

การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดี ต่อความหนาแน่นมวลกระดูก ในคนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมี
ตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการ
ผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์มาเป็นระยะเวลา 1 ปี หรือ 2 ปี



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Correlation between of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with stage I-III hormone receptor-positive breast cancer who receive AIs as an adjuvant hormonal therapy after breast surgery for 1 year or 2 years

Miss Nattaya Sintawichai



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดี ต่อความหนาแน่นมวลกระดูก ในคนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์มาเป็นระยะเวลา 1 ปี หรือ 2 ปี

โดย

นางสาวณัฏยา สันทวิชัย

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธนसारวิมล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สมเกียรติ วงษ์ทิม)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธนसारวิมล)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลลิตา วัฒนะจรรยา)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศุทธิณี อธิเมษินทร์)

ณัฐยา สันทวิชัย : การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดี ต่อความหนาแน่นมวลกระดูก ในคนไข้ มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษา เสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์มาเป็นระยะเวลา 1 ปี หรือ 2 ปี (Correlation between of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with stage I-III hormone receptor-positive breast cancer who receive AIs as an adjuvant hormonal therapy after breast surgery for 1 year or 2 years) อ. ที่ปริกษานิตยสาร: อ. นพ.สืบพงศ์ ธนสารวิมล, 52 หน้า.

วัตถุประสงค์ เนื่องจากยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์อาจเพิ่มความเสี่ยงของการลดลงของความหนาแน่น ของมวลกระดูก (Bone mineral density) ในคนไข้มะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือน ในกลุ่ม hormonal receptor-positiveซึ่งคนไข้ส่วนใหญ่จะได้รับวิตามินดี และแคลเซียมเสริมตามคำแนะนำของแนวทางการปฏิบัติ ส่วนใหญ่ การศึกษาวิจัยนี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระดับวิตามินดี และการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวล กระดูกในคนไข้กลุ่มนี้

วิธีการวิจัย การศึกษาแบบ การวิจัยเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-Sectional Analytic Studies) โดยเก็บข้อมูลคนไข้มะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ ในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2559 โดยเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่น มวลกระดูกในคนไข้ที่มีระดับวิตามินดี เพียงพอ (ระดับวิตามินดีมากกว่าหรือเท่ากับ 30 ng/mL) และ ภาวะพร่อง วิตามินดี (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 30 ng/mL)

ผลการศึกษา ไม่พบความแตกต่างกันของการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติระหว่างกลุ่มคนไข้ที่มีระดับวิตามินดีเพียงพอและพร่องวิตามินดีใน คนไข้มะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริม ด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์มาเป็นเวลา 1-2 ปี ระดับวิตามินดีเฉลี่ยคือ 24.3 ng/mL,ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 7.4 ng/mL โดยมีผู้ป่วยจำนวน 17(26%) คน และ 33 (52%) คน มีภาวะขาดวิตามินดี และ พร่องวิตามินดี ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกในบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอว, สะโพก, กระดูกต้นขา และกระดูกแขน คิดเป็น -1.42 ± 5.51 % , -1.92 ± 3.91 % , -2.25 ± 3.69 % and -3.04 ± 4.51 % ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา จากข้อมูลยังไม่สามารถสรุปได้ว่าระดับวิตามินดี 25(OH)D มีผลกับอัตราการ เปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกในช่วง 1-2 ปีแรก ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิ เตอร์ และได้รับวิตามินดีเสริมในคนไข้มะเร็งเต้านมระยะ 1-3 ที่อยู่ในระยะหมดประจำเดือน

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2559

5874027330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: BONE LOSS, AROMATASE INHIBITOR, VITAMIN D DEFICIENCY, VITAMIN D INSUFFICIENCY

NATTAYA SINTAWICHAH: Correlation between of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with stage I-III hormone receptor-positive breast cancer who receive AIs as an adjuvant hormonal therapy after breast surgery for 1 year or 2 years. ADVISOR: DRSUEBPONG TANASANVIMON, 52 pp.

Purpose: Aromatase inhibitors (AIs) increase bone loss in postmenopausal women with hormonal positive breast cancer. Most clinical practice guidelines suggest vitamin D and calcium supplementation. We conducted this study to explore the correlation between serum 25(OH)D and BMD change in postmenopausal women with hormone receptor positive early breast cancer receiving AIs as an adjuvant hormonal therapy.

Methods: We enrolled postmenopausal patients with hormone receptor positive early breast cancer receiving AIs from January 2014 through December 2016 at the King Chulalongkorn Memorial Hospital. Serum 25(OH)D level and BMD study were performed during second year of AIs.

Result: The mean serum 25(OH)D was 24.3 ng/mL, standard deviation (SD) 7.4 ng/mL. Despite of vitamin D supplementation, 17(26%) and 33 (52%) patients had vitamin D deficiency and insufficiency, respectively . BMD change of lumbar spine , hip, femoral neck and radius in all patient were $-1.42 \pm 5.51 \%$, $-1.92 \pm 3.91 \%$, $-2.25 \pm 3.69 \%$ and $-3.04 \pm 4.51 \%$, respectively There was no statistical significance of difference of mean BMD change between patients with serum 25(OH)D <30 ng/mL and ≥ 30 ng/mL. There was one fifth of patients had significant BMD change, similarly between the two groups.

Conclusion: Our findings did not indicate any correlation between serum 25(OH)D level and short-term BMD change in postmenopausal patients with early breast cancer receiving AIs.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2016

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากอาจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลลิตา วัฒนะจรรยา และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่าดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้ ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	2
สารบัญแผนภูมิ.....	2
บทที่ 1.....	3
บทนำ.....	3
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	3
1.2 คำถามการวิจัย (Research questions).....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	4
1.4 สมมุติฐานงานวิจัย (Hypothesis).....	4
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.6 กรอบแนวความคิดวิจัย.....	5
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	5
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	6
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข.....	6
บทที่ 2.....	8
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3.....	23
วิธีดำเนินการวิจัย.....	23
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	23

3.2 ระเบียบการวิจัย (Research methodology)	23
ประชากรเป้าหมาย(Target Population).....	23
ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study Population)	23
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria).....	24
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	24
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	24
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย	25
การตรวจ Vitamin D total (25-HydroxyvitaminD).....	26
การตรวจ BMD.....	29
3.5 การรวบรวมข้อมูล (data collection).....	30
3.6 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation).....	30
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis).....	30
บทที่ 4	32
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	32
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
ประชากรที่นำมาศึกษา.....	32
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	33
ระดับวิตามินดีในคนไข้กลุ่มศึกษา	36
ระดับวิตามินดี และการได้รับวิตามินดีเสริม	37
ระดับวิตามินดีและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	38
ระดับวิตามินดีและการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูก	41
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์.....	48
บทที่ 5	50

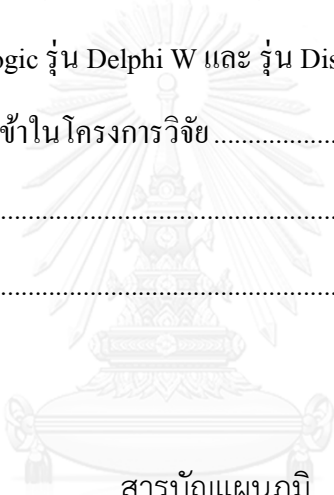
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ.....	50
5.1 อภิปรายผล	50
5.2 สรุปผล	52
รายการอ้างอิง.....	2
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	14



สารบัญตาราง

ตาราง 1 แสดงความเสี่ยงของการหักของกระดูก เปรียบเทียบระหว่างการใช้อินฮิบิเตอร์ Aromatase inhibitors และ Tamoxifen.....	9
ตาราง 2 แสดงสาเหตุของการขาดวิตามินดี	11
ตาราง 3 การสำรวจสถานะวิตามินดีด้วยการวิเคราะห์ระดับ 25(OH)D โดยวิธี LC-MS/MS ของประชากรไทย ตามภาคต่างๆ (17)	13
ตาราง 4 ระดับวิตามินดี (ค่าเฉลี่ย + ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) แบ่งตามอายุ เพศ และเขตเทศบาล (17).....	16
ตาราง 5 แสดงรูปแบบของวิตามินดีเสริม.....	18
ตาราง 6 คำแนะนำในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยา อะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ (25) (26).....	19
ตาราง 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	35
ตาราง 8 ข้อมูลพื้นฐานต่อระดับวิตามินดีในเลือด.....	38
ตาราง 9 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก (% change of BMD) กับระดับวิตามินดี ระหว่างกลุ่มวิตามินดี <30 ng/mL และ ≥30 ng/mL	41
ตาราง 10 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก (% change of BMD) กับระดับวิตามินดี ระหว่างกลุ่มระดับวิตามินดี <20 ng/mL และ ≥20 ng/mL	44
ตาราง 11 เปรียบเทียบระดับวิตามินดีและการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกที่ถือว่ามีผลทางคลินิก	47
ตาราง 12 เปรียบเทียบระดับวิตามินดีและการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกที่ถือว่ามีผลทางคลินิก	48
ตาราง 13 แสดงอัตราการเกิดภาวะ fibromyalgia ในผู้ป่วยวิตามินดีปกติเทียบกับกลุ่มที่มีภาวะพร่องวิตามินดี.....	49

สารบัญรูปรูปภาพ

รูป 1 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	5
รูป 2 กลไกการทำงานของยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์.....	8
รูป 3 แสดงห้องปฏิบัติการการตรวจวิตามินดี.....	28
รูป 4 เครื่อง DEXA ยี่ห้อ Hologic รุ่น Delphi W และ รุ่น Discovery A.....	29
รูป 5 เครื่อง DEXA ยี่ห้อ Hologic รุ่น Delphi W และ รุ่น Discovery A.....	30
รูป 6 แสดงการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในโครงการวิจัย.....	33
รูป 7 vitamin D2.....	34
รูป 8 multivitamin.....	35
 สารบัญแผนภูมิ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย CHULALONGKORN UNIVERSITY	
แผนภูมิที่ 1 แสดงการกระจายของระดับวิตามินดีในคนไข้กลุ่มศึกษา.....	37
แผนภูมิที่ 2 แสดงภาวะ ความหนาแน่นกระดูกก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ และการได้รับวิตามินดีเสริม.....	38
แผนภูมิที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก (% change of BMD) กับระดับวิตามินดี.....	43

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบัน Aromatase inhibitors ถือเป็นยาสำคัญที่ใช้เป็นการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดในคนไข้มะเร็งเต้านมในกลุ่ม hormonal receptor-positive โดยเฉพาะในกลุ่มคนไข้วัยหมดประจำเดือน แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยากลุ่มนี้อาจเพิ่มความเสี่ยงของการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone mineral density) รวมถึงอัตราการหักของกระดูกได้มากกว่าผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนปกติ ดังนั้น clinical practice guideline ต่างๆจึงได้แนะนำวิธีต่างๆ ในการป้องกันปัญหานี้ ทั้งการให้ยาและไม่ให้ยา โดยหนึ่งในนั้นคือการให้แคลเซียม และ วิตามินดี (25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ในขนาดที่แนะนำ ซึ่งในทางปฏิบัติแล้วในประเทศไทยยังไม่มี การเจาะระดับวิตามินดี ก่อนการให้ยาเสริม และไม่ได้มีการติดตามระดับของวิตามินดี ภายหลังการให้วิตามินดีเสริมในคนไข้ โดยเฉพาะในกลุ่มที่ความหนาแน่นมวลกระดูกตั้งต้นปกติ หรือ มีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าการให้วิตามินดีเสริม และระดับวิตามินที่เพียงพอ จะสามารถทำให้อัตราการลดลงของความหนาแน่นมวลกระดูกลดลงได้มากนักน้อยเพียงใด ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาอะโรมาเตสอินฮิบิเตอร์ รวมทั้งปัญหาด้านค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ การศึกษาจึงเป็นการศึกษาติดตามระดับของวิตามินดีภายหลังการให้วิตามินดีเสริม ต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกเมื่อติดตามการรักษาเป็นเวลา 1-2 ปี เพื่อจะนำข้อมูลมาวิเคราะห์ว่าในการให้การรักษาในปัจจุบันนั้นขนาดของวิตามินดีที่ให้เพียงพอถึงระดับเป้าหมายหรือไม่หรือหากระดับวิตามินดีที่ติดตามไปยังอยู่ในระดับ insufficiency หรือ deficiency แล้ว ปัจจัยนี้มีผลต่อการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูกมากน้อยเพียงใด ซึ่งอาจนำมาสู่การเปลี่ยนแปลงแนวทางการปฏิบัติในอนาคต

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

ความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกในคนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์และได้รับ วิตามินดี และแคลเซียมเสริมเป็นระยะเวลา 1-2 ปี

คำถามรอง (Secondary research question)

1. ปัจจัยตั้งต้นที่มีผลต่อภาวะพร่องวิตามินดีในคนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์
2. ภาวะพร่องวิตามินดี มีผลต่ออัตราการหักของกระดูก

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับของวิตามินดีภายหลังการให้วิตามินดีเสริมต่อการเปลี่ยนแปลง ของความหนาแน่นมวลกระดูกภายหลังการได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ เมื่อติดตามการรักษาเป็นเวลา 1 ปี หรือ 2 ปี

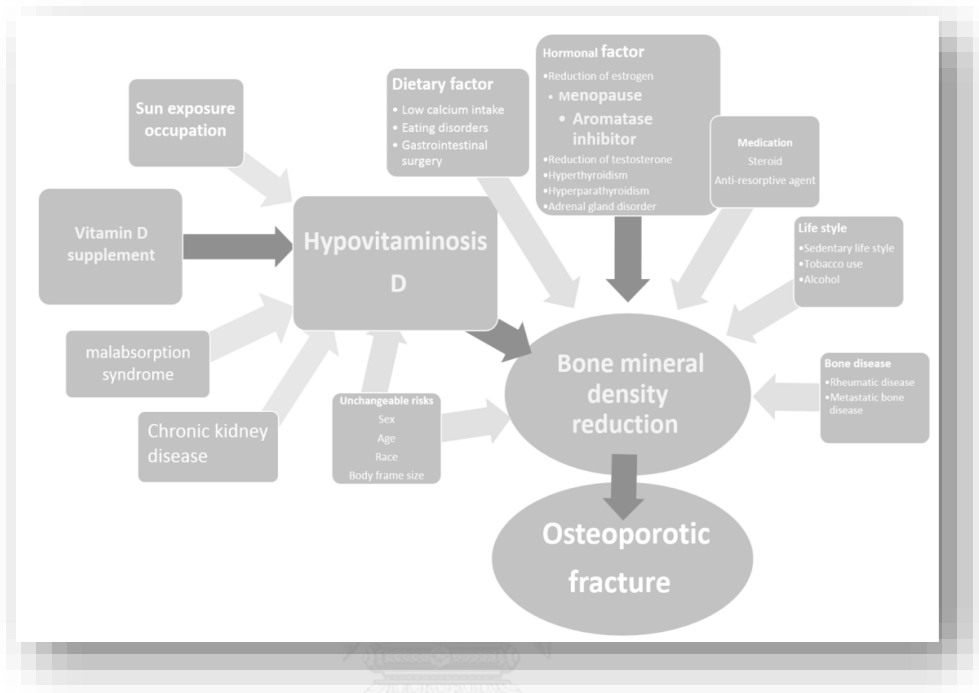
1.4 สมมุติฐานงานวิจัย (Hypothesis)

ระดับวิตามินดีภายหลังได้รับวิตามินดีเสริมในคนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกในช่วงระยะเวลา 1 หรือ 2 ปี หลังจากเริ่มยา

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ในคนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์และได้รับ วิตามินดีเสริม จะเริ่มมีระดับวิตามินดีคงที่หลังให้วิตามินดีเสริมแล้ว 3-6 เดือนขึ้นไป (1),(2).

1.6 กรอบแนวความคิดวิจัย



รูป 1 กรอบแนวความคิดการวิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) และภาวะกระดูกบาง (Osteopenia)

1.1 ภาวะกระดูกพรุน (Osteoporosis) คือภาวะที่ความหนาแน่นของกระดูก (Bone Mineral Density หรือ BMD) มีค่าต่ำกว่า ค่าเฉลี่ยของ Peak Bone ของผู้ใหญ่ปกติ - 2.5 ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (T Score < - 2.5 SD)

1.2 ภาวะกระดูกบาง (osteopenia) คือภาวะที่ค่าความหนาแน่นของกระดูก อยู่ระหว่าง ค่าเฉลี่ยของ Peak Bone ของผู้ใหญ่ปกติ -1 SD. ถึง -2.5 SD

(ตามนิยามของ The European Foundation for osteoporosis and bone disease, The National Osteoporosis Foundation of United states and World Health Organization 1994)

2. T Score

T score คือค่าที่ได้จากการนำค่าความหนาแน่นของกระดูกที่วัดได้ (x) ลบด้วย ค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของกระดูกช่วง Peak bone (mean) นำผลลบที่ได้หารด้วย ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานของความหนาแน่นของกระดูกในช่วง Peak bone (SD) หรือเขียนในรูปสมการได้ว่า

$$T = (x - \text{mean}) / \text{SD}$$

3. ระดับ vitamin 25(OH)D*

สถานะวิตามินดี	Ng/mL	nmol/L
Deficiency level	<20	<50
Insufficiency level	20-30	50-75
Sufficiency level	>30-100	75-200
Toxic level	>100	>200

*เลือกใช้ตาม Endocrine society ประเทศสหรัฐอเมริกา

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้ทราบระดับของวิตามินดีภายหลังการให้วิตามินดีเสริม ต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกเมื่อติดตามการรักษาเป็นเวลา 1 หรือ 2 ปี เพื่อจะนำข้อมูลมาวิเคราะห์ว่าในการให้การรักษาในปัจจุบันนั้นขนาดของวิตามินดีที่ให้เพียงพอถึงระดับเป้าหมายหรือไม่หรือหากระดับวิตามินดีที่ติดตามไปยังอยู่ในระดับ insufficiency หรือ deficiency แล้ว ปัจจัยนี้มีผลต่อการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูกมากน้อยเพียงใด ซึ่งอาจนำมาสู่การเปลี่ยนแปลงแนวทางการปฏิบัติในการให้วิตามินดีในคนไข้กลุ่มนี้ในอนาคต

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

- ขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ
- การวัด Bone mineral density อาจได้ตรงตามกำหนดเวลา ทำให้มีผลต่อการแปลผลการวิจัยแก้ไขโดยการมีกำหนดการนัดหมายล่วงหน้าติดต่อผู้ประสานงานต่างแผนก
- ในช่วงเวลาที่แตกต่างกันหลังการได้รับวิตามินดีเสริมของคนไข้แต่ละรายอาจมีผลต่อระดับวิตามินดีที่วัดได้ แต่อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลสนับสนุนว่าระดับวิตามินดี จะใช้

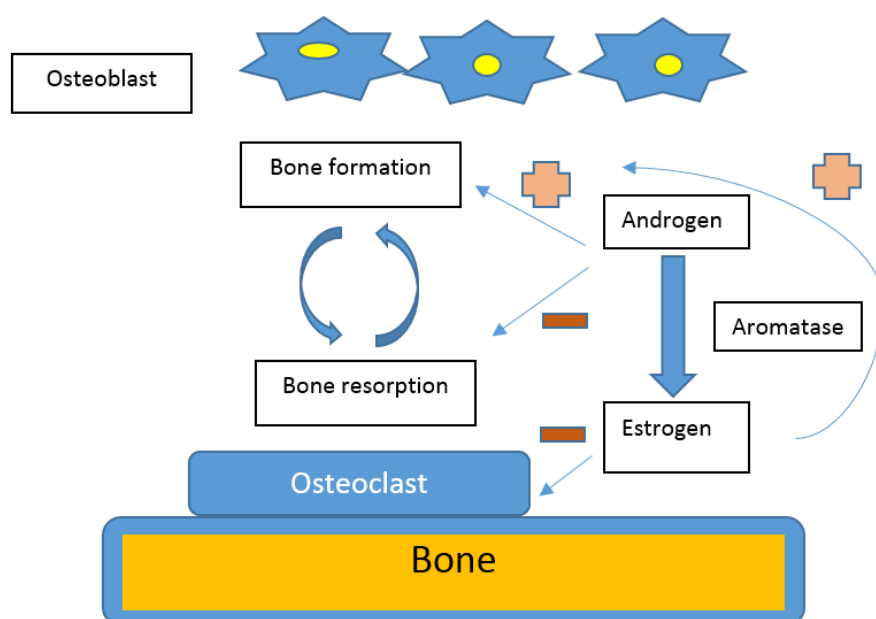
ระยะเวลาเพื่อเข้าสู่ระดับคงที่ในเวลา 3-6 เดือนหลังจากเริ่มให้วิตามินดี เสริม ขึ้นกับชนิดของวิตามินดีที่ให้ ดังนั้นในการศึกษานี้เราจึงเริ่มตรวจวัดระดับวิตามินดี หลังจากการให้วิตามินดีเสริมหลังจาก 6 เดือน ขึ้นไป ซึ่งระยะเวลาหลังจากนี้ระดับวิตามินดีจะมีการเปลี่ยนแปลงไม่มากนัก (1),(2).



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันยาค้านฮอร์โมนกลุ่ม 3rd generation Aromatase inhibitors (AIs) เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane ถือเป็นการรักษาเสริมที่เป็นมาตรฐานภายหลังการผ่าตัดเต้านม ในคนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือน โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้คือการยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนแอนโดรเจน (Androgen) ไปเป็นฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ทั้งในเนื้อเยื่อไขมัน รวมถึงในเซลล์มะเร็งด้วยซึ่งในที่สุดแล้วก็จะนำไปสู่จะนำไปสู่การลดลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในเลือด (3) (4) แต่ในขณะเดียวกันการลดลงของระดับเอสโตรเจนในเลือดก็นำไปสู่การลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูก และเพิ่มความเสี่ยงของภาวะกระดูกหักได้ในที่สุด ตามกลไกดังรูป



รูป 2 กลไกการทำงานของยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์

โดยก่อนหน้านี้ได้มีการศึกษาหลายการศึกษา เช่น The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial โดย Jack Cuzick และคณะเมื่อปี ค.ศ.2010 โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบ efficacy และ safety ของการให้ยา tamoxifen (20mg) เทียบกับการให้ยา Anastrozole (1 mg) เป็นเวลา 5 ปีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต้น ที่อยู่ในภาวะหมดประจำเดือน พบว่าในระหว่างการรักษานั้นอัตราการหักของกระดูก ของคนไข้ที่ได้รับยา anastrozole สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา tamoxifen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.33, 95% CI 1.15–1.55; $p < 0.0001$) แต่อย่างไรก็ดีจากการศึกษาต่อไปจนครบ 10 ปี พบว่าอัตราการหักของกระดูกไม่แตกต่างกัน (OR 0.98, 95% CI 0.74–1.30; $p = 0.9$) (4) เช่นเดียวกับการศึกษาของ International Group (BIG) 1-98 trial ของ Meredith M Regan และคณะก็พบว่าในแง่ safety ของการให้ยา letrozole เทียบกับยา tamoxifen พบว่ามีอุบัติการณ์ของการหักของกระดูกในกลุ่มที่ได้รับยา Letrozole สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา tamoxifen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.4% vs 1.8%)(5)

อัตราการลดลงของ BMD จากการศึกษาของ Hiroaki Inoue และคณะในปี 2015 ที่ศึกษาผลของยา anastrozole ต่อความหนาแน่นของมวลกระดูกพบว่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) ที่ 6 เดือนภายหลังเริ่มยา anastrozole ของกระดูกส่วน lumbosacral spine (LS) และ femoral neck (FN) จะลดลงจากค่าตั้งต้นก่อนการเริ่มยาประมาณ 0.5% และ 1.5 % ตามลำดับ และที่ 24 เดือน BMD ของกระดูก Lumbosacral spine จะลดลงถึง 4.3% (4) โดยคนไข้บางส่วนในการศึกษาได้รับวิตามินดี (20 IU/day) และแคลเซียม (600 mg/day) เสริมด้วย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Catherine Van Poznak และคณะในปี 2010 พบว่าผลของยา anastrozole ต่อความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) ที่ 12 เดือนภายหลังเริ่มยา anastrozole ของกระดูกส่วน lumbar spine และ Hip จะลดลงจากค่าตั้งต้นก่อนการเริ่มยาประมาณ 0.6% และ 0.4 % ตามลำดับในกลุ่มที่ T-score > -1 , และ 1.2% และ 0.4% ในที่กลุ่มที่ T-score < -1 แต่ > -2 (6)

ตาราง 1 แสดงความเสี่ยงของการหักของกระดูก เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา Aromatase inhibitors และ Tamoxifen

	Endpoint	AI vs Comparator	P Value
ATAC	Lumbar spine BMD, 24 mo	Anastrozole vs Tamoxifen 4.0% 1.9%	.003
	Fracture, 40 mo	7.1% 4.4%	<.0001
	Fracture, 60 mo	11.0% 7.7%	<.05
Ma17	Total hip BMD, 24 mo	Letrozole vs Placebo -3.6% -0.71%	.044
	Osteoporosis, 30 mo	8.0% 6.0%	.003
BIG1-98	Fracture, 24 mo	Letrozole vs Tamoxifen 5.7% 4.0%	0.0006
ABCSG-8/ARNO-95	Fracture, 28 mo	Anastrozole vs Tamoxifen 2.4% 1.2%	<.0001
ABCSG-1	Lumbar spine BMD, 36 mo	Exemestane vs Tamoxifen -3.17% -.19%	<.0001
IES	Lumbar spine BMD, 12 mo	Exemestane vs Tamoxifen -3.17% -.19%	<.0001
	Total hip BMD, 12 mo	-2.15% -.58%	.001
	Fracture, 31 mo	3.1% 2.3%	.05
Lonning et al	Femoral neck BMD, 24 mo	Exemestane vs Placebo -2.72% -1.48%	0.023

โดยสรุปแล้วอัตราการลดลงของความหนาแน่นกระดูกหลังจากได้ยา อะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์คือ 3-5% ต่อปี ซึ่งมากกว่าอัตราการลดลงของมวลความหนาแน่นกระดูกในสตรีวัยหมดประจำเดือนปกติคือประมาณ 2% ในปีแรก และ 1% ในปีต่อมา(7) การศึกษาหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ได้พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของอัตราการหักของกระดูกในกลุ่มที่ได้ยา aromatase inhibitors เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี (8) (9) (10) รายละเอียดแสดงตามตารางที่ 1

วิตามินดี และแคลเซียมถือเป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อความหนาแน่นของมวลกระดูกและอัตราการหักของกระดูก (11) (12) โดยภาวะขาดวิตามินดีจะมีผลต่อเมตาโบลิซึมของแคลเซียม ฟอสฟอรัส และ กระดูก โดยทำให้การดูดซึม แคลเซียม และ ฟอสฟอรัสจากทางเดินอาหารลดลง ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งในภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของพาราไธรอยด์จะมีการสลายแคลเซียมจากกระดูกและเพิ่มการขับฟอสฟอรัสทางไต ด้วยเหตุจาก PTH-mediated osteoclastic activity นี้จึงทำให้มีการลดลงของความหนาแน่นมวลกระดูกในที่สุด โดยสาเหตุทั่วไปของการขาดวิตามินดี ได้แสดงไว้แสดงดังตารางที่ 2

ตาราง 2 แสดงสาเหตุของการขาดวิตามินดี

สาเหตุ
1. Reduced skin synthesis (ลดการสังเคราะห์วิตามินดี โดยผิวหนัง)
1.1. ช่วงเวลาของวัน ในช่วงเช้าและช่วงเย็นจะมีแสงรังสีเหนือม่วงแผ่มาถึงผิวโลกน้อยมาก ทำให้ช่วงเวลานี้ผิวหนังมีการผลิตวิตามินดีได้น้อย
1.2 มุมตกกระทบของแสงอาทิตย์และฤดูกาล ในช่วงฤดูร้อนมุมระหว่างแนวตั้งเหนือศีรษะและแนวเส้นแสงอาทิตย์ (zenith angle) จะน้อยที่สุด ความเข้มของแสงรังสีเหนือม่วงที่มาถึงผิวโลกจึงมีมากที่สุด
1.3 ตำแหน่งทางภูมิศาสตร์ของถิ่นที่อยู่อาศัย ตำแหน่งใกล้เส้นศูนย์สูตรจะมีความเข้มของแสงรังสีเหนือม่วงมากที่สุด
1.4 ระดับความสูง ที่ระดับความสูงมาก จะได้รับแสงรังสีเหนือม่วงได้มาก เนื่องจากการเดินทางของแสงรังสีเหนือม่วงผ่านชั้นบรรยากาศมีระยะทางสั้นลง
1.5 มลภาวะสิ่งแวดล้อม อาทิ เมฆ หมอกควัน ฝุ่นละอองในอากาศ (18)
1.6 สารที่ก่อให้เกิดการสะท้อนกลับของแสง เช่น หิมะ ทราย น้ำ กระจก พลาสติก ต่างก็สามารถทำให้แสงรังสีเหนือม่วงสะท้อนกลับได้ จึงมีผลทำให้เราได้รับแสงรังสีเหนือม่วงได้น้อยลง
1.7 พฤติกรรมการดำเนินชีวิตประจำวัน เช่น การทาครีมกันแดด หรือชนิดของเสื้อผ้าที่สวมใส่ ต่างก็มีผลต่อการสังเคราะห์วิตามินดีที่ผิวหนัง

<p>1.8 สีผิว สีผิวของแต่ละบุคคลจะแตกต่างกันตามพันธุกรรมและปัจจัยสิ่งแวดล้อม ตัวกำหนดสีผิวคือปริมาณเม็ดสี melanin ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นตัวกันแสง โดยการดูดซับ แสงรังสีเหนือม่วงไว้ เพื่อป้องกันไม่ให้ผิวหนังเกิดการไหม้แดด ดังนั้นคนที่มีผิวสีเข้ม จึงต้องได้รับแสงแดดที่นานกว่าคนผิวขาวในการที่จะสังเคราะห์วิตามินดีให้ได้ ปริมาณเท่ากัน</p>
<p>1.9 อายุ เมื่อมีอายุมากขึ้นการสังเคราะห์วิตามินดีจะน้อยลง ทั้งนี้เนื่องจาก 7- dehydrocholesterol ซึ่งเป็นสารต้นกำเนิดของวิตามินดีสามที่ผิวหนังมีปริมาณลดลงตาม อายุ ดังนั้นผู้สูงอายุจึงมีการสังเคราะห์วิตามินดีที่ผิวหนังได้น้อยกว่าวัยรุ่นหากให้ ได้รับแสงแดดในปริมาณที่เท่ากัน</p>
<p>2. Bioavailability ลดลง</p>
<p>2.1 ภาวะ malabsorption</p>
<p>2.2 ความอ้วน</p>
<p>3. เพิ่มการทำลายวิตามินดี</p>
<p>4. การให้นมบุตร</p>
<p>5. ลดการสร้างของ 25-hydroxyvitamin D เช่น ภาวะตับวาย</p>
<p>6. มีการเสีย 25-hydroxyvitamin D ทางปัสสาวะ</p>
<p>Nephrotic syndrome</p>
<p>7. ลดการสร้าง 1,25-dihydroxyvitamin D</p>
<p>ภาวะไตวายเรื้อรัง</p>

มีหลายการศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าระดับวิตามินดีมีความสัมพันธ์กัน (13, 14) กล่าวคือยิ่งระดับวิตามินดีต่ำ จะมีแนวโน้มว่าจะพบภาวะการบางของกระดูกมากขึ้น โดยความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินดีของประชากรทั่วไปแตกต่างกันไปตามแต่ละบริเวณของโลก โดยพบประมาณ 40-92%(15) รวมทั้งข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขได้สำรวจระดับวิตามินดีของประชากรไทยไว้ในปี 2554 ได้แสดงให้เห็นว่าในบางบริเวณของประเทศ โดยเฉพาะในเขตเมืองประชากรส่วนใหญ่ยังมีภาวะพร่องวิตามินดีอยู่ (ตารางที่ 3,4) รวมทั้งข้อมูลในคนไข้

						(75 nmol/L)	(50 nmol/L)
กรุงเทพมหานคร	ชาย	138	15-91	27.7±8.3	69.0± 20.7	66.7	10.8
	หญิง	142	14-93	24.5±7.5	61.1 ±18.7	75.5	24.2
	รวม	280	14-93	26.0±8.1	64.8± 20.1	71.4	17.9
ภาคกลาง	ชาย	297	14-91	34.6±9.3	86.5± 23.3	36.2	2.1
	หญิง	294	15-91	29.3±7.1	73.0± 17.8	59.2	11.4
	รวม	591	14-91	31.9±8.6	79.5 ±21.5	48.1	6.9

					88.5 ±		
ภาคเหนือ	ชาย	291	93 - 16	35.5 ± 9.2	22.9	27.9	0.9
	หญิง	294	15 - 98	30.1 ± 7.5	18.6	50.8	6.5
	รวม	585	15-98	32.7 ± 8.8	22.0	39.6	3.8
	ชาย	297	15 - 91	35.2 ± 6.0	15.0	25.1	0.1
	หญิง	296	90 - 16	30.7 ± 5.6	14.1	51.0	3.7
	รวม	593	15-91	33.0 ± 6.1	15.2	38.1	1.9
ภาคใต้	ชาย	298	15 - 94	12.0	30.0	29.4	1.5

					69.5 ±		
	หญิง	294	15 - 92	27.8 ± 9.3	23.3	65.8	12.9
	รวม	592	15-94	11.7	29.1	48.1	7.4
				31.4 ±	78.3 ±		
รวมทุกพื้นที่	ชาย	1321	14-94	34.4 ± 8.8	21.9	32.6	1.9
	หญิง	1320	14-98	29.3 ± 7.3	18.3	57.3	9.3
					73.0 ±		
	รวม	2641	14-98	31.8 ± 8.5	21.0	45.2	5.7
					79.3 ±		

ตาราง 4 ระดับวิตามินดี (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) แบ่งตามอายุ เพศ และเขตเทศบาล (17)

ตัวแปร	25(OH)D (ng/mL)				
		ชาย	หญิง	<i>p</i>	ทั้งหมด
อายุ (ปี)	15 - 29	31.8 ± 7.9** (n = 223)	27.8 ± 6.6** (n = 223)	<0.001	29.8 ± 8.2** (n = 446)
	30 - 44	35.7 ± 10.2* ** (n = 219)	28.3 ± 7.2** (n = 217)	<0.001	32.0 ± 9.2* ** (n = 436)
	45 - 59	34.7 ± 8.7* ** (n = 224)	30.2 ± 7.0* ** (n = 219)	<0.001	32.3 ± 8.7* ** (n = 443)
	60 - 69	36.3 ± 7.8* ** (n = 222)	32.1 ± 6.7* (n = 219)	<0.001	34.1 ± 8.1* ** (n = 441)
	70 - 79	38.1 ± 8.5* (n = 217)	33.6 ± 9.9* (n = 222)	<0.001	35.5 ± 10.0 (n = 439)
	> 80	38.8 ± 8.9* (n = 216)	32.3 ± 9.9* (n = 220)	<0.001	35.3 ± 11.7 (n = 436)
เขตเทศบาล	ชนบท	35.6 ± 10.2 (n = 586)	30.4 ± 8.0 (n = 597)	<0.001	33.0 ± 8.4 (n = 1183)

	เมือง	31.4 ± 17.8*** (n = 735)	26.7 ± 11.9*** (n = 723)	<0.001	29.0 ± 19.8*** (n = 1458)
--	-------	-----------------------------	--------------------------------	--------	---------------------------------

จากข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มใหญ่ๆ หลายการศึกษาบ่งชี้ว่าการให้วิตามินดีเสริม ไม่ว่าจะให้ยาแคลเซียมเพิ่มเติมหรือไม่ จะมีผลในการเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกและลดอัตราการหักของกระดูกได้ (18-21) ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อภาวะกระดูกพรุนหรือกระดูกบางนั้น ส่วนใหญ่ในต่างประเทศแนะนำให้มีการรักษาเสริมของแคลเซียม โดยแนะนำขนาดที่ให้คือ 1200 mg ของ elemental calcium ร่วมกับ 400-1000 IU ของวิตามินดีต่อวัน โดยรูปแบบของวิตามินดีเสริมแสดงตามตารางที่ 5 ส่วนการให้ยา anti-resorptive agent นั้น The ASCO clinical guidelines แนะนำให้เริ่มในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้ยา aromatase inhibitor ที่มีภาวะosteoporosis (T score ≤ -2.5) (22) ส่วนค่า T score ระหว่าง -2.5 ถึง -1 นั้นให้ใช้เป็นตัวเลือกหนึ่งในการรักษาได้ ส่วน National Osteoporosis Foundation (22) แนะนำให้ใช้ anti-resorptive therapy เมื่อ T score < -2 ส่วนค่า T score ระหว่าง -2 ถึง -1.5 นั้นให้ใช้ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ร่วมด้วย ตามตารางที่ 6 (23) (24)(14)

ตาราง 5 แสดงรูปแบบของวิตามินดีเสริม

Supplements Prescription	Over the counter
Vitamin D2 (ergocalciferol) 20,000 IU/capsule	Multivitamin 400 IU vitamin D, D2, or D3
Vitamin D2 (ergocalciferol) 50,000 IU/capsule	vitamin D, D2, or D3
Drisdol (vitamin D2) liquid supplements 8000 IU/ml	

ตาราง 6 คำแนะนำในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยา อะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ (25) (26)

DXAT Score*	วินิจฉัย	Recommendations
>-1	ปกติ	ตรวจ BMD ปีละ 1 ครั้ง
-1 to -2.5	กระดูกบาง	ตรวจ BMD ปีละ 1 ครั้ง พิจารณารักษาด้วย bisphosphonate ถ้ามีภาวะผิดปกติ และความเสี่ยงในการหักของกระดูก แคลเซียม $\geq 1,200$ mg/d วิตามินดี 400 to 800 IU/d
$\leq -2.5b$	กระดูกพรุน	ตรวจ BMD ปีละ 1 ครั้ง เริ่มรักษาด้วย bisphosphonate ถ้ามีภาวะผิดปกติ และความเสี่ยงในการหักของกระดูก แคลเซียม $\geq 1,200$ mg/d วิตามินดี 400 to 800 IU/d
≤ -2.5 (with ≥ 1 fragility fracture)	กระดูกพรุนรุนแรง	ตรวจ BMD ปีละ 1 ครั้ง เริ่มรักษาด้วย bisphosphonate ถ้ามีภาวะผิดปกติ และความเสี่ยงในการหักของกระดูก แคลเซียม $\geq 1,200$ mg/d วิตามินดี 400 to 800 IU/d

* DXA = dual-energy x-ray absorptiometry.

ในปัจจุบันถึงแม้ว่าจะมีการตรวจระดับวิตามินดี อย่างแพร่หลายมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าการประเมินระดับวิตามินดีอย่างต่อเนื่องในคนไข้มะเร็งเต้านมที่

ได้รับการรักษาด้วยยา อะโรมาเทสอินฮิบิเตอร์นั้นมีความจำเป็นจริงๆ หรือไม่ การศึกษาวิจัยนี้อาจมีส่วนในการตอบคำถามนี้

ภาวะขาดวิตามินดี และอาการปวดเรื้อรังทั่วไป (chronic wide spread pain) และไฟโบรไมยอัลเจีย (fibromyalgia) syndrome

ภาวะไฟโบรไมยอัลเจีย (fibromyalgia) เป็นภาวะการปวดเรื้อรังของพังผืดและกล้ามเนื้อ ที่มีการกระจายทั่วไปทั้งร่างกาย (chronic wide spread pain) โดยที่มักจะเกิดร่วมกับอาการอื่นๆ เช่น การอ่อนเพลีย วิตกกังวล นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ซึ่งโดยทั่วไปจะนำมาสู่การมีคุณภาพชีวิตที่ต่ำลง โดยภาวะนี้มีความชุกเฉลี่ยประมาณร้อยละ 0.5-5 ในประชากรทั่วโลก รวมทั้งข้อมูลจากแผนกผู้ป่วยนอก กองเวชศาสตร์ฟื้นฟู โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (27) ก็พบภาวะนี้ในความชุกใกล้เคียงกัน โดยอาศัย เครื่องมือวินิจฉัยกลุ่มอาการไฟโบรไมยอัลเจีย ตาม the 2010 American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia ซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นเป็นเพศหญิง (ร้อยละ)93.33) โดยก่อนหน้านี้ ได้มีการศึกษาระดับ meta-analysis เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะ hypovitaminosis D และ chronic wide spread pain โดยจากผลการศึกษาพบว่า ภาวะขาดวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับภาวะ chronic wide spread pain โดยใช้ค่า cut off ของระดับวิตามินดีที่ 8-10 ng/mL จึงสามารถแยกผู้ป่วยที่มี และไม่มีภาวะ chronic wide spread pain ได้ดีที่สุด (28) และมีการศึกษาในประเทศซาอุดีอาระเบียในปี 2010 ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดี และได้รับการรักษาด้วย ergocalciferol 50,000 IU ต่อสัปดาห์ พบว่าอาการของ fibromyalgia ดีขึ้นเมื่อระดับวิตามินดีเกิน 30 ng/mL และดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อระดับวิตามินดีเกิน 50 ng/mL (29)

Fibromyalgia diagnostic syndrome(30)
<p>Criteria</p> <p>A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following 3 conditions are met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Widespread pain index (WPI) 7 and symptom severity (SS) scale score 5 or WPI 3–6 and SS scale score 9. 2) Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months. 3) The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain.
Ascertainment

- 1) WPI: note the number areas in which the patient has had pain over the last week.
 In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19.
 Shoulder girdle, left Hip (buttock, trochanter), left Jaw, left Upper back Shoulder
 girdle, right Hip (buttock, trochanter), right Jaw, right Lower back Upper arm, left
 Upper leg, left Chest Neck Upper arm, right Upper leg, right Abdomen Lower
 arm, left Lower leg, left Lower arm, right Lower leg, right

- 2) SS scale score:

Fatigue

Waking unrefreshed

Cognitive symptoms

For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past
 week using the following scale:

0 no problem

1 slight or mild problems, generally mild or intermittent

2 moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level

3 severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems

Considering somatic symptoms in general, indicate whether the patient has:*

0 no symptoms

1 few symptoms

2 a moderate number of symptoms

3 a great deal of symptoms

The SS scale score is the sum of the severity of the 3 symptoms (fatigue,
 waking unrefreshed, cognitive symptoms) plus the extent (severity) of
 somatic symptoms in general. The final score is between 0 and 12.

* Somatic symptoms that might be considered: muscle pain, irritable bowel
 syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problem, muscle
 weakness, headache, pain/cramps in the abdomen, numbness/tingling,
 dizziness, insomnia, depression, constipation, pain in the upper abdomen,
 nausea, nervousness, chest pain, blurred vision, fever, diarrhea, dry mouth,
 itching, wheezing, Raynaud's phenomenon, hives/welts, ringing in ears,

vomiting, heartburn, oral ulcers, loss of/change in taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity, hearing difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms

ในส่วนของคนไข้มะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยา อะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ซึ่งมีผลข้างเคียงสำคัญอันหนึ่งคืออาการปวดข้อและกล้ามเนื้อ ตามการศึกษาของ phase II study ในปี 2011 (20) พบว่าการให้วิตามินเสริมในขนาด 50000 IU ต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 8 และ 16 สัปดาห์ ในคนไข้ที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในระดับ 20-29 ng/mL และ 10-20 ng/mL ตามลำดับเทียบกับการให้วิตามินดีตามขนาดที่แนะนำ คือ 400 IU ต่อวันสามารถทำให้อาการปวดข้อและกล้ามเนื้อดีขึ้นได้ โดยที่ 2 เดือนหลังให้วิตามินจะแนบความปวดจาก Brief Pain Inventory และ Fibromyalgia Impact Questionnaire ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามผลของการลดอาการปวดข้อและกล้ามเนื้อไม่ได้คงอยู่หากไม่ได้มีการให้การรักษาเสริมด้วยวิตามินดีระดับดังกล่าวต่อในระยะยาว (มากกว่า 4 และ 6 เดือน) จากข้อมูลดังกล่าวผู้วิจัยจึงได้ทำการสอบถามอาการทางกระดูกและกล้ามเนื้อกับผู้เข้าร่วมวิจัยด้วย เพื่อนำผลมาเปรียบเทียบระหว่างประชากรที่มีระดับวิตามินดีปกติ และกลุ่มที่มีภาวะพร่องวิตามินดี

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็น observational study ชนิด Analytic design, Cross-sectional study

3.2 ระเบียบการวิจัย (Research methodology)

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากร และตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย(Target Population)

คนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่งถึงระยะที่สาม ในภาวะหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ ในประเทศไทย

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study Population)

คนไข้มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่งถึงระยะที่สามในภาวะหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ระหว่าง 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2559

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่งถึงระยะที่สามที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยารับรองที่อยู่ในภาวะหมดประจำเดือนที่ได้เริ่มรับการรักษาด้วยยา aromatase inhibitor โดยสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีอย่างน้อย 1 เดือน
2. ECOG performance status 0-2
3. มีผลการตรวจมวลความหนาแน่นกระดูกตั้งต้นก่อนและหลังได้ยา aromatase inhibitor ในช่วง 1-2 ปี และมีผลการตรวจระดับวิตามินดี 1 ครั้งหลังได้รับยา aromatase inhibitor ในช่วง 1-2 ปี

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะ osteoporosis (BMD : T score <-2.0)
2. ผู้ป่วยที่โรคกระดูกพรุนทุติยภูมิหรือโรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุ
3. ผู้ป่วยที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาร่วมด้วย anti-resorptive agent
5. ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่กระดูก
6. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ หรือไตผิดปกติ
7. ผู้ป่วยที่ได้รับยากลับโคคอร์ตติคอยด์ติดต่อกันมากกว่า 3 เดือน
8. ผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperparathyroidism
9. ผู้ป่วยที่ยังสูบบุหรี่ หรือดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 2 แก้วต่อวัน
10. มีภาวะเสี่ยงต่อกระดูกหัก เช่น ตาบอด, สมองเลื้อม หรือมีประวัติกระดูกหักมาก่อน
11. ผู้ป่วยที่มีภาวะข้ออักเสบรูมาตอยด์

3.3 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษาหาความแตกต่างของ percent of BMD change ในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามิน D ในเลือดอยู่ในกลุ่ม sufficiency และกลุ่ม insufficiency โดยใช้เปอร์เซ็นต์ที่

เปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก(BMD) บริเวณกระดูกส่วน lumbar spine ซึ่งพบว่าเป็นส่วนที่มีการเปลี่ยนแปลงเร็วและมากที่สุดที่ 12 เดือนภายหลังเริ่มยา aromatase inhibitor และได้วิตามินดีและแคลเซียมเป็น 1.2-2 % (ตามการศึกษาของ Catherine Van Poznak และ ATAC trial โดย Jack Cuzick และคณะ ในปี 2010) แต่อย่างไรก็ตามในประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้ ที่ยังขาด vitamin D ยังไม่มีข้อมูลของการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูกว่ามากหรือน้อยเพียงใดในช่วง 2 ปีแรก จึงใช้ค่าการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกส่วน lumbar spine ที่ถือว่ามีผลทางคลินิก คือมากกว่า 3 %

สูตร

$$n (\text{ขนาดกลุ่มตัวอย่าง}) = n = \frac{2\sigma^2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{\Delta^2}$$

n = ขนาดกลุ่มตัวอย่างของแต่ละกลุ่มที่ต้องการ

ค่า Z $\alpha/2$ จากการเปิดตาราง two-tailed = 1.96

β = type II error β = 0.20

Z β = ค่าจุดตัดสินใจที่บ่งบอกความสามารถในการจำแนกความแตกต่างร้อยละ 80

ดังนั้นค่า Z β 0.20 ค่า Z β = 0.84

Δ (delta หรือ δ) = $\mu_2 - \mu_1$ (mean difference) พิจารณาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูกในกลุ่มวิตามินดีในกลุ่มที่มีระดับวิตามินดีในเลือดมากกว่า 20 ng/ml และน้อยกว่า 20 ng/ml

σ^2 = ค่าความแปรปรวน ของตัวแปรผล

แทนค่า $n = 2(4.9)^2[1.96+0.84]^2/[4]^2 = [2 \times 17.38 \times 7.84]/3^2$

n=30.2

สรุปใช้จำนวน n กลุ่มละ 31 คน

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

1. รวบรวมรายชื่อผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่งถึงระยะที่สาม ที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยารับรองที่อยู่ในภาวะหมดประจำเดือนที่ได้เริ่มรับการรักษาด้วยยา aromatase inhibitor โดยสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีอย่างน้อย 1 เดือน
2. บันทึกข้อมูลเบื้องต้น เช่น อายุ, BMI, marital status, education level, employment status, and such medical comorbidities as osteopenia and osteoporosis, breast cancer stage,

chemotherapy and tamoxifen use, vitamin D supplementation, and previously documented serum vitamin D levels.

3. ตรวจ BMD พร้อมเจาะระดับ 25-HydroxyvitaminD, Parathyroid hormone, calcium, ALP หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์เป็นระยะเวลา 1 ปี หรือ 2 ปี

4. ดูข้อมูลค่า BMD ตั้งต้นก่อนเริ่มรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ (ในกรณีที่มีข้อมูลเพื่อนำมาใช้เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่น)

5. วิเคราะห์ข้อมูลเพื่อดูความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดี และความหนาแน่นมวลกระดูก และวิเคราะห์ความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนของมวลกระดูกในช่วงระยะเวลา 1 ปี ในกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับวิตามินดี ปกติ และกลุ่มที่พร่องวิตามินดี

การตรวจ Vitamin D total (25-HydroxyvitaminD)

1. สิ่งส่งตรวจ (specimen) ปริมาณและภาชนะที่ใช้เก็บ
เลือด ปริมาณ 2-3 มิลลิลิตร ใส่หลอดเก็บเลือดที่ใส่สารกันเลือดแข็งชนิด EDTA
2. การส่งสิ่งส่งตรวจและข้อควรระวัง
การส่งสิ่งส่งตรวจควรมาถึงห้องปฏิบัติการภายใน 2 ชั่วโมง
3. การรายงานผล :
รายงานเป็นหน่วย โดยใช้ค่าอ้างอิง (reference value) - ≥ 30 ng/mL
4. วิธีการวิเคราะห์ (methodology) :
Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)
5. สิ่งรบกวนต่อการวิเคราะห์ (interference) :
 - 1.) สิ่งส่งตรวจที่มองเห็นว่ามี hemolysis (hemoglobin > 2 g/L) อาจรบกวนการทดสอบ
 - 2.) เลือดที่มีสารต่อไปนี้ไม่รบกวนการทดสอบ
- Bilirubin < 66 mg/dL

- Intralipid < 400 mg/dL
 - Biotin < 70 ng/mL
- 3.) ยาที่ใช้ทั่วไปจำนวน 18 ชนิดและยาจำเพาะ 5 ชนิด (Ibandronate, Alfacalcidol, Alendronate, Pamidronate และ Zoledronate) ไม่รบกวนการทดสอบ
- 4.) ผู้ป่วยที่ได้รับไบโอตินขนาดสูง (5 mg/day) จะสามารถเจาะเลือดตรวจได้หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายไม่น้อยกว่า 8 ชั่วโมง
- 5.) พบได้น้อยมาก ในกรณีที่คนไข้มีแอนติบอดีระดับสูงมากต่อ streptavidin หรือ ruthenium อาจจะมีผลต่อการทดสอบได้



รูป 3(A)



รูป 3(B)



รูป 3(C)

รูป 3 แสดงห้องปฏิบัติการการตรวจวิตามินดี

การตรวจ BMD

ตรวจด้วยเครื่อง DEXA ยี่ห้อ Hologic รุ่น Delphi W และ รุ่น Discovery A มี %CV ประมาณ 0.3-0.4% ที่สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยตรวจบริเวณ Lumbar spine และ Hip โดยประเมินเป็น g/cm^2 , T score, Z score



รูป 4 เครื่อง DEXA ยี่ห้อ Hologic รุ่น Delphi W และ รุ่น Discovery A



รูป 5 เครื่อง DEXA ยี่ห้อ Hologic รุ่น Delphi W และ รุ่น Discovery A

3.5 การรวบรวมข้อมูล (data collection)

ข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายที่เข้า inclusion criteria จะได้รับการบันทึกลงในแบบฟอร์ม และเก็บข้อมูลที่สำคัญข้างต้น จากนั้นติดตามไปจนกระทั่งครบ 1 ปี เพื่อดูค่า BMD (g/cm^2) , 25-HydroxyvitaminD

3.6 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

ผู้ป่วยส่วนมากได้รับการทำ BMD หลังจากการได้รับการรักษาเริ่มต้นไปแล้วเป็นระยะเวลาเวลานานทำให้ไม่ได้ค่า baseline ที่แท้จริงก่อนเริ่มรักษา โดยไม่ได้มีการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงอย่างสม่ำเสมอ หรือไม่ได้ทำการตรวจติดตามในผู้ป่วยที่มี BMD อยู่ในระดับปกติ หรือ osteopenia

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

1. ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพเช่นเพศ, อาชีพ, เชื้อชาติ จะนำเสนอในรูปแบบตาราง แผนภูมิแท่งหรือแผนภูมิวงกลมโดยจะแสดงค่าเป็นร้อยละหรือความถี่

2. ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) เช่น อายุระดับวิตามินดี , BMD จะนำเสนอในลักษณะของค่าเฉลี่ยร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือค่ามัธยฐานร่วมกับค่าพิสัย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย unpaired Student's test
3. วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดี ต่อความหนาแน่นมวลกระดูก ในคนไข้ มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่ง ถึง ระยะที่สาม ในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์มาเป็นระยะเวลา 1 ปี หรือ 2 ปี โดยใช้ *Pearson correlation*
4. หาความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลง BMD ระหว่างผู้ป่วยที่มีวิตามินดีปกติ และภาวะพร่องวิตามินดี ใช้ *chi-square test*
5. ใช้ *multivariate analyses* ในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง demographic and clinical variables และระดับ vitamin D

โดยใช้ระบบ SPSS version 22.0 ของ window ในการวิเคราะห์ข้อมูล และในการวิเคราะห์ทั้งหมด นัยสำคัญของความแตกต่างคิดที่ค่า $p < 0.05$

บทที่ 4

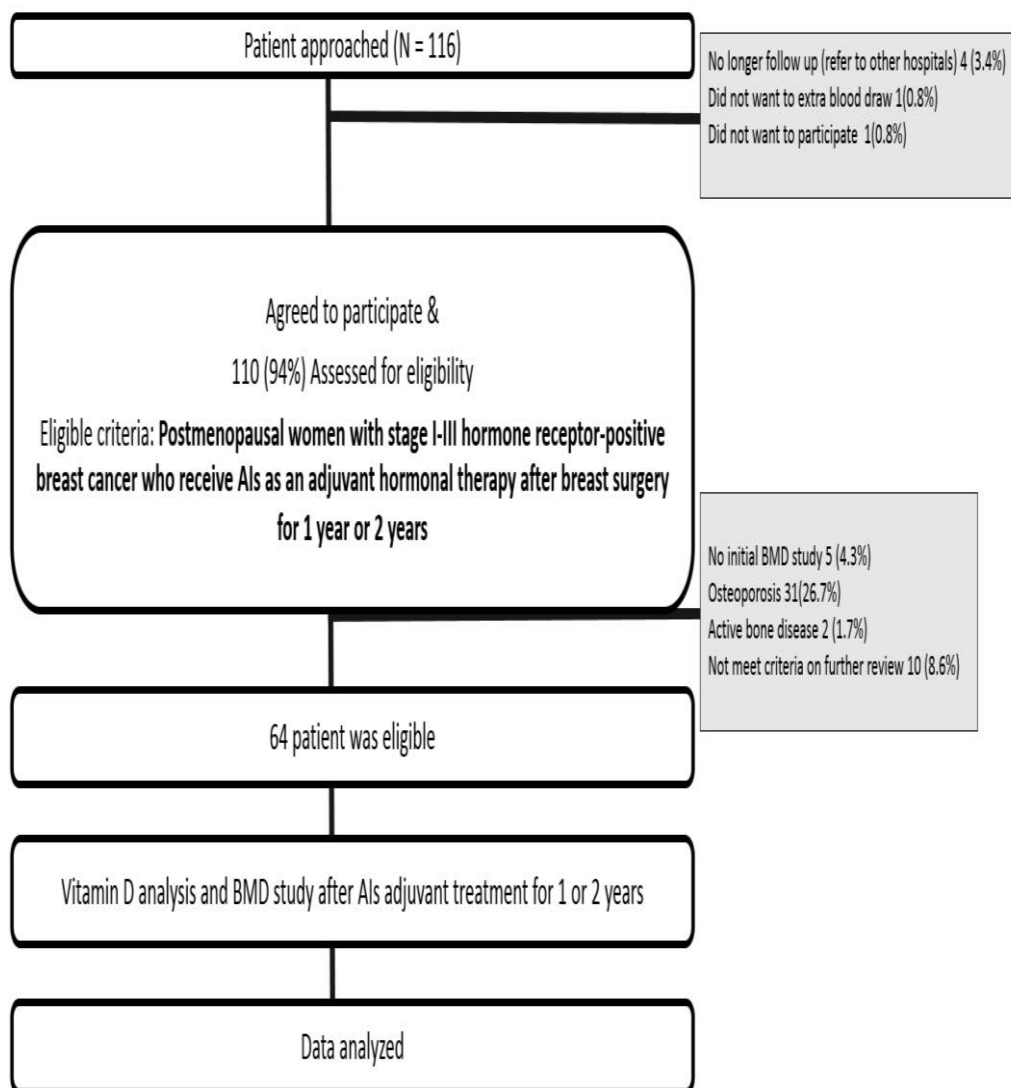
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ประชากรที่นำมาศึกษา

อยู่ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม 2557 ถึง ธันวาคม 2558 โดยมีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1-3 ที่ได้รับยา aromatase inhibitor เป็นการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดทั้งหมด 116 คน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 4 คน (3.4%) ไม่ได้ทำการตรวจติดตามการรักษาต่อเนื่องที่ รพจุฬาลงกรณ์ฯ, 1 คน (0.8%) ไม่ต้องการเจาะเลือดเพิ่มเติม และ 1 คน (0.8%) ไม่ต้องการเข้าร่วมการศึกษา โดยมีผู้ป่วยจำนวน 110 คนอยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมการรักษา จากนั้นได้มีการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา รวม 48 คน เนื่องจาก 5 คน (4.3%) ไม่มีผลการตรวจมวลกระดูกตั้งต้นก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา aromatase inhibitor, 31 คน (26.7%) มีภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis), 2 คน (1.7%) มีโรคกระดูกเรื้อรัง และ 10 คน (8.6%) มีคุณสมบัติอื่นๆไม่ครบตามเกณฑ์ โดยสรุปมีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการศึกษาทั้งหมด 64 คน ดังแสดงใน consort diagram (รูปภาพที่ 6)

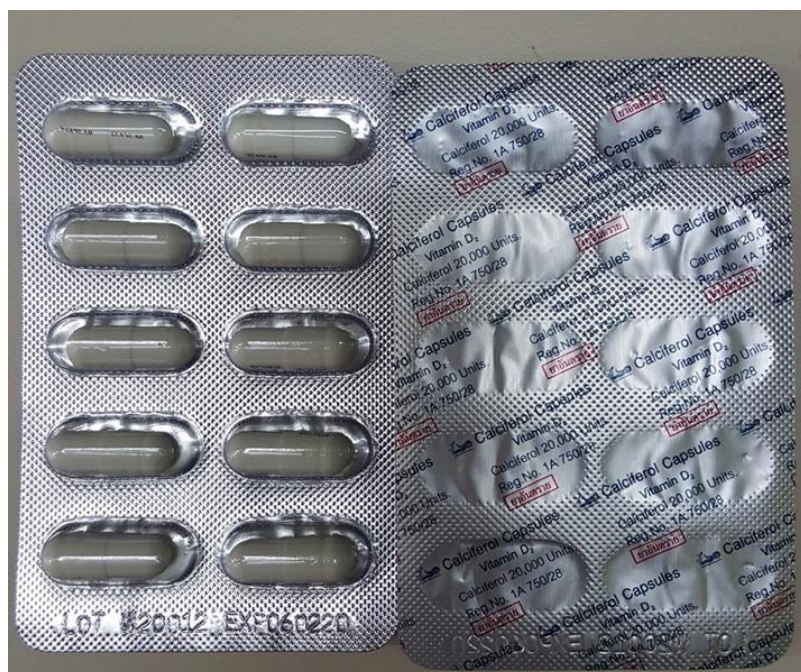
รูป 6 แสดงการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในโครงการวิจัย



ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมดมี อายุเฉลี่ย 62.70 ± 8.27 ปี น้ำหนัก, ส่วนสูงและ BMI เฉลี่ยคือ 60.39 ± 7.97 กิโลกรัม, 155.29 ± 5.17 เซนติเมตร และ 25.08 ± 3.35 กิโลกรัม²/ตารางเมตร ตามลำดับ โดยแบ่งเป็น ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่หนึ่ง 16 (25%) คน ระยะที่สอง 19 (29.6%) คน และระยะที่สาม 3 (4.6%) คน, ผู้ป่วย 45 คน (70%) ได้รับยาเคมีบำบัด 9 คน (14.06%) ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด เป็นการรักษาเสริม, ผู้ป่วย 48 (75%) คน จากผู้ป่วยทั้งหมด อาศัยอยู่ในเมือง และ 16 (25%) คน อาศัยอยู่นอกเมือง โดย

เกือบทั้งหมด 61(95%) มี physically active โดยหมายถึงความสามารถในการประกอบกิจกรรมในชีวิตประจำวัน การทำงานบ้าน งานอาชีพ การเดินทางไปมาที่ต่างๆแต่ละวัน และการทำกิจกรรมในเวลาว่าง ซึ่งรวมถึงการออกกำลังกาย การทำกิจกรรมนันทนาการได้ตามปกติ (31) ในส่วนของกรที่ได้รับวิตามินดีเสริมภายหลังการให้ยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ นั้น พบว่าส่วนใหญ่ 57(89%) คน ได้รับวิตามินดีเสริม โดยรูปแบบที่ได้รับที่ทั้ง vitamin D2 และ multivitamin (รูปที่ 7,8)และผู้ป่วย 7(11%) คน ไม่ได้ วิตามินดีเสริม ข้อมูลทั้งหมดแสดงในตารางที่ 7



CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูป 7 vitamin D2



รูป 8multivitamin

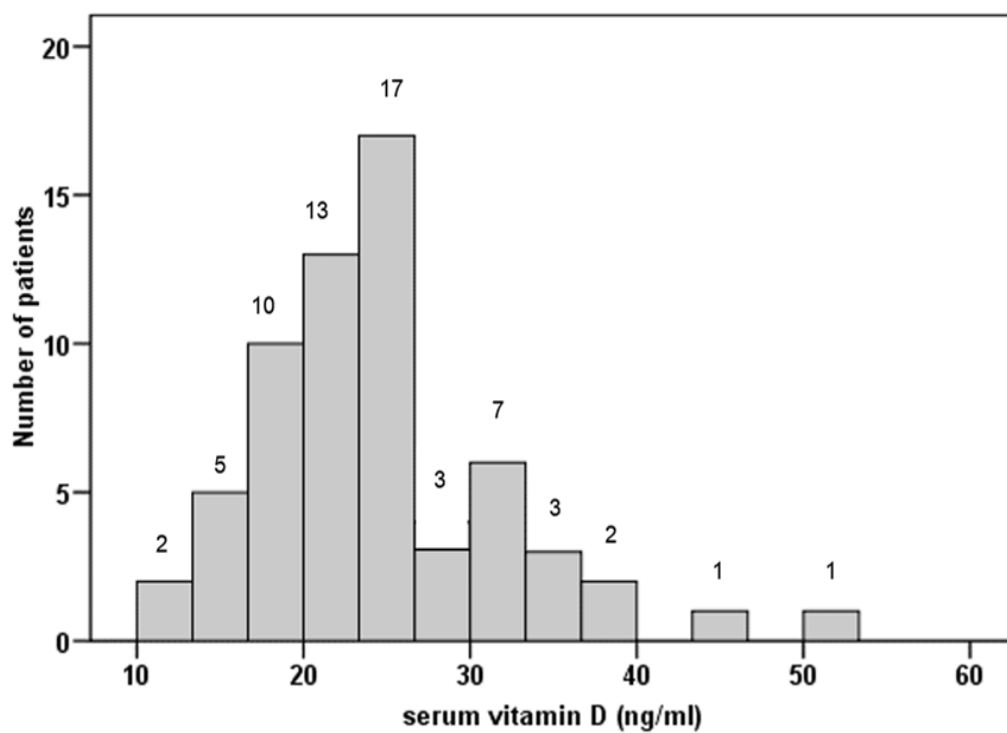
ตาราง 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Baseline Characteristics	จำนวนผู้ป่วย (เปอร์เซ็นต์)
อายุ (ปี)	62.70 ± 8.27
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	60.39 ± 7.97
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	155.29 ± 5.17
BMI (กิโลกรัม ² /ตารางเมตร)	25.08± 3.35
ระยะของโรคมะเร็งเต้านม	
ระยะที่ 1	22(34.3%)
ระยะที่ 2	23(35.9%)
ระยะที่ 3	9 (14%)
ไม่มีข้อมูล	10 (15.6%)

ได้เคมีบำบัด	45 (70.31%)
ไม่ได้เคมีบำบัด	9 (14.06%)
ไม่มีข้อมูล	10 (15.62%)
ที่อยู่	
ในเมือง	48 (75%)
ชนบท	16(25%)
Physical activity	
Active	61(95%)
Inactive	3(4.6%)
การได้รับวิตามินดีเสริม	
ได้รับ	57(89%)
ไม่ได้รับ	7(11%)

หมายเหตุ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ ประกอบด้วย อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, BMI ค่าในตาราง คือ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน), ระดับวิตามินดีในคนไข้กลุ่มศึกษา

ระดับวิตามินดี 25(OH)D เฉลี่ยของคนไข้ที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 24.3 ± 7.4 ng/mL โดยถ้าอ้างอิงจาก Endocrine Society ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งถือว่าระดับ 25(OH)D ที่บ่งว่ามีภาวะขาด vitamin D คือน้อยกว่า 20 ng/mL , ภาวะวิตามินดีไม่เพียงพอคือน้อยกว่า 30 ng/mL และ ภาวะวิตามินดีปกติคือ มากกว่า 30 ng/mL จะพบว่าผู้ป่วย 17(26%) คน มีภาวะขาดวิตามินดี และ 33 (52%) คน มาภาวะวิตามินดีในเลือดไม่เพียงพอ การกระจายของระดับวิตามินดีของผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง แสดงตามแผนภูมิที่ 1



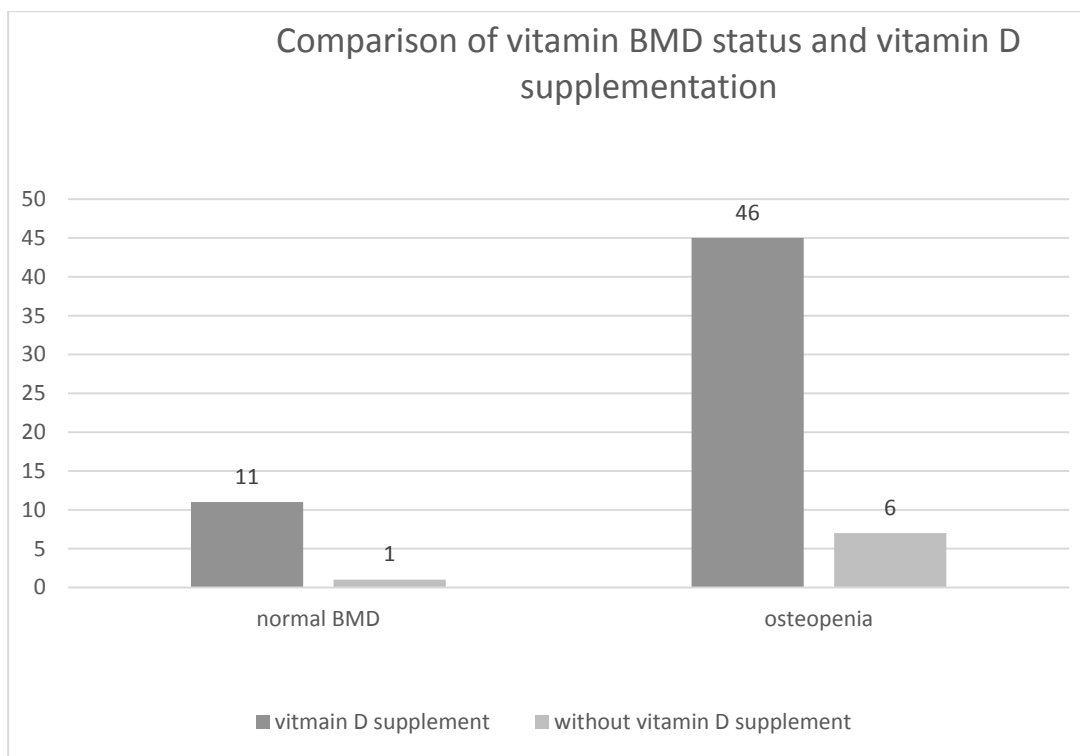
แผนภูมิที่ 1 แสดงการกระจายของระดับวิตามินดีในคนไข้กลุ่มศึกษา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ระดับวิตามินดี และการได้รับวิตามินดีเสริม

จากข้อมูล (แผนภูมิที่ 2) ผู้ป่วยจำนวน 52 (81.25%) คนจาก 64 คน มีภาวะกระดูกบางก่อนได้รับการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ โดย 6 จาก 52 คน ไม่ได้รับวิตามินดีเสริม



แผนภูมิที่ 2 แสดงภาวะ ความหนาแน่นกระดูกก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ และการได้รับวิตามินดีเสริม

ระดับวิตามินดีและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มที่วิตามินดีไม่เพียงพอ (น้อยกว่า 30 ng/mL) และ ภาวะวิตามินดีปกติ (มากกว่า 30 ng/mL) พบว่าไม่มีปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับวิตามินดี อย่างชัดเจนทั้งอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ยกเว้นในกลุ่มที่ BMI >25 กิโลกรัม/ตารางเมตร, ภูมิลำเนาในเมือง, physical inactive และ compliance ต่อการรับประทานวิตามินดีเสริมน้อยกว่า 50% มีสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่ระดับวิตามินดีไม่เพียงพอสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตาราง 8 ข้อมูลพื้นฐานต่อระดับวิตามินดีในเลือด

	Total (n=64)	VitD<30 (n=50)	VitD≥30 (n=14)	p-value
อายุ	62.7 ± 8.27	62.7 ± 8.68	62.71 ± 6.88	0.995
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี	41 (64.1%)	33 (66%)	8 (57.1%)	0.542
มากกว่า 65 ปี	23 (35.9%)	17 (34%)	6 (42.9%)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	60.39 ± 7.97	60.77 ± 8.08	58.9 ± 7.74	0.514
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	155.29 ± 5.17	155.31 ± 5.04	155.2 ± 5.92	0.954
BMI(กิโลกรัม/ตาราง เมตร)	25.08 ± 3.35	25.2 ± 3.19	24.59 ± 4.06	0.609
<25 (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	23 (46.9%)	17 (43.6%)	6 (60%)	0.768
25-30 (กิโลกรัม/ตาราง เมตร)	21 (42.9%)	18 (46.2%)	3 (30%)	
>30 (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	5 (10.2%)	4 (10.3%)	1 (10%)	
Home				
ในเมือง	48 (75%)	40 (80%)	8 (57.1%)	0.159
ชนบท	16 (25%)	10 (20%)	6 (42.9%)	
Physical activity				
Active	61 (95.3%)	47 (94%)	14 (100%)	0.588

Inactive	3 (4.7%)	3 (6%)	0 (0%)	
วิตามินดีเสริม				
ไม่ได้รับวิตามินดีเสริม	7 (10.9%)	7 (14%)	0 (0%)	
Vitamin D2 (20,000IU/สัปดาห์)	50 (78.1%)	36 (72%)	14 (100%)	
Vitamin D2(<20,000IU/สัปดาห์)	7 (10.9%)	7 (14%)	0 (0%)	0.091
Calcium supplement				
yes	61 (95.3%)	47 (94%)	14 (100%)	1
No	3 (4.7%)	3 (6%)	0 (0%)	
Duration of adjuvant AIs	15.73 ± 7.29	15.72 ± 7.02	15.76 ± 8.45	0.986
compliance				
<50%	2 (3.7%)	2 (15.4%)	0 (0%)	
>50%	8 (14.8%)	3 (23.1%)	2 (12.2%)	
100%	44 (81.5%)	8 (61.5%)	36 (87.8%)	0.570

* Compliance ประเมินจากความสามารถในการรับประทานวิตามินดีในขนาดที่สั่งโดยแพทย์
(ประเมินจากการสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์)

ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น ส่วนสูง, น้ำหนัก, BMI, ระยะเวลาของการได้รับยาอะโรมาเทสอินฮิบิเตอร์
แสดงโดยใช้ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ระดับวิตามินดีและการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูก

ผลการติดตามมวลกระดูกหลังได้รับยา อะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์เป็นเวลา 1-2 ปี พบว่ามวลกระดูกมีความหนาแน่นลดลงในทุกบริเวณ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงนี้ระหว่างกลุ่มที่มีระดับวิตามินดี ปกติ และระดับวิตามินดีไม่เพียงพอ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

แต่เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มวิตามินดีไม่เพียงพอ พบว่ามีแนวโน้มของการลดลงของมวลกระดูกเร็วที่สุดบริเวณกระดูก radius ($-3.18\% \pm 4.89$) และช้าที่สุดบริเวณ Lumbar spine ($-1.82\% \pm 4.94$) ดังแสดงในตารางที่ 9, แผนภูมิ 3 นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างกลุ่มวิตามินดีมากกว่า 20 ng/mL และวิตามินดีน้อยกว่า 20 ng/mL ซึ่งผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน กล่าวคือไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกแตกต่างกันหลังได้รับยา อะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์เป็นเวลา 1-2 ปี ตารางที่ 10, แผนภูมิ 4

ตาราง 9 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก (% change of BMD) กับระดับวิตามินดีระหว่างกลุ่มวิตามินดี <30 ng/mL และ ≥ 30 ng/mL

Region	Total (n=64)	Vitamin D <30 ng/mL (n=50)	Vitamin D ≥ 30 ng/mL(n=14)	p-value
L1	0.92 \pm 0.11	0.93 \pm 0.11	0.86 \pm 0.1	0.042
L2	0.9 \pm 0.11	0.92 \pm 0.1	0.85 \pm 0.1	0.024
L change	-1.42 \pm 5.51	-1.82 \pm 4.94	-0.02 \pm 7.26	0.303
LT1	-0.81 \pm 0.99	-0.69 \pm 0.98	-1.25 \pm 0.92	0.068
LT2	-0.88 \pm 0.93	-0.77 \pm 0.91	-1.25 \pm 0.91	0.088
LT change	29.95 \pm 119.29	18.68 \pm 94.56	67.23 \pm 178.79	0.363

H1	0.83 ± 0.1	0.84 ± 0.11	0.81 ± 0.09	0.354
H2	0.82 ± 0.09	0.83 ± 0.09	0.79 ± 0.09	0.210
H change	-1.92 ± 3.91	-1.99 ± 3.96	-1.68 ± 3.9	0.805
HT1	-0.21 ± 0.91	-0.17 ± 0.95	-0.35 ± 0.76	0.513
HT2	-0.26 ± 0.8	-0.2 ± 0.81	-0.48 ± 0.75	0.264
HT change	-14.58 ± 111.28	-18.54 ± 123.85	-2.7 ± 62.1	0.661
F1	0.69 ± 0.09	0.69 ± 0.09	0.65 ± 0.09	0.147
F2	0.67 ± 0.08	0.68 ± 0.08	0.63 ± 0.08	0.070
F change	-2.25 ± 3.69	-1.95 ± 3.71	-3.27 ± 3.59	0.260
FT1	-1.12 ± 0.82	-1.04 ± 0.82	-1.4 ± 0.81	0.164
FT2	-1.18 ± 0.91	-1.06 ± 0.92	-1.58 ± 0.78	0.060
FT change	15.67 ± 61.76	12.78 ± 60.19	25.52 ± 68.71	0.535
R1	0.64 ± 0.06	0.64 ± 0.06	0.65 ± 0.06	0.876
R2	0.63 ± 0.06	0.63 ± 0.06	0.63 ± 0.07	0.950
R change	-3.04 ± 4.51	-3.18 ± 4.89	-2.57 ± 3.09	0.729
RT1	-0.89 ± 0.95	-0.91 ± 0.97	-0.81 ± 0.95	0.777

RT2	-1.06 ± 0.96	-1.04 ± 0.93	-1.13 ± 1.1	0.800
RTchange	62.07 ± 287.67	58.32 ± 320.83	74.58 ± 140.41	0.884

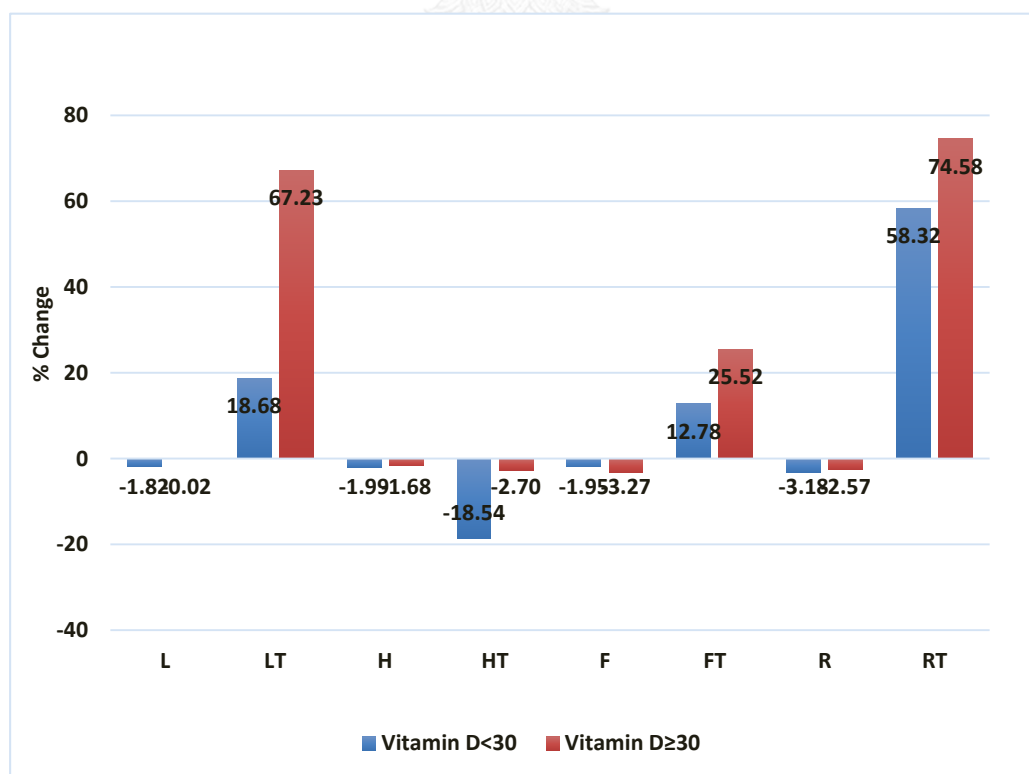
*LT, HT, FT, RT หมายถึงการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูก (T score) ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius ตามลำดับ

** L1, H1, F1, R1 หมายถึงความหนาแน่นมวลกระดูก ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius ก่อนเริ่มการรักษาด้วยอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ ตามลำดับ

*** L2, H2, F2, R2 หมายถึงความหนาแน่นมวลกระดูก ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius หลังเริ่มการรักษาด้วยอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์เป็นเวลา 1-2 ปี ตามลำดับ

**** LT1, HT1, FT1, RT1 ความหนาแน่นมวลกระดูก (T score) ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius ก่อนเริ่มการรักษาด้วยอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ ตามลำดับ

***** LT2, HT2, FT2, RT2 ความหนาแน่นมวลกระดูก (T score) ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius หลังเริ่มการรักษาด้วยอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์เป็นเวลา 1-2 ปี ตามลำดับ



แผนภูมิที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก (% change of BMD) กับระดับวิตามินดี

หมายเหตุ LT, HT, FT, RT หมายถึงการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูก (T score) ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius ตามลำดับ

ตาราง 10 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก (% change of BMD) กับระดับวิตามินดี ระหว่างกลุ่มระดับวิตามินดี <20 ng/mL และ \geq 20 ng/mL

Region	Total (n=64)	Vitamin D <20 ng/mL (n=17)	Vitamin D \geq 20 ng/mL (n=47)	p-value
L1	0.92 \pm 0.11	0.9 \pm 0.1	0.92 \pm 0.12	0.465
L2	0.9 \pm 0.11	0.89 \pm 0.09	0.91 \pm 0.11	0.568
L change	-1.42 \pm 5.51	-0.83 \pm 3.64	-1.69 \pm 6.18	0.587
LT1	-0.81 \pm 0.99	-0.89 \pm 0.84	-0.78 \pm 1.05	0.689
LT2	-0.88 \pm 0.93	-0.97 \pm 0.79	-0.84 \pm 0.99	0.634
LT change	29.95 \pm 119.79	-15.6 \pm 67.38	48.17 \pm 130.89	0.070
H1	0.83 \pm 0.1	0.83 \pm 0.08	0.84 \pm 0.11	0.871
H2	0.82 \pm 0.09	0.83 \pm 0.08	0.82 \pm 0.1	0.875
H change	-1.92 \pm 3.91	-0.6 \pm 2.86	-2.5 \pm 4.19	0.087
HT1	-0.21 \pm 0.91	-0.19 \pm 0.7	-0.22 \pm 0.99	0.918

HT2	-0.26 ± 0.8	-0.24 ± 0.69	-0.28 ± 0.85	0.872
HT change	-14.58 ± 111.28	-30.51 ± 132.66	-6.84 ± 100.53	0.477
F1	0.69 ± 0.09	0.68 ± 0.07	0.69 ± 0.1	0.866
F2	0.67 ± 0.08	0.67 ± 0.08	0.67 ± 0.09	0.713
F change	-2.25 ± 3.69	-1.4 ± 3.31	-2.64 ± 3.83	0.241
FT1	-1.12 ± 0.82	-1.12 ± 0.69	-1.12 ± 0.88	0.997
FT2	-1.18 ± 0.91	-1.23 ± 0.71	-1.16 ± 0.99	0.791
FT change	15.67 ± 61.76	8.12 ± 31.13	19.55 ± 72.83	0.529
R1	0.64 ± 0.06	0.65 ± 0.06	0.64 ± 0.06	0.783
R2	0.63 ± 0.06	0.62 ± 0.07	0.63 ± 0.06	0.741
R change	-3.04 ± 4.51	-5.12 ± 5.48	-2.32 ± 3.98	0.091
RT1	-0.89 ± 0.95	-0.78 ± 0.93	-0.92 ± 0.97	0.692
RT2	-1.06 ± 0.96	-1 ± 0.88	-1.09 ± 1.01	0.768
RT change	62.07 ± 287.67	25.63 ± 191.28	74.64 ± 316.09	0.648

*LT, HT, FT, RT หมายถึงการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูก (T score) ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius ตามลำดับ

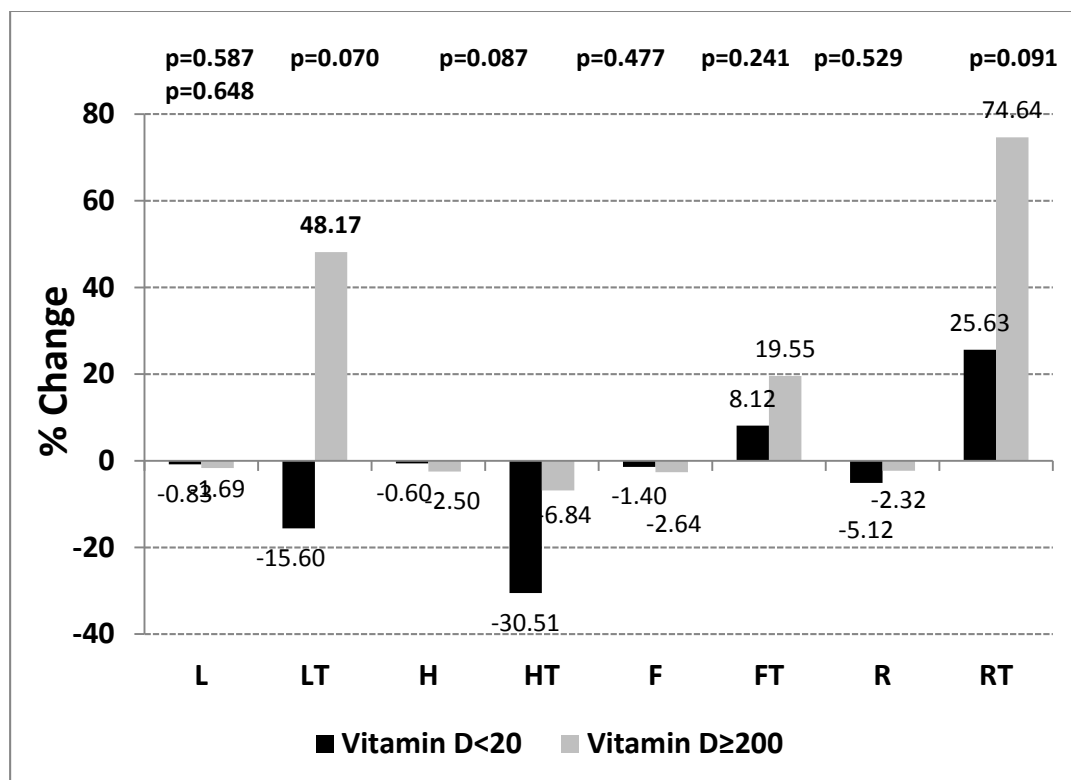
** L1, H1, F1, R1 หมายถึงความหนาแน่นมวลกระดูก ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius ก่อนเริ่มการรักษาด้วยอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ ตามลำดับ

*** L2, H2, F2, R2 หมายถึงความหนาแน่นมวลกระดูก ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius หลังเริ่มการรักษาด้วยอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์เป็นเวลา 1-2 ปี ตามลำดับ

**** LT1, HT1, FT1, RT1 ความหนาแน่นมวลกระดูก (T score) ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius ก่อนเริ่มการรักษาด้วยอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ ตามลำดับ

***** LT2, HT2, FT2, RT2 ความหนาแน่นมวลกระดูก (T score) ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius หลังเริ่มการรักษาด้วยอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์เป็นเวลา 1-2 ปี ตามลำดับ

แสดงการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก (% change of BMD) กับระดับวิตามินดี



หมายเหตุ LT, HT, FT, RT หมายถึงการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูก (T score) ของบริเวณ lumbar spine, Hip, neck of femur and radius ตามลำดับ

ระดับวิตามินดีและการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกที่ถือว่ามีความสำคัญทางคลินิก ในทางปฏิบัติ เนื่องจากยังไม่มีข้อกำหนดค่าการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกที่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างชัดเจน ในการศึกษานี้จึงใช้ค่าการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกที่เปลี่ยนแปลง 3% หลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 1-2 ปี จากข้อมูลในตารางที่ 11 แสดงให้เห็นว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูกมากกว่า 3% ในทุกๆ บริเวณที่ทำการตรวจ ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีปกติ และวิตามินดีไม่เพียงพอ

ตาราง 11เปรียบเทียบระดับวิตามินดีและการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกที่ถือว่ามีความสำคัญทางคลินิก

Serum 25(OH)D <30 ng/ml	Significant BMD change	No significant BMD change	P value
Lumbar			
Yes	5(16.1%)	25(83.33%)	0.458
No	8(24.2%)	25(75.75%)	
Hip			
Yes	6(25%)	18(75%)	0.639
No	8(20%)	32(80%)	
Neck of femur			
Yes	8(27.59%)	21(72.41%)	0.230
No	5(15.15%)	28(84.85%)	
Radius			
Yes	5 (22.72%)	17(77.27%)	0.790
No	5(26.31%)	14(73.68%)	

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูก และการเปลี่ยนแปลงที่ถือว่ามีความสำคัญทางคลินิก ระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับวิตามินดีน้อยกว่า 20 ng/mL (ขาดวิตามินดี) และ ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับวิตามินดีมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ng/mL ซึ่งให้ผลไปในทางเดียวกัน คือไม่พบว่าระดับวิตามินดีมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่ว่าจะใช้จุดตัดที่ 30 ng/mL หรือ 20 ng/mL (ตารางที่)5,6)

ตาราง 12 เปรียบเทียบระดับวิตามินดีและการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกที่ถือว่ามี
ความสำคัญทางคลินิก

Vitamin D < 20 ng/mL	Significant BMD change	Non Significant BMD change	P value
Lumbar			
yes	9 (52.94%)	8(47.05%)	0.607
no	21(45.65%%)	25(54.34%)	
Hip			
yes	7(38.88%)	11(61.11%)	0.886
no	17(39.53%)	29(60.46%)	
Neck of femur			
yes	9 (56.25%)	7(43.75%)	0.378
no	20 (43.47%)	26(56.52%)	
Radius			
yes	5 (45.45%)	6 (54.54%)	0.945
no	14 (46.66%)	16 (53.33%)	

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

จากข้อมูลเบื้องต้นไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของภาวะ bone health status ในผู้ป่วยที่
ทำการศึกษา กล่าวคือผู้ป่วยที่มี BMD อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือ BMD อยู่ในเกณฑ์ osteopenia เมื่อทำ

การติดตาม BMD หลังได้รับการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์เป็นเวลา 1-2 ปี จะยังมี Bone health status อยู่ในระดับ normal และ osteopenia เหมือนเดิม ยังไม่พบผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงจาก normal เป็น osteopenia หรือจาก osteopenia เป็น osteoporosis

ระหว่างการติดตามข้อมูลพบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย มีการหักของกระดูก ส่วนน Lumbar โดยเป็น ผู้ป่วยอายุ 71 ปีที่มีมวลกระดูกบาง (osteopenia) และ มีระดับวิตามินดีไม่เพียงพอ (21 ng/mL) นอกจากนี้ยังพบอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อรุนแรง (severe fibromyalgia) โดยอาการปวดนี้รบกวน การดำเนินชีวิตประจำวัน 1 คน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องวิตามินดี ดังแสดงในตารางที่ 13

ตาราง 13 แสดงอัตราการเกิดภาวะ fibromyalgia ในผู้ป่วยวิตามินดีปกติเทียบกับกลุ่มที่มีภาวะพร่อง วิตามินดี

Myalgia	Total (n=64)	VitD<30 (n=50)	VitD≥30 (n=14)	
no fibromyalgia	39 (67.2%)	31 (67.4%)	8 (66.7%)	0.765
Mild fibromyalgia	18 (31%)	14 (30.4%)	4 (33.3%)	1.000
Severe fibromyalgia	1 (1.7%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1.000

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากผลการศึกษาแบบ cross-sectional นี้ ถึงแม้ว่าจะไม่พบว่าระดับวิตามินดี และการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกจะมีความสัมพันธ์กัน แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่น่าสนใจอย่างหนึ่งก็คือ ความชุกของภาวะพร่องวิตามินดี (vitamin D insufficiency) รวมถึงภาวะกระดูกพรุนหรือกระดูกบางในคนไข้มะเร็งเต้านมระยะที่ 1-3 ที่อยู่ในภาวะหมดประจำเดือนและได้รับการรักษาด้วยยา อะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์นั้นค่อนข้างสูงมาก

เป็นที่ทราบกันดีว่าระดับวิตามินดี 25(OH)D และ ความหนาแน่นมวลกระดูกจะมีความสัมพันธ์กัน กล่าวคือ ระดับวิตามินดีที่ต่ำจะส่งผลให้ความหนาแน่นมวลกระดูกลดลง จากการศึกษาที่มีภาวะ secondary hyperparathyroidism ผลการศึกษาในคนไข้มะเร็งเต้านมที่อยู่ในระยะหมดประจำเดือนก็ให้ผลไปในทางเดียวกัน (14) แต่ระดับวิตามินดี จะมีผลต่ออัตราการลดลง หรือ การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกหรือไม่นั้น ยังไม่มีการศึกษายืนยันชัดเจน และจากผลการศึกษาของเราพบว่า ระดับวิตามินดี ไม่ได้มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกในคนไข้กลุ่มนี้ กล่าวคือ ไม่ว่าคนไข้ที่ได้รับวิตามินดีเสริมภายหลังเริ่มยา อะโรมาเทสอินฮิบิเตอร์ แล้วจะอยู่ในกลุ่มที่ระดับวิตามินเพียงพอหรือไม่ก็ตาม สัดส่วนของคนไข้ที่มีค่าการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูกมากกว่า 3% ในช่วง 1-2 ปี หลังได้ยาอะโรมาเทสอินฮิบิเตอร์ ก็มีสัดส่วนใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม ในทุกบริเวณของการตรวจมวลกระดูกทั้งบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอง กระดูกสะโพก กระดูกต้นขา และปลายแขน โดยผลการศึกษาให้ผลไปในทางเดียวกัน แม้ว่าจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ค่าระดับวิตามินดี ที่ 20 ng/mL

จากหลายการศึกษาพบว่าภาวะvitamin D deficiency หรือ insufficiency พบได้ประมาณ 50-80% -ของคนไข้ในกลุ่มนี้ แต่จะแตกต่างกันบ้างตามเชื้อชาติและภูมิประเทศ จากการศึกษาของมหาวิทยาลัยโคลัมเบีย พบว่าคนไข้มะเร็งเต้านมประมาณ 74% มีภาวะขาดวิตามินดี (ค่ามัธยฐาน 17

ng/mL) แม้ว่าภายหลังคนไข้ในกลุ่มนี้ได้รับวิตามินดีเสริมแล้วเมื่อตามไป ที่ 6 และ 12 เดือน ระดับวิตามินดีในคนไข้ส่วนใหญ่ (85%) ก็ยังอยู่ในระดับต่ำ คือ 18 ng/mL และ 19 ng/mL ตามลำดับ (32) (33). สำหรับในประเทศไทยการศึกษาเกี่ยวกับภาวะขาดวิตามินดีในคนไข้กลุ่มนี้ยังมีค่อนข้างจำกัด แต่จากข้อมูลของสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทยพบว่า 50-75 % ของประชากรหญิง มีระดับวิตามินดี น้อยกว่า 30 ng/mL และสัดส่วนนี้จะมากขึ้นในประชากรหญิงวัยหมดประจำเดือน และอาศัยอยู่ในเขตเมือง โดยเฉพาะกรุงเทพมหานคร (17) ซึ่งสอดคล้องจากผลการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ vitamin D insufficiency และ deficiency 50% และ 25% ตามลำดับ

ในการศึกษานี้คนไข้มากกว่า 90% จะมีภาวะความหนาแน่นของมวลกระดูกผิดปกติ โดยพบภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน 54.7% และ 32.6% ตามลำดับ ซึ่งความชุกดังกล่าวมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศ(33) อย่างไรก็ตามสัดส่วนที่สูงกว่าการศึกษาที่เป็น randomized controlled trials(34),(35) ซึ่งไม่รวมกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะกระดูกพรุนเข้าร่วมการศึกษา ตั้งแต่แรก ส่วนข้อมูลในประเทศไทย จากการศึกษาในปี 2000 พบว่าในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 60-64 ปี มีภาวะ osteopenia และ osteoporosis ที่กระดูกส่วน lumbar 37.3%, 39.4% และ กระดูกส่วน femur เป็น 57% และ 20.1% ตามลำดับ (36) โดยสัดส่วนของ osteoporosis จะเพิ่มมากขึ้นตามอายุที่มากขึ้น

จี้ใช้ค่าความหนาแน่นมวลกระดูกภายในการศึกษา 1-2 ปี หลังจากเริ่มการรักษา เนื่องจากอัตราการลดลงของความค่าความหนาแน่นมวลกระดูกจะเกิดเร็วที่สุดในช่วงนี้ (37, 38) และระดับวิตามินดี จะใช้ระยะเวลาเพื่อเข้าสู่ระดับคงที่ในเวลา 3-6 เดือนหลังจากเริ่มให้วิตามินดีเสริม ขึ้นกับชนิดของวิตามินดีที่ให้ ดังนั้นในการศึกษานี้เราจึงเริ่มตรวจวัดระดับวิตามินดี หลังจากการให้วิตามินดีเสริมหลังจาก 6 เดือน ขึ้นไป ซึ่งระยะเวลาหลังจากนี้ระดับวิตามินดีจะมีการเปลี่ยนแปลงไม่มากนักตามสมมติฐานดังกล่าว (1),(2).

จากการศึกษานี้ ไม่พบว่าไม่ปัจจัยใดมีผลต่อระดับวิตามินดีอย่างชัดเจนทั้งอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI, ภูมิลำเนาในเมือง, physical inactive แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่มคนไข้ที่มีความสม่เสมอในการรับประทานวิตามินดีเสริมมากกว่า จะมีระดับวิตามินดีปกติมากกว่า

จากผลการศึกษาทั้งหมดทำให้เราเห็นถึงความสำคัญของการชะลอและป้องกันภาวะการลดลงของความหนาแน่นมวลกระดูกในคนไข้กลุ่มนี้มากขึ้น โดยถึงแม้ว่า clinical practice guideline ส่วนใหญ่รวมถึง NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer จะแนะนำให้คนไข้ในกลุ่มนี้ได้รับวิตามินดีเสริม (600-800 IU ต่อวัน) (39) รวมถึงมีหลักฐานว่าการให้วิตามินดีเสริมในขนาดสูงคือ 800 IU ต่อวัน จะสามารถป้องกันภาวะกระดูกหักที่เกิดจากความหนาแน่นกระดูกที่ผิดปกติได้ (40) แต่ก็ยังไม่มีการแนะนำในการตรวจติดตามระดับวิตามินดี ในคนไข้มะเร็งเต้านมที่ได้รับ ฮอร์โมนบำบัดโดยทั่วไป ยกเว้นในกรณีที่มีผู้ป่วยมีในคนไข้กลุ่มที่มีเสี่ยงสูงเช่นมี osteoporosis (41)ซึ่ง

การวิจัยนี้ไม่ได้รวมคนไข้กุ่มนี้เข้ามาด้วย ซึ่งทำให้จากข้อมูลที่มีเรายังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า การให้วิตามินดีเสริม และตรวจติดตามระดับวิตามินดี ในคนไข้กุ่มนี้ (normal BMD หรือ osteopenia)จะมีประโยชน์จริงหรือไม่ และหากมีการให้วิตามินดีเสริมแล้วระดับที่เหมาะสมจะเป็นเท่าใด

5.2 สรุปผล

จากข้อมูลยังไม่สามารถสรุปได้ว่าระดับวิตามินดี 25(OH)D มีผลกับอัตราการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกในช่วง 1-2 ปีแรก ภายหลังการได้รับการรักษาด้วยอะโรมาเทสอินฮิบิเตอร์ และได้รับวิตามินดีเสริมในคนไข้มะเร็งเต้านมระยะ 1-3 ที่อยู่ในระยะหมดประจำเดือน



รายการอ้างอิง

(1)



1. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;97(1):13-9.
2. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(5):842-56.
3. Harrington MO, Pennington K, Durrant SJ. The 'affect tagging and consolidation' (ATaC) model of depression vulnerability. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;140:43-51.
4. Geisler J, Lønning PE. Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;95(1):75-81.
5. Scharer CD, Blalock EL, Barwick BG, Haines RR, Wei C, Sanz I, et al. ATAC-seq on biobanked specimens defines a unique chromatin accessibility structure in naive SLE B cells. *Sci Rep*. 2016;6:27030.
6. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaedt JP, Clack G, et al. Prevention of aromatase inhibitor–induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(6):967-75.
7. Perez EA, Serene M, Durling FC, Weilbaecher K. Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2006;20(9):1029.
8. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003;98(9):1802-10.
9. Sainsbury R, Grp A. Beneficial side-effect profile of anastrozole compared with tamoxifen confirmed by additional 7 months of exposure data: a safety update from the 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002;76:S156-S.
10. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the

BIG 1-98 randomised clinical trial at 8· 1 years median follow-up. The lancet oncology. 2011;12(12):1101-8.

11. Becorpi A, Sisti G, Sorbi F, Malosso ERM, Guaschino S. Management options of breast cancer related osteoporosis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2014;11(2):110.
12. Finkelstein JM. Epigenomics: Massive ATAC. *Nat Chem Biol*. 2016;12(12):989.
13. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. 2001;22(4):477-501.
14. Carlson RH. Vitamin D Deficiency Exacerbates Bone Loss with Exemestane. *Oncology Times*. 2006;28(16):29-30.
15. Lim S, Kung A, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai K. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Current medical research and opinion*. 2008;24(1):99-106.
16. Friedman CF, DeMichele A, Su HI, Feng R, Kapoor S, Desai K, et al. Vitamin D deficiency in postmenopausal breast cancer survivors. *Journal of women's health*. 2012;21(4):456-62.
17. Chailurkit L-o, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand. *BMC public health*. 2011;11(1):853.
18. Sadat-Ali M, Al Elq A, Al-Turki H, Al-Mulhim F, Al-Ali A. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Annals of Saudi medicine*. 2011;31(6):602.
19. Prieto-Alhambra D, Servitja S, Javaid MK, Garrigós L, Arden NK, Cooper C, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(3):1159-67.
20. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, Armamento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N, et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast cancer research and treatment*. 2011;129(1):107-16.

21. Ooms ME, Roos J, Bezemer PD, Van Der Vijgh W, Bouter L, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(4):1052-8.
22. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(21):4042-57.
23. Sergi G, Pintore G, Falci C, Veronese N, Berton L, Perissinotto E, et al. Preventive effect of risedronate on bone loss and frailty fractures in elderly women treated with anastrozole for early breast cancer. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2012;30(4):461-7.
24. Safra T, Bernstein-Molho R, Greenberg J, Pelles-Avraham S, Stephansky I, Sarid D, et al. The protective effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifen and letrozole: a prospective, randomized, phase II trial. *Oncology*. 2011;81(5-6):298-305.
25. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(3):619-29.
26. Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, Buist DS, Go AS, Goodman M, et al. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(17):2052-7.
27. พงศธร ญกุลธวัช, ยุทธ รัชช, นั พรกณนกอวฒ. ความ ชุก ของ โรค ไฟ โบ ร มัย อัล เจีย ใน ผู้ ป่วย นอก ที่ มา รับ บริการ ตรวจ รักษา ณ กอง เวชศาสตร์ พิ้นฟู โรง พยาบาล พระมงกุฎเกล้า. เวชศาสตร์ พิ้นฟู สาร (Journal of Thai Rehabilitation Medicine). 2016;26(1):24-30.
28. Hsiao M-Y, Hung C-Y, Chang K-V, Han D-S, Wang T-G. Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies. 2014.
29. Matthana MH. The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi medical journal*. 2011;32(9):925-9.

30. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.
31. Waxman A. Why a global strategy on diet, physical activity and health? *Nutrition and Fitness: Mental Health, Aging, and the Implementation of a Healthy Diet and Physical Activity Lifestyle*. 95: Karger Publishers; 2005. p. 162-6.
32. Crew KD, Shane E, Cremers S, McMahon DJ, Irani D, Hershman DL. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(13):2151-6.
33. Servitja S, Nogués X, Prieto-Alhambra D, Martínez-García M, Garrigós L, Peña MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *The Breast*. 2012;21(1):95-101.
34. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(7):1051-7.
35. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *The lancet oncology*. 2007;8(2):119-27.
36. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Poshyachinda M, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Menopause*. 2001;8(1):65-9.
37. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4875-82.
38. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid

in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Cancer*. 2008;112(5):1001-10.

39. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D: National Academies Press; 2011.

40. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293(18):2257-64.

41. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.



ภาคผนวก



Case record form

Case No _____

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria) (ต้องครบทุกข้อ)

- ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับฮอร์โมนระยะที่หนึ่งถึงระยะที่สามที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยารับรองที่อยู่ในภาวะหมดประจำเดือนที่ได้เริ่มรับการรักษาด้วยยา aromatase inhibitor โดยสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีอย่างน้อย 1 เดือน
- ECOG performance status 0-2

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) (ข้อใดข้อหนึ่ง)

- ผู้ป่วยที่มีภาวะ osteoporosis (BMD : T score <-2.0)
- ผู้ป่วยที่โรคกระดูกพรุนทุติยภูมิหรือโรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุ
- ผู้ป่วยที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาพร้อมด้วย anti-resorptive agent
- ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่กระดูก
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ หรือไตผิดปกติ
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากลับโคคอร์ดิคอยด์ติดต่อกันมากกว่า 3 เดือน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperparathyroidism
- ผู้ป่วยที่ยังสูบบุหรี่ หรือดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 2 แก้วต่อวัน
- มีภาวะเสี่ยงต่อกระดูกหัก เช่น ตาบอด, สมองเสื่อม หรือมีประวัติกระดูกหักมาก่อน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะข้ออักเสบรูมาตอยด์

Baseline Characteristic

อายุ (ปี) _____ ส่วนสูง _____ น้ำหนัก _____ kg BMI _____ kg/m²

เพศ _____

สถานะภาพ โสด สมรส หย่า

ระดับการศึกษาสูงสุด

1. ต่ำกว่าปริญญาตรี
2. ปริญญาตรี
3. สูงกว่าปริญญาตรี
4. อื่น ๆ โปรดระบุ.....

5. ประกอบอาชีพ

ข้าราชการ (1) ร พนักงานรัฐวิสาหกิจ (2) พนักงานบริษัท (3)
 ธุรกิจส่วนตัว (4) ค้าขาย (5) (ลูกจ้าง/รับจ้าง (6)
 (นักศึกษา/นิสิต (7) ประมง/ปศุสัตว์/เกษตรกรรม (8) (ว่างงาน/เกษียณ (9)
 (10) อื่นๆ.....

6. รายได้.....บาทต่อเดือน

7. โรคประจำตัวหรือไม่

1. ไม่มี
2. มีโรคประจำตัว ระบุ.....

การวินิจฉัยมะเร็งเต้านม

วันที่วินิจฉัย ____/____/25____

Pathology _____

T _____ N _____ M _____ Stage _____

ER _____ PR _____ HER 2 _____

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

- ไม่ได้รับ
- ได้รับ
 - วันที่เริ่มยา ____/____/25____
 - สูตร และ ขนาด ยาเคมีบำบัด

- _____
- _____

- จำนวนรอบที่ได้รับ
 - _____
- วันสุดท้ายที่ได้รับยาเคมีบำบัด ____/____/25____

การรักษาด้วยการฉายแสง

- ไม่ได้รับ
- ได้รับ
 - วันที่เริ่ม ____/____/25____
 - ตำแหน่ง
 - _____
 - จำนวนครั้ง
 - _____
 - _____
 - วันสุดท้ายที่ได้รับการฉายแสง ____/____/25____

การรักษาด้วยยาอะโรมาเทสอินฮิบิเตอร์

ชื่อยา _____

Dose _____ mg/day

วันที่เริ่มยา ____/____/25____

ผลการตรวจเลือดก่อนเริ่ม หรือระหว่างการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์

วันที่ _____

- BUN _____ Cr _____
- LFT
 - TB _____ DB _____ AST _____ ALT _____ ALP _____
- Vitamin D2 _____ ng/mL
 - ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน
- iPTH _____ pg/mL
 - ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน

- Calcium _____ albumin _____ corrected calcium _____ Phosphate _____
 - ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน

ผลการตรวจเลือดหลังการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์

วันที่ _____

- Vitamin D2 _____ ng/mL
 - ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน
- iPTH _____ pg/mL
 - ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน
- Calcium _____ albumin _____ corrected calcium _____ Phosphate _____
 - ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน

ผลการตรวจความหนาแน่นของมวลกระดูก

ก่อนหรือระหว่างการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์

วันที่ _____

- ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน

Region	BMD(g/cm ²)	young-Adult	Age-matched
		T-score	Z-score
L1-L4			
L1			
L2			
L3			
L4			

หลังการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์

วันที่ _____

- ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์
 - 1 ปี
 - 2 ปี

Region	BMD(g/cm ²)	young-Adult T-score	Age-matched Z-score
--------	-------------------------	------------------------	------------------------

L1-L4

L1

L2

L3

L4

% การเปลี่ยนแปลง

1 ปี _____

2 ปี _____

การหักของกระดูก

วันที่ _____

ตำแหน่ง _____

- ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน

การได้รับวิตามินดี และ แคลเซียม

elemental calcium _____ mg/day

- ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน

วิตามินดี

รูปแบบ _____

ปริมาณ _____ IU ของวิตามินดีต่อวัน

- ระยะเวลานับจากเริ่มการรักษาด้วยยาอะโรมาเทส อินฮิบิเตอร์ _____ วัน

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวณัฏฐา สินทวีชัย

วันเดือนปีเกิด วันที่ 23 มกราคม พ.ศ. 2528 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร

การศึกษา

พ.ศ. 2551 แพทยศาสตร์บัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(เกียรตินิยมอันดับ 1)

พ.ศ. 2555-2558 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน

พ.ศ. 2552 - 2554 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1-3 โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัด
นครสวรรค์

