

ความแตกต่างของค่าชีวเคมีการสร้างและการสลายกระดูก ในผู้ป่วยที่มีปัญหากระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุน เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน

ปวีรรต ปัดภัย พ.บ., ฐิตินันท์ อนุสรณ์วงศ์ชัย พ.บ.

โรงพยาบาลเลิดสิน ถนนสีลม เขตบางรัก กรุงเทพมหานคร 10500

The Difference of Bone Turnover Marker between Diabetes and Non-diabetes Osteoporotic Hip Fracture Patient

Pariwat Patphai, M.D., Thitinun Anusornvongchai, M.D.

Lerdsin Hospital, Silom Road, Bang Rak, Bangkok, 10500, Thailand

(E-mail: thitinun_anu@hotmail.com)

(Received: 12 April, 2022; Revised: 24 July, 2023; Accepted: 1 November, 2023)

Abstract

Background: Abnormal bone remodeling process (formation and resorption) results in osteoporosis, weakens bones and increases risk of fracture. Many medical diseases are associated with abnormal bone remodeling, such as chronic kidney disease, liver disease, cancer, and diabetes mellitus. Currently, laboratory evaluation of bone formation and bone resorption markers are available. **Objective:** To study the difference between these bone turnover markers in patients with fragility hip fracture who have diabetes mellitus, compared to non-diabetic patients. **Methods:** We conducted an analytical cross-sectional study in patients age 50 years or older who presented with fragility hip fracture and were admitted in Lerdsin Hospital from 1 February 2021 to 31 January 2022. Baseline demographic data, basic laboratory results (hemoglobin A1c, calcium, phosphate, vitamin D), bone formation marker (Procollagen type 1 amino-terminal propeptide; P1NP) levels, and bone resorption marker (C-terminal of collagen; CTX) levels were collected and further statistically analyzed with SPSS program. **Result:** A total of 109 patients were included in this study. There were 52 patients with diabetes (47.71%) and 57 non-diabetic patients (52.29%). The mean P1NP levels were 63.93 ng/mL in diabetes group and 53.24 ng/mL in non-diabetes (p-value = .483). The mean CTX levels were not significantly different between diabetic and non-diabetic patients, measuring 0.54 and 0.57 ng/mL, respectively (p-value = .326). However, diabetic patients tended to have a lower age at index fracture event, with a mean of 74.94 years, compared to 77.25 years in non-diabetic patients (p-value = .130). **Conclusion:** There was no statistically significant difference between serum levels of bone turnover markers, measured as P1NP for bone formation and CTX as bone resorption biomarkers, between diabetic and non-diabetic patients who had fragility hip fracture.

Keywords: Bone remodeling, fragility hip fracture, Diabetes mellitus, Procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP), C-terminal of collagen (CTX)

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ภาวะกระดูกพรุนเกิดจากความผิดปกติของการสร้างหรือการสลายกระดูก ทำให้โครงสร้างกระดูกไม่แข็งแรงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ซึ่งโรคทางอายุรกรรมหลายโรคมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการหมุนเวียนของกระดูก เช่น โรคไตเสื่อมเรื้อรัง โรคตับ โรคมะเร็ง โรคต่อมไร้ท่อต่าง ๆ รวมถึง

โรคเบาหวาน ซึ่งในปัจจุบันมีการตรวจวัดค่าชีวเคมีของการหมุนเวียนกระดูกทั้งที่แสดงการสร้างกระดูก (bone formation) และค่าชีวเคมีของการสลายกระดูก (bone resorption) ได้หลายวิธี **วัตถุประสงค์:** ศึกษาสารชีวเคมีการหมุนเวียนกระดูกของผู้ป่วยที่กระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุน เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็น และไม่เบาหวาน **วิธีการ:** ศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์

แบบภาคตัดขวาง (analytical cross-sectional study) รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี ที่กระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุน เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเลิดสิน กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2565 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับน้ำตาลสะสม แคลเซียม ฟอสฟอรัส วิตามินดี ค่าชีวเคมีของการสร้างกระดูก (Procollagen type 1 amino-terminal propeptide; P1NP) และค่าชีวเคมีของการสลายกระดูก (C-terminal of collagen; CTX) นำมาวิเคราะห์หาความต่างและความสัมพันธ์ด้วยวิธีการทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS ผล: จากการศึกษาผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุนจำนวน 109 ราย มีผู้เป็นโรคเบาหวาน 52 ราย (ร้อยละ 47.71) และไม่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 57 ราย (ร้อยละ 52.29) พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของค่าชีวเคมีการสร้างกระดูก (P1NP) เท่ากับ 63.93 และ 53.24 ng/mL ตามลำดับ (p-value = .483) และค่าเฉลี่ยของค่าชีวเคมีการสลายกระดูก (CTX) เท่ากับ 0.54 และ 0.57 ng/mL ตามลำดับ (p-value = .326) โดยผู้ป่วยเบาหวานมีแนวโน้มอายุเฉลี่ยที่เกิดกระดูกสะโพกหักต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน (อายุเฉลี่ย 74.94 ปี เทียบกับ 77.25 ปี; p-value = .130) สรุป: ค่าชีวเคมีของการหมุนเวียนกระดูกในผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุนพบว่า ค่าชีวเคมีของการสร้างกระดูก (P1NP) และค่าชีวเคมีของการสลายกระดูก (CTX) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานกับไม่เป็นโรคเบาหวาน

คำสำคัญ: การหมุนเวียนของกระดูก, กระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุน, โรคเบาหวาน, ค่าชีวเคมีการสร้างกระดูก, ค่าชีวเคมีการสลายกระดูก

บทนำ

โดยปกติมวลกระดูกที่แข็งแรง ต้องมีการปรับแต่งกระดูก โดยเซลล์กระดูก osteoblast ทำให้มีการสร้างกระดูก (bone formation) และเซลล์กระดูก osteoclast ทำให้เกิดการสลายกระดูก (bone resorption) ซึ่งทั้งสองกระบวนการนี้เกิดขึ้นต่อเนื่องอย่างสมดุล เรียกว่ากระบวนการ bone remodeling หากมีภาวะใดมารบกวนการสร้างหรือการสลายกระดูก ส่งผลให้เกิดการเสียสมดุลของกระดูกและก่อให้เกิดกระดูกพรุนหรือกระดูกหักได้ ซึ่งโรคทางอายุรกรรมส่วนใหญ่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการหมุนเวียนของกระดูก เช่น โรคไตเสื่อมเรื้อรัง โรคกระดูกพรุน โรคต่อมไร้ท่อ ฯลฯ รวมถึงโรคเบาหวาน จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จะมีความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ลดลง ส่วนผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 นั้น มีความหนาแน่นของมวลกระดูกปกติและมากขึ้น แต่ผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งสองชนิดนั้นล้วนมีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักจากกระดูกพรุนมากขึ้น¹⁻⁴

การตรวจค่าทางชีวเคมีเพื่อบ่งบอกปริมาณของการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover markers; BTM) เพื่อเป็นการประเมินความเสี่ยงในการสูญเสียมวลกระดูก โอกาสการเกิดกระดูกหัก

ตลอดจนใช้ติดตามผลการรักษาด้วยยารักษาโรคกระดูกพรุน โดย BTM สามารถตรวจวัดได้จากเลือดหรือปัสสาวะ ประกอบด้วย การตรวจวัดทางชีวเคมีของการสร้างกระดูก (bone formation) เช่น serum bone-specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin, serum type 1 procollagen (C-terminal/N-terminal; C1NP or P1NP) และการตรวจวัดทางชีวเคมีของการสลายกระดูก (bone resorption) เช่น urinary hydroxyproline, urinary free deoxyypyridinoline (DPD), urinary collagen type 1 cross-linked N-telopeptide (NTX), urinary or serum collagen type 1 cross-linked C-telopeptide (CTX) เป็นต้น

จากการศึกษาของ Kulkarni และคณะ⁵ พบว่า ผู้เป็นเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี มีระดับของการสร้างกระดูก serum osteocalcin ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน โดยไม่ขึ้นกับผลการตรวจมวลกระดูก, จากการศึกษา meta-analysis ของ Katrine Hygum และคณะ⁶ พบว่าในผู้ป่วยโรคเบาหวานมีค่าชีวเคมีของการหมุนเวียนของกระดูก (P1NP, CTX และ osteocalcin) ต่ำกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน แต่จากการศึกษาของ S. Vasikaran และคณะ⁷ พบว่า ค่าชีวเคมีของการหมุนเวียนกระดูกที่สูงขึ้น อาจเพิ่มความเสี่ยงกระดูกหักได้โดยไม่ขึ้นกับปริมาณมวลกระดูกในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือน

สำหรับประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับค่าชีวเคมีของการสร้างและการสลายกระดูก โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน งานวิจัยนี้ ต้องการศึกษาร่วมกันเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของการตรวจทางชีวเคมีที่บ่งบอกถึงการสร้างกระดูกและการสลายกระดูกของผู้ป่วยกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุนในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน โดยจะใช้การตรวจวัดระดับ P1NP แทนค่าชีวเคมีของการสร้างกระดูก และค่า CTX แทนค่าชีวเคมีของการสลายกระดูก ผู้วิจัยมีความคาดหวังว่าหากพบความแตกต่างในกลไกการเกิดกระดูกพรุนในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มแล้ว อาจมีผลต่อการเลือกใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนและป้องกันการกระดูกหักในอนาคตได้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (analytical cross-sectional study) ในผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุนที่เข้ารับการรักษาในโครงการ refracture prevention ณ โรงพยาบาลเลิดสิน ตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2565 (12 เดือน) เก็บข้อมูลพื้นฐาน อายุ เพศ โรคประจำตัว ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c) แคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ รวมถึงระดับ P1NP แทนค่าชีวเคมีของการสร้างกระดูกทำการตรวจโดยวิธี radioimmunoassay และค่า CTX แทนค่าชีวเคมีของการสลายกระดูก ทำการตรวจโดยวิธี ELISA ทั้งนี้ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งหมด ทำการตรวจจากเลือดโดยเจาะจากเส้นเลือดดำในตอนเช้าหลังอดอาหารข้ามคืน ภายใน 72 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล

และก่อนผู้ป่วยเข้ารับการรักษา เพื่อลดความคลาดเคลื่อนของผลการตรวจจากการได้สารน้ำ ยา หรือจากการผ่าตัด สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง วิเคราะห์โดยการแจกแจงความถี่ หาค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายแบบไม่ปกติรายงานเป็น median และ range เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย Wilcoxon rank sum test สำหรับ continuous variable และใช้ chi-square test หรือ Fisher's exact probability test สำหรับ categorical variable โดยกำหนดค่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$ ความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidential interval) วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการวิจัยและพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของโรงพยาบาลเลิดสิน รหัสโครงการ LH641026

เนื่องด้วยประชากรในการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาในช่วงเวลาที่กำหนด อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้ได้คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างไว้เป็นพื้นฐานเบื้องต้น โดยใช้การทบทวนเอกสารงานวิจัยของ Wang L และคณะ⁹ เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ .05 และอำนาจการทดสอบเท่ากับ 80 คำนวณขนาดตัวอย่าง เพื่อให้ตอบคำถามงานวิจัยได้ครอบคลุม และสำรองความไม่ครบถ้วนข้อมูลอีกร้อยละ 10 จึงได้จำนวนขนาดของกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 27 ราย ดังนี้

Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail(s) = One

Effect size d = 0.7391250

α err prob = 0.05

Power (1- β err prob) = 0.80

Allocation ratio $n_2/n_1 = 1$

Output: Non-centrality parameter $\delta = 2.5604041$

Critical t = 1.6786604

Df = 46

Sample size group 1 = 24

Sample size group 2 = 24

Total sample size = 48

Actual power = 0.8099186

ผล

การศึกษาเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2565 (ระยะเวลา 12 เดือน) มีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 109 ราย เป็นเพศหญิง 91 ราย (ร้อยละ 83.49) เป็นเพศชาย 18 ราย (ร้อยละ 15.51) อายุเฉลี่ย 76.15 ปี อายุ น้อยที่สุด 54 ปี อายุมากที่สุด 93 ปี ค่าน้ำตาลสะสมเฉลี่ย 6.67%, ค่าแคลเซียมเฉลี่ย 9.53 ± 0.05 mg/dL, ค่าฟอสเฟตเฉลี่ย 3.12 ± 0.09 mg/dL, ระดับวิตามินดีเฉลี่ย 22.8 ± 0.98 ng/mL และค่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์เฉลี่ย 54.75 ± 3.82 pg/mL

เมื่อจำแนกผู้ป่วยพบว่าเป็นโรคเบาหวานทั้งหมด 52 ราย ไม่ได้เป็นเบาหวาน 57 ราย คิดเป็นร้อยละ 47.71 และ 52.29 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีอายุเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มไม่เป็นเบาหวาน (74.94 ปี vs 77.25 ปี; p -value = .130) และมีระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ย 7.71% สูงกว่ากลุ่มไม่เป็นเบาหวานซึ่งมีระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ย 5.43% (p -value < .001) ผลการตรวจแคลเซียมในเลือดและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่เป็นเบาหวานมีค่าแคลเซียมสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน (9.65 vs 9.43 mg/dL; p -value = .006) และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน (43.65 vs 65.11 pg/mL; p -value = .009) นอกจากนี้ พบว่า กลุ่มผู้เป็นเบาหวานมีแนวโน้มระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่ากลุ่มไม่เป็นเบาหวาน (20.91 vs 24.95 ng/mL; p -value = .09) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานและไม่เป็นโรคเบาหวาน

Characteristic	Total (n = 109)	DM (n = 52)	Non-DM (n = 57)	p-value
Gender				.206
Male (%)	18 (16.51)	6 (11.54)	12 (21.05)	
Female (%)	91 (83.49)	46 (88.46)	45 (78.95)	
Age (years)				
Mean \pm SD	76.15 \pm 9.35	74.94 \pm 9.17	77.25 \pm 9.45	.130
Range	54.00-93.00	54.00-92.00	56.00-93.00	

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานและไม่เป็นโรคเบาหวาน (ต่อ)

Characteristic	Total (n = 109)	DM (n = 52)	Non-DM (n = 57)	p-value
HbA1c (%)				
Mean ± SD	6.67 ± 0.20	7.71 ± 0.30	5.43 ± 0.06	<.001*
Range	4.20-14.20	5.00-14.20	4.20-6.20	
Calcium (mg/dL)				
Mean ± SD	9.53 ± 0.05	9.65 ± 0.07	9.43 ± 0.07	.006*
Range	8.24-11.22	8.28-10.86	8.24-11.22	
Phosphate (mg/dL)				
Mean ± SD	3.12 ± 0.09	3.07 ± 0.10	3.18 ± 0.14	.338
Range	1.00-9.70	2.95-4.80	1.00-9.70	
Vitamin D level (ng/mL)				
Mean ± SD	22.8 ± 0.98	20.91 ± 1.03	24.55 ± 1.60	.093
Range	5.31-86.48	7.20-36.30	5.31-86.48	
iPTH (pg/mL)				
Mean ± SD	54.75 ± 3.82	43.65 ± 3.14	65.11 ± 6.26	.009*
Range	13.80-179.70	13.80-81.40	19.80-179.70	

SD = Standard deviation

*Significant at p-value < .05

ผลของการศึกษา ค่าเฉลี่ยของค่า P1NP และ CTX ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 58.34 ± 5.39 และ 0.56 ± 0.03 ng/mL ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานมีค่าเฉลี่ยของ P1NP เท่ากับ 63.93 ± 11.52 ng/mL และค่าเฉลี่ยของ CTX เท่ากับ 0.54 ± 0.04 ng/mL โดยมีค่า P1NP และ CTX อยู่ในเกณฑ์ผิดปกติร้อยละ 17.65 และ ร้อยละ 88.46 ตามลำดับ ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ P1NP และ CTX ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานเท่ากับ 53.24 ± 4.33 และ 0.57 ± 0.04 ng/mL ตามลำดับ P1NP และ CTX อยู่ในเกณฑ์ผิดปกติร้อยละ 28.57 และร้อยละ 78.95 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงค่าชีวเคมีการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover markers) ของผู้ป่วย

Variable	Total (n = 107)	DM (n = 51)	Non-DM (n = 56)	p-value
P1NP (ng/mL)				
Mean ± SD	58.34 ± 5.39	63.93 ± 11.52	53.24 ± 4.33	.483
Range	11.61-574.30	16.40-574.30	11.61-216.40	
Normal, n (%)	82 (76.64)	42 (82.35)	40 (71.43)	.253
Abnormal, n (%)	25 (23.36)	9 (17.65)	16 (28.57)	

ตารางที่ 2 แสดงค่าชีวเคมีการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover markers) ของผู้ป่วย (ต่อ)

Variable	Total (n = 109)	DM (n = 52)	Non-DM (n = 57)	p-value
CTX (ng/mL)				
Mean ± SD	0.56 ± 0.03	0.54 ± 0.04	0.57 ± 0.04	.326
Range	0.10-1.53	0.11-1.39	0.10-1.53	
Normal, n (%)	18 (16.51)	6 (11.54)	12 (21.05)	.206
Abnormal, n (%)	91 (83.49)	46 (88.46)	45 (78.95)	

SD = Standard deviation, P1NP = Procollagen type 1 amino-terminal propeptide, CTX = C-terminal of collagen

การศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในจำนวน 91 ราย ต่อ 18 ราย (หญิงต่อชาย 5:1) เมื่อนำมาเปรียบเทียบแยกเพศหญิงและเพศชายในกลุ่มผู้ที่ เป็นเบาหวานกับ กลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงทั้งหมด มีค่าเฉลี่ยของ P1NP และ CTX เท่ากับ 59.37 ± 6.82 และ 0.58 ± 0.03 ng/mL ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของ P1NP และ CTX ในกลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็นโรคเบาหวานเท่ากับ 64.19 ± 12.69 และ 0.57 ± 0.05 ng/mL ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของ P1NP และ CTX ในกลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงที่ไม่เป็นโรคเบาหวานเท่ากับ 54.34 ± 5.09 และ 0.59 ± 0.05 ng/mL ตามลำดับ ซึ่งในผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็นโรค

เบาหวาน มีค่า P1NP และ CTX อยู่ในเกณฑ์ผิดปกติร้อยละ 15.56 และ 100 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน มีค่า P1NP และ CTX อยู่ในเกณฑ์ผิดปกติร้อยละ 22.22 และ 98.78 ตามลำดับ (เกณฑ์อ้างอิงค่าปกติจากโรงพยาบาลเลิดสิน normal P1NP in postmenopausal women = 16.3-73.9 ng/mL และ normal CTX in menopausal women < 0.1 ng/mL) จะเห็นได้ว่าเพศหญิงที่เป็นเบาหวาน มีค่าเฉลี่ย P1NP สูงกว่ากลุ่มเพศหญิงที่ไม่เป็นเบาหวาน (64.19 ± 12.69 vs 54.34 ± 5.09) อย่างไรก็ตามก็ยังไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 ค่าทางชีวเคมีของการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover markers) แยกตามเพศ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเป็นโรคเบาหวานและไม่เป็นโรคเบาหวาน

Variable	Total	DM	Non-DM	p-value
Female				
P1NP (ng/mL)	(n = 90)	(n = 45)	(n = 45)	
Mean ± SD	59.37 ± 6.82	64.19 ± 12.69	54.34 ± 5.09	.468
Range	11.61-574.30	16.4-574.30	11.61-216.40	
Normal, n (%)	73 (81.11)	38 (84.44)	35 (77.78)	.516
Abnormal, n (%)	17 (18.89)	7 (15.56)	10 (22.22)	
CTX (ng/mL)				
Mean ± SD	0.58 ± 0.03	0.57 ± 0.05	0.59 ± 0.05	.492
Range	0.10-1.53	0.11-1.39	0.10-1.53	
Normal, n (%)	1 (1.10)	0 (0.00)	1 (2.22)	.495
Abnormal, n (%)	90 (98.90)	46 (100.00)	44 (97.78)	

ตารางที่ 3 ค่าทางชีวเคมีของการหมุนเวียนกระดูก (bone turnover markers) แยกตามเพศ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเป็นโรคเบาหวานและไม่เป็นโรคเบาหวาน (ต่อ)

Variable	Total	DM	Non-DM	p-value
Male				
P1NP (ng/mL)	(n = 17)	(n = 6)	(n = 11)	
Mean ± SD	52.89 ± 9.87	61.98 ± 25.59	47.93 ± 7.45	1.000
Range	17.20-182.90	18.18-182.90	17.20-97.74	
Normal, n (%)	9 (52.94)	4 (66.67)	5 (45.45)	.373
Abnormal, n (%)	8 (47.06)	2 (33.33)	6 (54.55)	
CTX (ng/mL)	(n = 18)	(n = 6)	(n = 12)	
Mean ± SD	0.46 ± 0.25	0.36 ± 0.15	0.51 ± 0.27	.205
Range	0.10-1.19	0.20-0.63	0.10-1.19	
Normal, n (%)	17 (94.44)	6 (100.00)	11 (91.67)	.667
Abnormal, n (%)	1 (5.56)	0 (0.00)	1 (8.33)	

SD = Standard deviation, P1NP = Procollagen type 1 amino-terminal propeptide, CTX = C-terminal of collagen

ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายทั้งหมด มีค่าเฉลี่ยของ P1NP และ CTX เท่ากับ 52.89 ± 0.87 และ 0.46 ± 0.25 ng/mL ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของ P1NP และ CTX ในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายที่เป็นโรคเบาหวานเท่ากับ 61.98 ± 25.59 และ 0.36 ± 0.15 ng/mL ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของ P1NP และ CTX ในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายที่ไม่เป็นโรคเบาหวานเท่ากับ 47.93 ± 7.45 และ 0.51 ± 0.27 ng/mL ตามลำดับ ซึ่งในผู้ป่วยเพศชายที่เป็นโรคเบาหวาน มีค่า P1NP และ CTX อยู่ในเกณฑ์ผิดปกติร้อยละ 33.33 และ 0 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายที่ไม่เป็นโรคเบาหวานมีค่า P1NP และ CTX อยู่ในเกณฑ์ผิดปกติร้อยละ 54.55 และ 8.33 ตามลำดับ (เกณฑ์อ้างอิงค่าปกติจากโรงพยาบาลเลิดสิน normal P1NP in men = 16.89-42.43 ng/mL และ normal CTX in men < 0.704 ng/mL) เพศชายที่เป็นเบาหวาน มีค่าเฉลี่ย P1NP สูงกว่ากลุ่มเพศชายที่ไม่เป็นเบาหวาน (61.98 ± 25.59 vs 47.93 ± 7.45) แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มีมวลกระดูกสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน แต่มีอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน ทั้งบริเวณกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก การศึกษาของ Janhorbani และคณะ⁴ พบว่าผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 มีการเกิดกระดูกสะโพกหักมากกว่าผู้ไม่เป็นเบาหวานถึง 6 เท่า

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานในจำนวนที่ใกล้เคียงกัน (ผู้ป่วยเบาหวาน 52 ราย (ร้อยละ 47.71)

และไม่ได้เป็นเบาหวาน 57 ราย (ร้อยละ 52.29)) พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน มีการเกิดกระดูกสะโพกหักที่อายุเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มไม่เป็นเบาหวาน โดยมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า และมีแนวโน้มว่าระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน ซึ่งจะเห็นได้ว่ากลุ่มผู้เป็นเบาหวานมีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่าโดยไม่ขึ้นกับระดับแคลเซียมและพาราไทรอยด์ในเลือด และแม้ผู้เป็นเบาหวานมีแคลเซียมและพาราไทรอยด์ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่ดีกว่า แต่กลับพบผู้เป็นเบาหวานมีปัญหากระดูกสะโพกหักมารับการรักษาด้วยอายุเฉลี่ยที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกหลักที่เป็นสาเหตุการเกิดกระดูกหักในผู้เป็นเบาหวาน สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการสะสมของสาร advanced glycation end-products (AGEs)^{3, 4} การมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน¹¹ การมีแคลเซียมออกทางปัสสาวะ¹² หรือ การยับยั้งการสร้างเซลล์ osteoclast¹³ ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับความแข็งแรงของกระดูก เช่น ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน ชนิดของยาที่ใช้รักษา เป็นต้น นอกจากนี้หลายการศึกษาพบว่า โรคเบาหวานมีความสัมพันธ์กับการลดลงของการหมุนเวียนของกระดูก ซึ่งรายงานว่ามีผู้เป็นเบาหวานมีอัตราการสร้างกระดูกและอัตราการสลายกระดูกน้อยกว่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน^{6, 14, 15} จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่ากลุ่มผู้เป็นเบาหวานมีค่าเฉลี่ยการสร้างกระดูก P1NP สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน แต่มีค่าเฉลี่ยของการสลายกระดูก CTX ที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยไม่เป็นเบาหวาน อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่าแม้ผู้เป็นเบาหวานจะมีอัตราการสร้างกระดูกที่สูงกว่า แต่ก็ยังพบอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก

อย่างไรก็ดี ผลการศึกษานี้ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของค่าชีวเคมีการหมุนเวียนกระดูก (P1NP และ CTX) ซึ่งได้ผลแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ⁶ ซึ่งสันนิษฐานได้หลายปัจจัย ได้แก่ จำนวนกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย ความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติและลักษณะการดำรงชีวิต นอกจากนี้ การศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยของน้ำตาลสะสม (HbA1c) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานอยู่ในเกณฑ์ต่ำกว่า 8% ซึ่งหากพิจารณาตามเป้าหมายการรักษาเบาหวานในผู้สูงอายุ ยังถือว่าเป็นระดับมาตรฐาน จึงอาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างของสมดุกลการสร้งและสลายกระดูก นอกจากนี้ งานวิจัยนี้ไม่ได้วิเคราะห์ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวาน, ชนิดของยารักษาเบาหวาน ซึ่งยาบางชนิดอาจมีผลต่อความหนาแน่นของมวลกระดูก และค่าชีวเคมีของสร้งและการสลายกระดูกได้ นอกจากนี้ งานวิจัยนี้ไม่ได้เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของผู้เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน เช่น อาชีพ ภาวะโภชนาการ ชนิดของอาหารที่รับประทานเป็นประจำ กิจกรรมและการใช้พลังงานในชีวิตประจำวันของผู้ป่วย เนื่องจากอาหาร การออกกำลังกาย และการรับแสงแดด ส่งผลต่อภาวะกระดูกพรุนและค่าชีวเคมีของกระดูกด้วยเช่นกัน

นอกจากข้อจำกัดที่กล่าวไปข้างต้น การศึกษานี้ยังอาจมีข้อจำกัดอื่น ๆ อีกบางประการ ได้แก่ กลุ่มตัวอย่างมาจากโรงพยาบาลเดียว อาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรทั้งประเทศได้ และเป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study จึงไม่สามารถระบุเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มเป็นโรคกระดูกพรุนหรือ เริ่มเป็นโรคเบาหวาน ซึ่งระยะเวลาอาจมีผลต่อค่า P1NP และ CTX ได้เช่นกัน หากมีการศึกษาวิจัยครั้งต่อไปในอนาคต ควรรวบรวมจำนวนผู้ป่วย

มากขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่ยังควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี และควบคุมปัจจัยพื้นฐานต่าง ๆ ให้ใกล้เคียงกันให้มากที่สุด เช่น ลักษณะการรับประทานอาหาร หรือการดำรงชีวิตประจำวัน เพื่อลดความแปรปรวนหรือความคลาดเคลื่อนจากตัวแปรอื่น ๆ นอกจากนี้ยังควรศึกษาเกี่ยวกับรายละเอียดของโรคเบาหวาน เช่น ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวาน รวมถึงยาเบาหวานที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น กลุ่ม thiazolidinedions หรือ SGLT2i เป็นต้น ซึ่งอาจส่งผลต่อค่าชีวเคมีการหมุนเวียนกระดูก และอาจเพิ่มการตรวจ bone turnover markers ชนิดอื่นร่วมด้วย

ดังนั้น เมื่อผลการศึกษานี้ยังไม่พบว่ามีความแตกต่างของดัชนีการสร้งและการสลายกระดูก ระหว่างผู้เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน การรักษาผู้ป่วยกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนไม่ว่าผู้ป่วยเป็นเบาหวานหรือไม่ ควรให้การรักษาตามมาตรฐานการรักษาของสมาคมโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย⁸ คือ เริ่มยาต้านการสลายกระดูกกลุ่ม bisphosphonate เป็นอันดับแรก

สรุป

ผู้ป่วยที่มีปัญหากระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุนที่เป็นโรคเบาหวาน มีแนวโน้มการเกิดกระดูกสะโพกหักในขณะที่ยังน้อยกว่า และมีแนวโน้มที่จะพบระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่าผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน โดยผู้เป็นเบาหวาน (ระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ย 7.7%) มีค่าเฉลี่ยของอัตราการสร้งกระดูก (P1NP) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งอัตราการสร้งกระดูก (P1NP) และการสลายกระดูก (CTX) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

เอกสารอ้างอิง (Reference)

1. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005; 16(12):1713-20.
2. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018;4:9.
3. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the women's health initiative observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3404-10.
4. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006;29(7):1573-8.
5. Kulkarni SV, Meenatchi S, Reeta R, Ramesh R, Srinivasan AR, Lenin C. Association of glycemic status with bone turnover markers in type 2 diabetes mellitus. *Int J Appl Basic Med Res* 2017;7(4):247-51.
6. Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, Vestergaard P, Langdahl BL. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;176(3):R137-57.
7. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22(2):391-420.
8. 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.
9. Wang L, Li T, Liu J, Wu X, Wang H, Li X, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2019;19(1):31.

10. Diabetes Association of Thailand under The Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn. Clinical Practice Guideline for Diabetes 2017. Pathumthani: Romyen; 2018. p. 29-30.
11. Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 1996;28(12):1297-310.
12. Furst JR, Bandeira LC, Fan WW, Agarwal S, Nishiyama KK, McMahon DJ, et al. Advanced glycation endproducts and bone material strength in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2502-10.
13. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan diabetes cohort study. *J Bone Miner Res* 2015;30(7):1338-46.
14. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(5):E735-45.
15. Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, Horn D, Abboud HE, Mohan S, et al. High d(+)glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. *Bone* 2008;42(6):1122-30.