการศึกษาในสตรีวัยหมดระดูมากที่สุดในปัจจุบันคือ^(6,28-29) Etidronate โดยจากการศึกษาในชาวอเมริกันและสแกนดิเนเวีย พบว่า การใช้ยานี้ในเวลา 2-3 ปี สามารถเพิ่มเนื้อกระดูกได้ร้อยละ 5 และสามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้ถึงร้อยละ 50 อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าว พบในรายที่มีโรคกระดูกบางอย่างมาก ซึ่งมีอัตราการสูญเสียกระดูกอย่างรวดเร็ว แต่ยังไม่พบประโยชน์ในการป้องกันการสูญเสียกระดูกในรายที่มีการสูญเสียในอัตราที่ช้า จึงเป็นยาที่เหมาะสมจะใช้ในการรักษา มากกว่าการป้องกันการสูญเสียกระดูก⁽²⁹⁾

ในส่วนของผลการรักษาในระยะเวลาที่เกิน 2 ปีไปแล้ว สำหรับผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ยังให้ผลที่แตกต่างกันไป โดยบางชนิดยังคงทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้น (Pamidronate), บางชนิดคงที่ (Etidronate) ในขณะที่บางชนิดทำให้ความหนาแน่นของกระดูกลดลง (Clodronate)^(6,28-29) ซึ่งจะต้องติดตามผลการศึกษาที่จะมีต่อไปในอนาคต ในปัจจุบันขนาดและระยะเวลาของยาที่แนะนำให้ใช้⁽²⁸⁾ รับประทานในขนาด 200-400 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานวันละครั้ง ก่อนนอน เพื่อหลีกเลี่ยงการรับประทานร่วมกับอาหารที่มี แคลเซียม เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะจับกับแคลเซียม ทำให้การดูดซึมลดลง ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีการดูดซึมจาก

ลำไส้น้อยอยู่แล้ว สำหรับการให้ยา ให้ในวันที่ 1-15 ของเดือน ทุก ๆ 3 เดือน เพื่อล่อตามวงจรการหมุนเวียนของกระดูกตามธรรมชาติ⁽⁶⁾ ทั้งนี้เพื่อป้องกันการสลายกระดูก (Bone resorption) โดยไม่หยุดยั้งการสร้างเนื้อกระดูก (Bone formation) และเป็นการหลีกเลี่ยงการยับยั้งกระบวนการ Mineralization ที่อาจเกิดจากการใช้ยาดังกล่าวในขนาดสูงและอย่างต่อเนื่อง กอปรกับยาในกลุ่มนี้มีครึ่งชีวิตที่ยาวนาน การใช้อย่างต่อเนื่องโดยไม่มีระยะเว้นอาจทำให้เกิดโรค Osteomalacia ได้^(6,28-29) สำหรับผลของยาต่อกระดูกชนิด Cortical ได้แก่ กระดูกสะโพกยังไม่ทราบแน่ชัด^(6,29)

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผลการศึกษาดังกล่าว เป็นเพียงการศึกษาในระยะเวลายาวนานนักองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) จึงยังไม่ได้ยอมรับยาดังกล่าวเพื่อใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกบาง^(6,28)

1.3.3 Fluoride

เป็นยากระตุ้นให้มีการสร้างเนื้อกระดูก (Bone formation) โดยเซลล์ Osteoblast พบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังได้ถึงร้อยละ 100 และในรายที่เป็นโรคกระดูกบางแล้ว ถ้าให้การรักษอย่างต่อเนื่อง อาจเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก Trabecular จนปกติได้^(6,28,31) อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่าการใช้ fluoride ไม่ได้ช่วยลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักแต่อย่างใด^(6,28) โดยมีรายงานแตกต่างกันถึงการลดลงของอุบัติการณ์ดังกล่าวตั้งแต่ร้อยละ 0-50⁽³¹⁾ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเนื้อกระดูกที่เพิ่มขึ้นจาก Fluoride นั้นเป็นเนื้อกระดูกที่เปราะบาง แดกหักง่าย นอกจากนี้บางรายงานยังพบว่าอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักในกลุ่มที่ได้รับ Fluoride เพิ่มขึ้น^(6,28,31) จากข้อมูลดังกล่าวการรับประทานที่พบว่ามีร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย fluoride และอาจพบภาวะแทรกซ้อนทางข้อและกระดูกได้ถึงร้อยละ 10 จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เพื่อการป้องกันหรือรักษาโรคกระดูกบางในปัจจุบัน^(6,28,31)

1.3.4 ยากระตุ้นการสร้างกระดูกชนิดอื่น ๆ (Formation-stimulating agents)

1.3.4.1 ฮอร์โมน Parathyroid (PTH)

ถึงแม้ว่าฮอร์โมน Parathyroid เป็นฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์สลายเนื้อกระดูกก็ตาม แต่ถ้าให้ในขนาดต่ำ ๆ และต่อเนื่อง จะกระตุ้นให้เซลล์ Osteoblast สร้าง Growth factors ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการสร้างกระดูกอีกต่อหนึ่ง⁽³²⁾ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า PTH สามารถเพิ่มเนื้อกระดูก

ได้ในระยะแรก (6-24 เดือน) หลังจากนั้นจะเริ่มลดลง โดยเฉพาะกระดูกในส่วน radius จะลดลงอย่างต่อเนื่องแต่แรก จึงยังไม่ได้นำมาใช้ในปัจจุบัน⁽³²⁾

1.3.4.2 Growth factors

ดังที่กล่าวไว้ตั้งแต่ตอนต้น เซลล์ Osteoblast เป็นทั้งผู้สร้างและตอบสนองต่อการกระตุ้นโดย Growth factors ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ IGF-I, IGF-II, TGF Beta เป็นต้น ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้เซลล์ Osteoblast สร้างเนื้อกระดูก อย่างไรก็ตาม Growth factors เหล่านี้ มิได้มีผลต่อกระดูกอย่างเดียว ยังออกฤทธิ์ต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกายด้วย ในปัจจุบันจึงมีผู้พยายามคิดค้นหาวิธีการและรูปแบบต่าง ๆ ที่จะสามารถนำ Growth factors ต่าง ๆ มาใช้ กระตุ้นให้มีการสร้างกระดูก โดยไม่มีผลต่ออวัยวะอื่น ๆ ซึ่งจะต้องติดตามผลการศึกษาต่อไป⁽³²⁾

1.3.4.3 Anabolic steroids

จากการที่พบ Androgen receptors ในเซลล์กระดูก และพบว่าการใช้ Androgen analog สามารถลดการสูญเสียกระดูกในสตรี และกระตุ้นการสร้างกระดูกในผู้ชายที่ขาดฮอร์โมน Androgen ได้⁽³³⁾ จึงได้มีผู้นำฮอร์โมนชนิดนี้มาใช้ในการกระตุ้นการสร้างกระดูก ซึ่งมีบางการศึกษาเท่านั้นที่พบว่าสามารถเพิ่มเนื้อกระดูกในผู้ที่เปราะบางได้ อย่างไรก็ตาม การวัดความหนาแน่นของกระดูกที่เพิ่มขึ้นได้นี้ อาจเป็นผลมาจากการวัดที่ผิดพลาดจากการที่มีปริมาณกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นจากฮอร์โมนดังกล่าว⁽³²⁾ และจากอาการข้างเคียงทางด้าน Androgenicity ร่วมกับผลเสียต่อ Lipid metabolism จึงยังเป็นข้อจำกัดในการนำมาใช้ในปัจจุบัน⁽³²⁾

1.3.5 ยาชนิดใหม่ ๆ ที่อยู่ในขั้นศึกษาทดลอง

1.3.5.1 Ipriflavone

เป็นยาที่มีโครงสร้างเป็น Flavone derivative (7-isopropoxy-isoflavone) สกัดได้จากพืช⁽³⁴⁾ เชื่อว่ามีคุณสมบัติในการกระตุ้นกระบวนการเกิดเซลล์ Osteoblast รวมทั้งกระตุ้นให้เซลล์ Osteoblast สร้างกระดูก เนื่องจากพบ Receptor ต่อ Ipriflavone ในเซลล์ดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่า Ipriflavone จะป้องกันการสลายกระดูก (Bone resorption) โดยมีผลต่อกระบวนการเกิดเซลล์ Osteoclast ด้วยการยับยั้งการรวมตัวของเซลล์ Preosteoclast ไปเป็น Mature osteoclast ลดการทำงานของเซลล์ Osteoclast และลดการสลายกระดูก

ของฮอร์โมน Parathyroid ซึ่งทำงานผ่านทางเซลล์ Osteoblast⁽³⁵⁾

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989 จนถึงปัจจุบัน ได้มีการศึกษาต่าง ๆ ที่นำ Ipriflavone มาใช้ในผู้ที่มีโรคกระดูกบาง⁽³⁶⁻³⁷⁾ Agnusdei และคณะ⁽³⁷⁾ พบว่าเมื่อให้ Ipriflavone รับประทานในขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวันในสตรีวัยหมดระดูเป็นเวลา 1 ปี สามารถเพิ่มปริมาณกระดูกได้ โดยมีการลดลงของการหมุนเวียนในวงจรกระดูก (Bone remodeling) และยังไม่พบอาการข้างเคียงที่สำคัญแต่อย่างใด นอกจากนี้ Melis และคณะ⁽³⁸⁾ ได้รักษาสตรีวัยหมดระดู โดยใช้ Ipriflavone ร่วมกับฮอร์โมนเอสโตรเจนในขนาดน้อย ๆ (Conjugated estrogens 0.15, 0.30 มิลลิกรัม) พบว่าสามารถป้องกันการสูญเสียกระดูกได้ขณะเดียวกันก็สามารถรักษาอาการทาง Vasomotor instability ได้ โดยเชื่อว่าจะสามารถลดความเสี่ยงต่อการได้รับฮอร์โมนทดแทนลง

อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ Ipriflavone ต่ออุบัติการณ์ของกระดูกหักในสตรีที่มีโรคกระดูกบางแล้ว รวมทั้งขนาดสูงสุดของยาที่สามารถจะให้ได้ จึงเป็นยาที่น่าสนใจควรติดตามผลการศึกษาต่อไป

1.3.5.2 Tibolone (Org OD 14)

Tibolone เป็น Steroid hormone ชนิดหนึ่ง ที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย Norethynodrel มีคุณสมบัติทั้งทางด้าน Estrogenic, Progestogenic และ Androgenic จากผลการศึกษาในเบื้องต้น พบว่านอกจากจะลดอาการทาง Vasomotor instability ได้แล้ว⁽³⁹⁾ Tibolone สามารถป้องกันการสูญเสียกระดูกได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽⁴⁰⁾ อย่างไรก็ดี คงต้องติดตามผลการศึกษาในระยะยาว รวมทั้งผลต่อ Lipid metabolism และผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูกต่อไป

1.3.5.3 Vitamin D metabolites

วิตามินดีเป็นสารอาหารที่มีความจำเป็นต่อร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วยในการดูดซึมของแคลเซียมจากลำไส้⁽⁴¹⁾ ในผู้สูงอายุร่างกายมีการตอบสนองต่อการขาดแคลเซียมในร่างกายลดลง กอปรกับการขาดแสงแดดเนื่องจากต้องอยู่แต่ในบ้าน, การขาดสารอาหาร ทำให้ร่างกายขาดวิตามิน ดีได้⁽¹⁴⁾

เมื่อร่างกายขาดวิตามิน ดี จะทำให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมได้ลดลง ทำให้แคลเซียมในกระแสเลือดต่ำ ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมน Parathyroid ออกมาหลาย

กระดูกเพื่อเพิ่มระดับแคลเซียมในกระแสเลือดให้กลับสู่ปกติ⁽⁴¹⁾ ด้วยเหตุนี้จึงมีผู้ที่พยายามนำ วิตามิน ดี หรือ Metabolites มาใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกบาง

จากผลการศึกษาเบื้องต้นในบางรายงานพบว่า 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ หรือ Analogues ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก และลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักในผู้ที่มีโรคกระดูกบางได้⁽¹⁴⁾ อย่างไรก็ตามพบภาวะแทรกซ้อนได้บ้าง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ หรือมี Hypercalcemia และ Hypercalciuria^(14,41) ในระยะหลังนี้มีผู้นำ 1-alfa hydroxyvitamin D₂ มาใช้ โดยพบว่าสามารถกระตุ้นเซลล์ Osteoblast ให้สร้างกระดูกได้ โดยมีข้อดีกว่า Vitamin D₃ derivatives คือ ไม่ทำให้เกิด Hypercalcemia - Hypercalciuria⁽⁴²⁾ อย่างไรก็ดีตามยังไม่ได้มีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายคงจะต้องติดตามผลการศึกษาดังกล่าวต่อไปในอนาคต

2. วิจารณ์และสรุป

เมื่อพิจารณาถึงพยาธิกำเนิดของกระดูกหักจากโรคกระดูกบาง ในสตรีวัยหมดระดู จะพบว่า เกิดจากกลไก 2 ประการ คือ กระดูกบางจากการสูญเสียกระดูกในวัยหมดระดู และการขาดแคลเซียม⁽¹⁻⁴⁾ โรคกระดูกบางในวัยหมดระดูมิได้มีปัจจัยมาจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนแต่เพียงอย่างเดียว แต่เริ่มต้นตั้งแต่วัยหนุ่มสาว ซึ่งเป็นวัยที่มีการสะสมแคลเซียมให้ได้ Peak bone mass ดังที่พบว่าสตรีวัยหมดระดูที่มี Peak bone mass สูงอยู่ก่อนจะมีโอกาสเกิดกระดูกหักช้ากว่าผู้ที่มี Peak bone mass ต่ำ⁽¹⁾ ดังนั้น แนวทางการดำเนินชีวิต ไม่ว่าจะเป็นการออกกำลังกาย อาหารการกิน การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา เป็นต้น ก็มีผลที่จะกำหนดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในวัยหมดระดูและคงเป็นด้วยเหตุนี้ที่ชาวชนบท โดยเฉพาะที่เป็นเกษตรกรต้องทำงานหนัก ต้องตากแดดอยู่เป็นประจำ อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้พบอุบัติการณ์ของโรคกระดูกหักต่ำกว่าคนในเมือง⁽¹⁴⁾ ซึ่งมีวิถีชีวิตที่สะดวกสบาย และมักจะอยู่ได้ชายคา อาหารการกินก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่กำหนด Peak bone mass โดยเฉพาะอาหารที่มีแร่ธาตุแคลเซียมในปริมาณสูง เช่น นม, เนย, โยเกิร์ต, ปลาซาดีน, ปลา Salmon เป็นต้น คงจะต้องมีการศึกษาถึงส่วนประกอบของอาหารไทยว่าจะมีคุณประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกบางมากน้อยเพียงใด เพื่อกำหนดค่านิยมในการรับประทานที่ถูกต้อง เหมาะสม และเป็นประโยชน์

ในส่วนของการใช้ยารักษาโรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู จะเห็นว่ามีการพัฒนาายาต่าง ๆ มากมาย ทั้งในรูปรับประทาน, ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือแม้แต่ยาพ่นจมูก ยา ต่าง ๆ ที่ใช้มีหลากหลายทั้งในแง่สรรพคุณและราคา อันได้แก่ Calcitonin ซึ่งเป็นยาที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุมัติที่จะใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกบาง ในส่วนของยาด้านการสลายกระดูก (Antiresorptive agents) เช่น Bisphosphonates หรือ ยากระตุ้นการสร้างเนื้อกระดูก (Formation stimulating agents) เช่น Fluoride, PTH, Growth factors หรือ Anabolic hormones รวมทั้งยาใหม่ ๆ เช่น Ipriflavone, Tibolone ยังเป็นยาที่อยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าถึงผลดี ผลเสีย รวมทั้งค่าใช้จ่าย จึงสมควรที่จะติดตามการวิจัยค้นคว้าต่อไป เพื่อพิจารณาไว้เป็นทางเลือกที่เหมาะสม ดังนั้นคงเป็นหน้าที่ของแพทย์ผู้ดูแล ที่จะต้องพิจารณาเลือกแนวทางการรักษาที่ได้ประโยชน์มากที่สุด มีอาการข้างเคียง หรือโอกาสเกิดอันตรายน้อยที่สุด และที่สำคัญคือ ประหยัด และสะดวก สบายร่วมกับการให้ข้อมูลที่ถูกต้อง เพื่อให้ผู้รับบริการได้มีส่วนร่วมในการตัดสินใจหาแนวทางในการป้องกันและรักษาที่เหมาะสม

อ้างอิง

1. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990 Apr; 75 (4) : Suppl : 365-415
2. Stevenson JC, Marsh MS. *An Atlas of Osteoporosis*. Carnforth : The Parthenon Publishing Group, 1992 : 1-36
3. Stevenson JC, Hillard RC, Ellerington M. Prevention and treatment of osteoporosis. In : Drife JO, Studd JWW, eds. *HRT and Osteoporosis*. London : Springer-Verlag, 1990 : 315-21
4. Stevenson JC. Alternative strategies for prevention of osteoporosis. Data presented at the 4th International Symposium on Osteoporosis. Hong Kong 27 March- 2 April 1993, Abstract No. 22
5. Johnston CC JR, Slemenda CW. Maximizing peak bone mass. Data presented at the 4th International Symposium on Osteoporosis. Hong Kong 27 March - 2 April 1993, Abstract No. 60
6. Kaltenborn KC. Perspectives on osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1992 Dec; 35(4) : 901-2
7. Gennari C. Intestinal calcium transport and aging. Data presented at the 4th International Symposium on osteoporosis, Hong Kong 27 March- 2 April 1993, Abstract No. 59
8. Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Bchir MB, Whedon GD. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982 Nov; 36(5) : 986-1013
9. Heaney RP. The role of nutrition in prevention and management of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987 Dec; 50(4) : 833-46
10. Riis B, Thomsen K, Christiansen C. Does Calcium Supplementation prevent postmenopausal bone loss? *N Engl J Med* 1987 Jan 22; 316(4) : 173-7
11. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM. Prevention of postmenopausal osteoporosis : A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormonal replacement therapy. *N Engl J Med* 1991 Oct 24; 325(17) : 1189-95
12. Heaney RP. Bone mass, nutrition, and other life-style factors. Consensus Development Conference Program. Hong Kong, 1 April 1993, Abstract P.7
13. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990 Sep 27; 323(13) : 878-83
14. Consensus Development Conference : Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis, Hong Kong, 2 April 1993.
15. Krolner B, Toft B, Nielsen SP, Tondevdold E. Physical exercise as prophylaxis against involutional vertebral bone loss : A controlled trial. *Clin Sci* 1983 May; 64(5) : 541-6
16. Chesnut CH. Bone mass and exercise. Consensus Development Conference Program. Hong Kong, 1 April 1993; Abstract P.8
17. Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Bchir MB, Whedon GD. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982 Nov; 36(5) : 386-1013
18. Shangold MM. Exercise in the menopausal woman. *Obstet Gynecol* 1990 Apr; 75(4) : Suppl : 535-85
19. Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991 Jan; 90(1) : 107-10
20. Reginster JY. Calcitonin for prevention and treatment. Consensus Development Conference Program. Hong Kong, 1 April 1993, Abstract P. 11
21. Azria M. *The Calcitonins : Physiology and Pharmacology*. Basel : Karger, 1989 : 119

22. Farley JR, Wergedel JE, Baylink DJ. Evidence for anabolic actions of calcitonin on bone. Data presented at the 4th International Symposium on Osteoporosis. Hong Kong. 27 March - 2 April 1993, Abstract No. 741
23. Reginster JY, Albert A, Lecart MP, Fontaine MA, Lambelin P, Franchimont P. 1- year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987 Dec 26; 2(8574) : 1481-3
24. Thamsborg G, Storm TL, Sykolski R, Brinch E, Nielsen HK, Sorensen OH. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif Tiss Int* 1991 May; 48(5) : 302-7
25. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis : a dose response study. *Br Med J* 1992 Sep 5; 305(6853) : 556-61
26. Overgaard K, Christiansen C. Long-term treatment of established osteoporosis with intranasal calcitonin. *Calcif tiss Int* 1991; 49(Suppl) : S60-S63
27. Azria M. The Calcitonins : Physiology and Pharmacology. Basel : Karger, 1989 : 131
28. Ravnikar VA. Hormonal management of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1992 Dec; 35(4) : 913-22
29. Papapoulos SE. The role of bisphosphonates for prevention and treatment of osteoporosis. Consensus Development Program. Hong Kong, 1 April 1993; Abstract P.13
30. Chesnut CH III, Harris ST. The short-term effect of alendronate on bone mass and bone remodeling in early postmenopausal women. Data presented at the 4th International Symposium on Osteoporosis. Hong Kong 27 March-2 April 1993, Abstract No. 803
31. Kanis JA. Treatment of symptomatic osteoporosis with fluoride. Consensus Development Program. Hong Kong, 1 April 1993, Abstract P. 15
32. Riggs BL. Formation-stimulating agents other than sodium fluoride. Consensus Development Program. Hong Kong, 1 April 1993, Abstract P. 16
33. Johnston CC Jr, Slemenda CW, Longcope C. The role of androgens in skeletal integrity in women. Data presented at the 4th International Symposium on Osteoporosis. Hong Kong 27 March -2 April 1993, Abstract No. 722
34. Gennari C. Introduction to the Symposium. *Bone Mineral* 1992 Oct; 19(Suppl) : S1-S2
35. Brandi ML. Pharmacokinetics, metabolism and mechanisms of action of Ipriflavone in humans. Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference. Hong Kong, 27 March -2 April 1993, Abstract P. 16
36. Agnusdei D, Zacchei F, Bigazzi S, Cepollaro C, Nardi P, Montagnani M, Gennari C. Metabolic and clinic effects of ipriflavone in established postmenopausal osteoporosis. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15(2) : 97-104
37. Agnusdei D, Camporeale A, Zacchei F. Effects of ipriflavone on bone mass and bone remodeling in patients with established postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1992; 51(1) : 82-91
38. Melis GB, Paoletti AM, Bartolini R. Ipriflavone and low doses of estrogens in the prevention of bone mineral loss in climacterium. *Bone Mineral* 1992 Oct; 19(Suppl) : S49-S56
39. Benedek-Jaszma LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturita* 1987; 1(Suppl) : 25-33
40. Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980 May 17; 280(6225) : 1207-9
41. Henry HL, Norman AW. Vitamin D : metabolism and mechanism of action. In : Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 1sted. California. William Byrd Press, 1991 : 47-52
42. Brandi ML. New treatment strategies : Ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites. Consensus Development Program. Hong Kong, 1 April 1993, Abstract P. 17