

استئوپروز، تشخیص، پیشگیری و درمان

باقر لاریجانی (M.D.)^۱، محمدرضا مهاجری تهرانی (M.D.)^۲، زهره حمیدی (M.D.)^۳، اکبر سلطانی (M.D.)^۴، محمد پژوهی (M.D.)^۱.

- ۱- استاد، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
- ۲- استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
- ۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

چکیده

پوکی استخوان بیماری است که با کاهش تراکم استخوان و از دست رفتن کیفیت ریزساختار استخوان شناخته می‌شود که خود منجر به افزایش خطر شکستگی می‌شود. این بیماری یکی از دلایل مهم ناتوانی و مرگ در افراد مسن است. میزان مرگ و میر ناشی از شکستگی لگن (سر استخوان ران) در سال اول بعد از شکستگی، در افراد مسن، به حدود ۲۰٪ می‌رسد و نیمی از این افراد در باقیمانده عمر خویش دچار درجاتی از ناتوانی خواهند بود. تراکم اولیه استخوان که در سال‌های نوجوانی و جوانی به حداکثر می‌رسد و سرعت کاهش تراکم استخوان در سال‌های بعدی عمر، دو عامل مهم در بروز پوکی استخوان هستند. عارضه مهم پوکی استخوان، شکستگی پاتولوژیک می‌باشد که در برخی موارد می‌تواند کشنده باشد. امروزه روش‌های پیشگیری و درمانی مختلفی در دسترس بوده یا در حال ارائه هستند. پیشگیری و درمان پوکی استخوان شامل روش‌های دارویی و غیردارویی است. در هر دو مرحله پیشگیری و درمان، هدف انجام هر چه زودتر اقداماتی است که منجر به حفظ تراکم استخوان و مانع از دست رفتن یکدستی و صحت ساختار استخوانی شود، تا به این ترتیب از بروز شکستگی‌های پاتولوژیک جلوگیری شود. داروهای اصلی در حال حاضر داروهای ضد جذب هستند و عملکرد اصلی آنها کاهش سرعت واگردش استخوانی است. درمان‌های جدیدتری که موجب افزایش تولید استخوان می‌شوند نیز در حال بررسی هستند و ممکن است به زودی مورد استفاده گسترده قرار گیرند.

این مقاله مروری به بررسی جوانب مختلف بیماری پوکی استخوان اولیه در بالغین از جمله عوامل خطر، تشخیص، پیشگیری و درمان آن در جهان و ایران می‌پردازد.

کل واژگان: پوکی استخوان، شکستگی پاتولوژیک، QUS، DXA، بیسفسونات‌ها، کلسی‌تونین، پاراتورمون، داروی انتخابی گیرنده استروژن، و درمان جایگزین هورمون.

آدرس مکاتبه: دکتر باقر لاریجانی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، طبقه پنجم، بیمارستان دکتر شریعتی، خیابان کارگر شمالی، تهران، ایران.

پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

پوکی استخوان چیست؟

پوکی استخوان^۱ امروزه به این ترتیب تعریف می‌شود: «بیماری که با کاهش تراکم استخوان و از دست رفتن کیفیت ریزساختار استخوان شناخته می‌شود که خود منجر به افزایش خاصیت شکنندگی استخوان و افزایش خطر شکستگی می‌شود» (۱). سازمان جهانی بهداشت (WHO)، پوکی استخوان را به صورت کاهش تراکم استخوان به میزان $2/5$ انحراف معیار کمتر از متوسط حداکثر تراکم استخوانی در افراد جوان جامعه تعریف کرده است (۲). برای بیان نسبت تراکم استخوان یک فرد نسبت به سطح پایه از معیار T-score استفاده می‌شود. به عبارت دیگر فردی با $T\text{-score} \leq -2/5$ استئوپروتیک محسوب می‌شود. استئوپنی^۲ نیز به صورت کاهش تراکم استخوان بین $2/5$ - 1 انحراف معیار، کمتر از متوسط حداکثر تراکم استخوانی ($-2/5 \leq \text{score T} \leq -1$) در افراد جوان جامعه تعریف می‌شود. افرادی که $T\text{-score} \leq -1$ دارند، طبیعی محسوب می‌شوند.

پاتوژن پوکی استخوان: پوکی استخوان می‌تواند اولیه یا ثانویه باشد. تراکم اولیه استخوان که در سال‌های نوجوانی و جوانی به حداکثر می‌رسد و سرعت کاهش تراکم استخوان در سال‌های بعدی عمر، دو عامل مهم در بروز پوکی استخوان هستند. این مسئله که در چه سنی کاهش تراکم استخوان شروع می‌شود نیز از اهمیت زیادی برخوردار است.

حداکثر توده استخوانی: تخمین زده می‌شود که $80-50\%$ تفاوتها در توده استخوانی افراد مربوط به تفاوت‌های ژنتیکی و وراثتی آنهاست (۳). عوامل دیگری که در این مسئله نقش دارند شامل عوامل محیطی، فعالیت بدنی، تغذیه و سن بلوغ هستند. بعضی مطالعات، رشد داخل رحمی را نیز از عوامل موثر در این مطلب شناخته‌اند،

زیرا بین وزن زمان تولد، سرعت رشد در کودکی و حداکثر تراکم استخوان نیز روابطی پیدا شده است (۴،۵). **کاهش تراکم استخوان:** کاهش تراکم استخوان در افراد، در حدود ۴۵-۳۵ سالگی در هر دو جنس آغاز می‌شود؛ اما در زنان بعد از یائسگی تشدید می‌یابد. زنان در طی ۷-۵ سال بعد از یائسگی، ۷-۵٪ از استحکام استخوانی خود را از دست می‌دهند. این افزایش سرعت کاهش تراکم استخوان، وابسته به سن نیز هست که شامل ۱-۰/۵٪ در سال، کاهش تراکم استخوان در هر دو جنس

جدول ۱- علل ثانویه پوکی استخوان

مصرف کلوکورنیکونیدها (برای مثال بیش از ۵ میلی‌گرم) برای بیش از ۶ ماه مصرف زیاد هورمون تیروکسین مصرف طولانی مدت بعضی از انواع داروهای ضد تشنج (برای مثال فنی‌توین) داروهای ضد انعقاد (مانند هپارین و وارفارین) داروهای سیتوتوکسیک آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های هورمون‌های آزاد کننده گنادوتروپین داروهای ضد بارداری حاوی مدروکسی پروژسترون (با تزریق داخل عضلانی مانند دیو- پروورا) داروهای سرکوب کننده ایمنی (مانند سیکلوسپورینها)	داروها
هموفیلی تالاسمی هموکروماتوزیس	بیماری‌های وراثتی
هایپرکلسمی یوری کمبود ویتامین D خون	ناهنجاری‌های تعادل کلسیم در بدن
افزایش غیرطبیعی کورتیزول در بدن نشانگان کوشینگ نارسایی عملکردی غده جنسی (اولیه یا ثانویه) پرکاری تیروئید دیابت نوع I پرکاری اولیه پاراتیروئید	بیماری‌های مربوط به غده مترشحه داخلی
بیماری‌های مزمن کبد (مانند سیروز اولیه صفراوی) نشانگان‌های سوء جذب (مانند سلایک و کرون) برداشتن کامل معده عمل جراحی معده از نوع بیلروت یک	بیماری‌های گوارشی
بیماری میلوم مالتیپل بیماری لمفوم و لوسمی ماسنوسیتوزیس عمومی بیماری‌های تغذیه‌ای (مانند بی اشتهاهی عصبی) آرتریت روماتیسم بیماری‌های مزمن کلیه	بیماری‌های دیگر

1- Osteoporosis

2- Osteopenia

جدول ۲- عوامل خطر اصلی و فرعی پوکی استخوان

عوامل خطر اصلی	عوامل خطر فرعی
سن بیش از ۶۵ سال	آرتريت روماتوئيد
شکستگی مهره‌ها از نوع Compression	سابقه قبلی پرکاری تیروئید بالینی
شکستگی پاتولوژیک بعد از سن چهل سال	مصرف مزمن ضد تشنجه‌ها
سابقه خانوادگی شکستگی پاتولوژیک (به ویژه در مادر فرد)	مصرف و دریافت ناکافی کلسیم در غذا
مصرف گلوکوکورتیکوئیدها به شکل عمومی بیش از ۳ ماه	سیگار کشیدن
نشانگان سوء جذب	مصرف بیش از حد الکل
پرکاری پاراتیروئید اولیه	مصرف بیش از حد قهوه
افزایش استعداد و احتمال سقوط در فرد	وزن کمتر از ۵۷ کیلوگرم
استئوپنی که در X-ray فرد مشاهده شود	کاهش وزن بیش از ۱۰٪ نسبت به سن ۲۵ سالگی
هایپوگنادیسم	مصرف مزمن هپارین
یائسگی زودرس (قبل از سن ۴۵ سالگی)	

تراکم استخوان در زنان و مردان ایجاد کرد. در چنین مدلی، رشد داخل رحمی، عوامل ژنتیک و محیطی در یک کنش با یکدیگر حداکثر تراکم استخوانی را در یک فرد تعیین می‌کنند؛ درحالی که کاهش غلظت استروئیدهای جنسی، با اثرات مستقیم و غیرمستقیم بر واگردش استخوانی، بر سرعت کاهش تراکم استخوان تاثیر می‌گذارند.

تنوعات جغرافیایی: تفاوت‌های قابل توجهی در حداکثر تراکم استخوانی (نمودار شماره ۱) و شیوع استئوپروز در کشورهای مختلف وجود دارد. این شیوع در زنان بالای ۵۰ سال از حدود ۱۶٪ در کانادا و مکزیک تا حدود ۶٪ در ایران ذکر شده‌است. در سال ۱۳۸۰ (۲۰۰۱)، مطالعه جامع پیشگیری، تشخیص و درمان پوکی استخوان (IMOS)^۲ نشان داد که تراکم استخوان در ایرانیان از ژاپنی‌ها بیشتر و از آمریکایی‌ها کمتر است (۹). شیوع شکستگی لگن نیز در سفیدپوستان از افراد غیرسفیدپوست بیشتر است و افراد منطقه اسکانديناوی هم از سفیدپوستان آمریکای شمالی و اقیانوسیه بیشتر دچار شکستگی لگن می‌شوند (۱۰) (نمودار شماره ۲).

می‌شود و از حدود سنین ۴۰ سالگی آغاز می‌گردد (۳). این کاهش تراکم استخوان تا پایان عمر ادامه می‌یابد و ممکن است تحت تاثیر عواملی مانند BMI^۱، سیگار کشیدن، مصرف الکل، بی‌حرکتی، اختلالات تولید و متابولیسم ویتامین-D و پرکاری پاراتیروئید نیز قرارگیرد (جدول شماره ۱).

یائسگی و از دست دادن استروئیدهای جنسی - که منجر به افزایش واگردش^۲ استخوان و کاهش تراکم استخوان می‌شود - عاملی مهم در بروز پوکی استخوان در زنان است. استروئیدهای جنسی در مردان نیز مهم هستند (۶). مطالعات نشان داده‌اند که تراکم استخوان در مردان و شیوع شکستگی مهره در آنان با سطح سرمی استرادیول رابطه دارد؛ در حالی که چنین رابطه‌ای بین شیوع شکستگی و سطح تستوسترون خون دیده نشده است (۸،۷). این بدان معناست که شاید اثر هایپوگنادیسم در مردان به عنوان یک عامل خطر شناخته شده در بروز پوکی استخوان، به صورت اثر مستقیم کمبود تستوسترون بر استخوان اعمال نشود. بنابراین شاید بتوان یک نظریه کلی در مورد کاهش

1- Body Mass Index

2- Turn-over

3- Iranian Multicenter Osteoporosis Study

جدول ۳- میزان کلسیم توصیه شده در گروه‌های سنی مختلف بر حسب جنس

نیاز روزانه کلسیم (mg)	گروه
۸۰۰	پسران (قبل از بلوغ)
۱۳۰۰	نوجوانان
۱۰۰۰	زنان (قبل از یائسگی)
۱۰۰۰	مردان (تا ۵۰ سالگی)
۱۵۰۰	زنان (پس از یائسگی)
۱۵۰۰	مردان (بیش از ۵۰ سالگی)
۱۰۰۰	زنان شیرده و باردار (بیش از ۱۸ سال)

بدن و تعلق داشتن به نژاد قفقازی است (۳). عوامل خطر برای پوکی استخوان ثانویه در جدول شماره ۱ دیده می‌شوند. چنان که دیده می‌شود بعضی از این عوامل خطر مانند تالاسمی ماژور در بعضی کشورها مهم‌ترند (۱۴) و همینطور کمبود ویتامین-D، گرچه این معضل یک مشکل جهانی به نظر می‌رسد (۱۶، ۱۵). کمبود ویتامین-D در کشورهای مختلف جهان از ۸۰-۴٪ گزارش شده است (۱۸، ۱۷). مطالعاتی در مورد عوامل دیگری مثل فشار خون دیاستولیک، مصرف چای، مصرف سویا و سطح روی در خون و رابطه آنها با تراکم و متابولیسم استخوان صورت گرفته و بعضاً روابطی یافت شده است (۲۲-۱۹).

عوامل خطر شکستگی پوکی استخوان: مهمترین عوامل خطر (۲۳) عبارتند از:

تراکم استخوانی: میزان تراکم استخوان افراد که پیش از این در مورد آن و عوامل موثر بر آن بحث شد، عاملی مهم در تعیین خطر شکستگی در افراد است. مطالعات زیادی میزان اثر این عامل را بر میزان بروز شکستگی پاتولوژیک بررسی کرده‌اند و حتی خطر شکستگی را بر اساس آن محاسبه نموده‌اند. از جمله این مطالعات، می‌توان به مطالعه مارشال اشاره کرد (۲۴). تراکم معدنی استخوان (BMD)^۲ به روشنی قابل

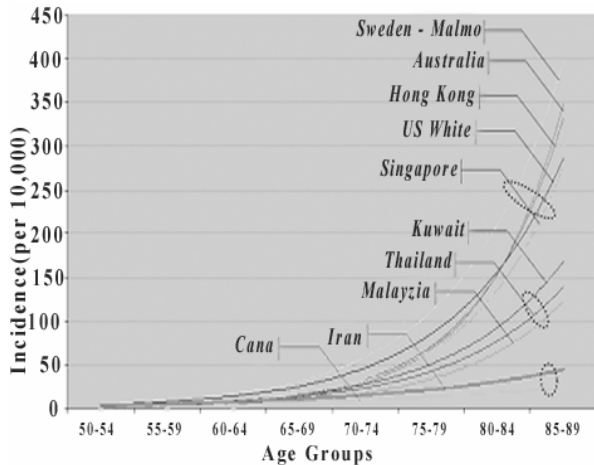
ناتوانی و مرگ و میر ناشی از پوکی استخوان: میزان مرگ و میر ناشی از شکستگی لگن (سر استخوان ران) در سال اول بعد از شکستگی، در افراد مسن، به حدود ۲۰٪ می‌رسد و نیمی از این افراد در باقیمانده عمر خویش دچار درجاتی از ناتوانی خواهند بود (۱۱). هزینه ناشی از شکستگی‌های پوکی استخوان در انگلستان با جمعیت حدود ۶۰ میلیون نفر، بالغ بر ۱/۷ میلیارد پوند و در ایالات متحده آمریکا، با جمعیتی بیش از ۲۴۰ میلیون نفر، بیش از ۱۴ میلیارد دلار است (۱۲). در سوئد، ریسک نسبی مرگ در شکستگی‌های لگن و مهره برآورد گردید و نشان داده شد در نهایت بار شکستگی مهره بیش از بار شکستگی لگن می‌باشد (۱۳). بار بیماری استئوپروز، در ایران، با شاخص سال‌های زندگی با ناتوانی تعدیل شده (DALYs)^۱ محاسبه گردید و نشان داد سال‌های زندگی با ناتوانی تعدیل شده در ایران بالغ بر ۳۶۷۶۱ سال بوده است (۱۰). از این میان ۱۷۶۱۹ سال متعلق به زنان و ۱۹۱۴۳ سال متعلق به مردان بود. شاید ثبت بهتر موارد شکستگی پوکی استخوان در آینده، این میزان را حتی بیش از این نشان دهد.

عوامل خطر

عوامل خطر پوکی استخوان: عوامل خطر اصلی کاهش تراکم استخوان بالا رفتن سن، جنس زن، وزن پایین

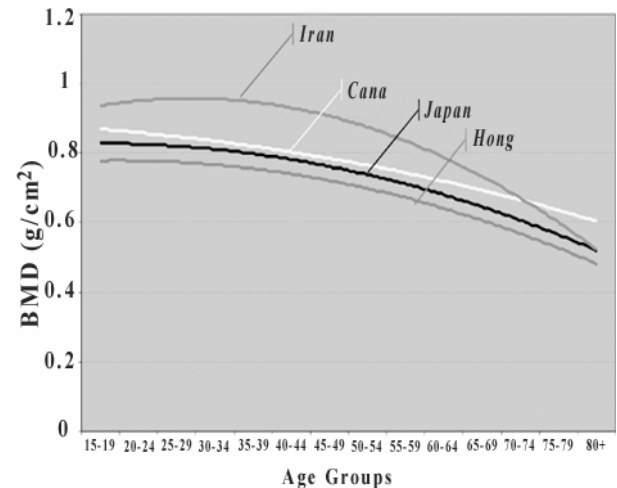
2- Bone Mineral Density

1- Disability Adjusted Life Years



شکل ۲- مقایسه شیوع شکستگی استخوان هیپ در اثر پوکی استخوان در چند کشور

سال آینده، چندان افزایش نیابد. گرچه چنین فردی به دلیل تراکم پایین استخوانی پایین نیاز به بررسی دارد. سابقه قبلی شکستگی پاتولوژیک: سابقه قبلی شکستگی پاتولوژیک باعث می‌شود خطر شکستگی بعدی در فرد افزایش یابد (۲۹-۲۵). افزایش خطر از ۱/۵ برابر تا ۹/۵ برابر، بسته به سن فرد، تعداد شکستگی‌های قبلی و محل شکستگی متفاوت است (۲۶-۲۷، ۲۹-۳۳). شکستگی‌های ستون فقرات در این رابطه، بهتر مورد بررسی قرار گرفته است. وجود یک شکستگی در مهره‌ها، خطر شکستگی دوم را چهار برابر افزایش می‌دهد (۳۵-۳۴). اخیراً مطالعه افرادی که در یک کارآزمایی بالینی بزرگ، دارونما دریافت کرده بودند، نشان داد که ۲۰٪ کسانی که در حین مطالعه دچار یک شکستگی در ستون فقرات شدند، در طی سال اول، دومین شکستگی ستون فقرات را هم تجربه کردند (۳۶). شکستگی ستون فقرات، همچنین افزایش دهنده خطر شکستگی در بقیه مناطق مانند لگن (سر استخوان ران) نیز هست (۳۷). در یک کارآزمایی بالینی در مورد داروی رزیدرونات^۱ (۳۸)، ترکیب تراکم پایین استخوان با یک شکستگی پاتولوژیک مهره در فرد، با دوبرابر شدن خطر سه ساله بروز شکستگی لگن (از ۳٪ به ۶٪)



شکل ۱- تغییرات BMD گردن فمور زنان در سنین مختلف در ۴ کشور ایران، کانادا، ژاپن و هنگ‌کنگ

اندازه‌گیری‌ترین عامل خطر شکستگی پاتولوژیک در افرادی است که تاکنون سابقه شکستگی پوکی استخوان نداشته‌اند. برای هر انحراف معیار کاهش تراکم استخوان فرد نسبت به سطح پایه (متوسط حداکثر تراکم استخوانی در افراد جوان جامعه)، خطر شکستگی تقریباً دو برابر می‌شود. برای نشان دادن نسبت تراکم استخوان یک فرد نسبت به سطح پایه از معیار T-score استفاده می‌شود. T-score به این ترتیب محاسبه می‌گردد (تراکم استخوانی فرد مورد نظر = BMDi):

$$T\text{-Score} = \frac{BMDi - \text{Mean of Reference Group}}{\text{Standard Deviation of Reference Group}}$$

T-score ذکر شده در گزارشات سنجش تراکم استخوان یا (BMD)، تنها معیاری است که برای تشخیص پوکی استخوان به کار می‌رود. البته این نحوه محاسبه خطر شکستگی باید در زمینه سن فرد مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال در یک فرد ۶۵ ساله با تراکم استخوان پایین (مثلاً T-score = -۲/۵) خطر شکستگی در ۱۰ سال آینده چندین برابر فرد ۲۵ ساله با تراکم استخوان طبیعی است؛ درحالی که در یک فرد ۲۵ ساله، بدون هیچ عامل خطر خاص برای پوکی استخوان، ممکن است با T-score = -۲/۵، خطر شکستگی در ۱۰

1- Residronate

مردان نیز شایع است، بنابراین گرچه بیشتر توصیه‌ها بر جستجوی سابقه فامیلی در مادر و مادر بزرگ افراد تاکید دارد، در بررسی دخالت عوامل ژنتیک در خطر پوکی استخوان، بقیه افراد خانواده هم باید در نظر گرفته شوند.

اثر ژنتیک بر تراکم استخوان افراد و پوکی استخوان بسیار مهم است. چنان که ذکر شد تخمین زده می‌شود که ۸۰-۵۰٪ تفاوت در توده استخوانی افراد مربوط به تفاوت‌های ژنتیکی و وراثتی آنها باشد (۳). اثر عوامل ژنتیکی بر واگردش استخوان موضوع مطالعات بزرگ علمی بوده است و تعدادی از ژنها در این رابطه موثر شناخته شده‌اند. به هرحال این مطالعات هنوز به نتایج سودمند قابل استفاده در بالین بیماران منتهی نشده است، بنابراین ما در این نوشتار، فراتر از بیان اثر سابقه فامیلی در استئوپروز، به بررسی نقش ژنتیک در این بیماری نپرداخته‌ایم.

سقوط: به دلیل آنکه شکستگی معمولاً با سقوط همراه است، سابقه سقوط یا عواملی که خطر سقوط را افزایش می‌دهند، باید در افراد مورد بررسی قرار گیرد. عواملی که خطر سقوط را افزایش می‌دهند، عواملی هستند که منجر به افزایش خطر شکستگی پاتولوژیک می‌شوند و عبارتند از: کاهش قدرت عضلانی فرد (در این حالت فرد نمی‌تواند بدون کمک دیگران از صندلی برخیزد)، اختلالات تعادلی و توده کم بدن (۴۳). همچنین، کاهش قدرت دید، خطر سقوط را افزایش می‌دهد (۲۸). یک مطالعه آینده‌نگر نشان داد که ۳ عامل خطر، شکستگی لگن را در زنان غیربستری مسن، مستقل از میزان تراکم استخوان ناحیه ران در آنان، به‌طور واضح افزایش می‌دهند که عبارتند از: کند راه رفتن، وجود مشکل در نوعی راه رفتن که در آن پاشنه پا را دقیقاً جلوی پنجه پای عقبی قرار می‌دهند و کاهش قدرت دید. در مطالعه بعدی (۴۴)، در همان ۴۶ زن مسنی که در مطالعه قبلی شرکت داشتند، عواملی مانند تراکم استخوان بدست

در زنان بالای ۷۰ سال همراه بود. همچنین شکستگی پاتولوژیک مچ دست پیشگویی کننده خطر شکستگی پاتولوژیک مهره و لگن (سر استخوان ران) می‌باشد (۲۹). افراد با یک شکستگی پاتولوژیک لگن نیز در خطر تکرار آن هستند. با روی هم ریختن اطلاعات موجود از همه مطالعات (شامل مردان و زنان و مربوط به همه مناطق استخوانی) نشان داده شد خطر شکستگی بعدی در افرادی که یک شکستگی پاتولوژیک را در هر یک از مناطق استخوانی تجربه کرده‌اند، ۲/۲ برابر افرادی است که سابقه شکستگی پاتولوژیک را نداشته‌اند (۲/۶-۱/۹ برابر در فاصله اطمینان ۹۵٪) (۲۹).

سن: بطور واضح، یک عامل خطر اصلی برای شکستگی است (۴۰، ۳۹، ۳۳، ۲۵). در یک بررسی مروری که بوسیله Kanis و همکاران صورت گرفت، خطر ۱۰ ساله بروز یک شکستگی پاتولوژیک در مچ دست، بازو، مهره و لگن، از سن ۴۵ تا ۸۵ سالگی در زنان ۸ برابر و در مردان ۵ برابر می‌شود (۴۱).

سابقه خانوادگی شکستگی ناشی از پوکی استخوان: این عامل بیشتر در رابطه با شکستگی لگن مورد بررسی قرار گرفته است. برای مثال، مطالعه "شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان" (۲۵) نشان داد که سابقه شکستگی لگن در مادر به عنوان عامل خطر کلیدی برای شکستگی لگن در زنان مسن مطرح است. حتی سابقه شکستگی لگن در مادر بزرگ مادری هم خطر شکستگی لگن را افزایش می‌دهد (۴۲). اگرچه بیشتر مطالعات بر روی سابقه شکستگی در مادر و بقیه بستگان مونث متمرکز شده است، اثر ژنتیک بر پوکی استخوان چند عاملی است. بنابراین نباید سابقه شکستگی پوکی استخوان را در بستگان درجه یک و درجه دو مذکر نادیده گرفت. تاکید بر اهمیت زنان مبتلا در سابقه فامیلی، بیشتر ناشی از آن بوده است که استئوپروز بیشتر به عنوان یک بیماری "زنان" شناخته شده بوده است. امروزه نشان داده شده که استئوپروز در

آمده به روش DXA، تراکم استخوان بدست آمده به روش سونوگرافی (که بعد در مورد آن توضیح داده خواهد شد)، سن و اختلالات راه رفتن به یک اندازه در تعیین خطر شکستگی پاتولوژیک کارآیی داشتند. باید به این مطلب دقت شود که سقوط به تنهایی خطر شکستگی را افزایش می‌دهد، چه فرد استئوپروتیک باشد یا نباشد، ولی کسی که پوکی استخوان داشته باشد، چنان که در شرایطی قرار گیرد که شانس سقوط در او افزایش یابد، خطر شکستگی بازهم در او بیشتر می‌شود.

مصرف گلوکوکورتیکوئیدها: مصرف گلوکو-کورتیکوئیدها، بیش از ۳-۲ ماه، به شکل غیرموضعی و عمومی، به هر دلیلی که باشد، یک عامل خطر اساسی برای پوکی استخوان و شکستگی پاتولوژیک است (۴۵). به نظر می‌رسد آستانه مصرف روزانه 7.0mg پردنیزون یا معادل آن، باید برای شروع اقدامات پیشگیری یا درمانی در مورد پوکی استخوان حاصل از مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در نظر گرفته شود.

روش های تشخیصی

Dual X ray Absorptiometry: این روش به عنوان استاندارد طلایی تشخیص پوکی استخوان تعیین شده است و هرگونه کاهش تراکم که بوسیله روش‌های دیگر رادیولوژیک یافت شود باید با این روش تایید شود. در این روش، تراکم معدنی استخوان (BMD) به صورت عدد مطلق و با واحد گرم بر سانتیمتر مربع (g/cm^2) نشان داده می‌شود. با این حال معیار تشخیص پوکی استخوان فقط T-score است که نشان دهنده نسبت تراکم استخوان یک فرد نسبت به سطح پایه می‌باشد. انجام این آزمون به طور استاندارد، در دو منطقه کمر و لگن کافی است و انجام آن در مناطق دیگر یعنی مچ دست یا کل بدن موارد توصیه بسیار محدودی دارد و فقط در شرایط خاص صورت می‌گیرد. با این که انتظار می‌رود واحد تراکم، گرم بر سانتیمتر مکعب باشد، به

دلیل برخی مسائل تکنیکی، این دستگاهها توده استخوانی بدست آمده را بر سطحی از استخوان که اشعه بر آن تابیده است تقسیم می‌کنند و بنابراین تراکم معدنی استخوان را با واحد گرم بر سانتیمتر مربع (g/cm^2) نشان می‌دهند. سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۹۴، استئوپنی را به صورت کاهش تراکم استخوان بین ۱-۲/۵ انحراف معیار، کمتر از متوسط حداکثر تراکم استخوانی در افراد جوان جامعه و استئوپروز را به صورت کاهش تراکم استخوان به ۲/۵ انحراف معیار کمتر از متوسط حداکثر تراکم استخوانی در افراد جوان جامعه تعریف کرد. چنان که گفتیم برای نشان دادن نسبت تراکم استخوان یک فرد نسبت به سطح پایه از معیار T-score استفاده می‌شود که روش محاسبه آن ذکر شد.

استئوپروز شدید^۱ به نوعی از پوکی استخوان گفته می‌شود که علاوه بر معیار بالا همراه با یک شکستگی پاتولوژیک باشد.

موارد توصیه آزمون سنجش تراکم استخوان: در مورد بیماری پوکی استخوان معمولاً غربالگری در افراد فاقد عامل خطر جایگاهی ندارد و این آزمون فقط در مواردی توصیه می‌شود که طبق جدول ۲، فرد یک عامل خطر اصلی^۲ یا دو عامل خطر فرعی^۳ را داشته باشد (۲۳).

موارد تکرار آزمون سنجش تراکم استخوان: تکرار آزمون سنجش تراکم، در بیماران استئوپروتیک، بعد از یک تا ۲ سال از شروع درمان، توصیه می‌شود. آزمون سنجش تراکم استخوان، در زنان یائسه طبیعی، تقریباً هر ۵ سال یکبار می‌تواند تکرار شود (۴۶). در زنان استئوپنیک، حدود دو سال بعد از شروع برنامه پیشگیری از پوکی استخوان (که معمولاً شامل مصرف مکملهاست) می‌توان آزمون سنجش تراکم را تکرار کرد و چنانچه بیمار دچار تغییرات معنی‌دار تراکم نبود (به ادامه مقاله توجه

1- Severe osteoporosis
2- Major
3- Minor

شود)، فواصل تکرار به سه سال یکبار رسانده شود (۴۶).

چه تغییراتی معنی‌دار تلقی می‌شوند؟ تغییراتی به میزان حداقل ۳-۵٪ (۴۸) در منطقه کمر و ۵٪ در منطقه لگن، در تراکم استخوان مطلق فرد (BMD)، معنی‌دار تلقی می‌شود. افزایش یا کاهش کمتر از این، چه در جهت بالا رفتن تراکم، چه در جهت کاهش آن، معنی‌دار نبوده و قابل قضاوت نیست. به عبارتی چنانچه تراکم استخوان بیمار کمتر از این مقدار بالا یا پایین رود، نمی‌توان اظهار داشت که فرد بهتر یا بدتر شده است.

موارد منع انجام آزمون سنجش تراکم استخوان: شک به بارداری، مصرف رادیوایزوتوپ در ۲-۳ روز قبل از انجام آزمون و انجام گرافی با ماده‌ی حاجب در طی ۵-۴ روز قبل، که در تفسیر نتایج اسکن تداخل می‌کنند. **آزمون‌های آزمایشگاهی لازم:** کراتینین سرم، کلسیم، الکالین فسفاتان، CBC، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و... بقیه آزمون‌های مورد نیاز و مراحل بعدی آزمایشات با توجه به وضعیت بالینی بیمار و تشخیص‌های احتمالی معلوم خواهد شد (۲۳).

سونوگرافی استخوان: سونوگرافی کمی استخوان (QUS)^۱ که بوسیله دستگاه‌های خاص سونوگرافی کمی انجام می‌شود، براساس خصوصیات فیزیکی صوت و مشخصات آن هنگام عبور از جامدات، بنیان گذاشته شده است. در این روش با انجام محاسبات، تراکم استخوان تشخیص داده می‌شود و بر خلاف روش‌های سونوگرافی کیفی (روش‌های معمول سونوگرافی)، تشکیل تصویر از عضو و استخوان در توانایی‌های تشخیصی آن نقشی ندارد. در روش‌های معمولتر QUS، پاشنه پا و انگشتان دست مورد بررسی قرار گرفته‌اند، که هرکدام دستگاه‌های خاص خود را دارند. این روش برای بررسی استخوان‌های دیگری مانند تیبیا و کشکک زانو و امثال آن نیز قابل استفاده است ولی این

استخوانها و دستگاه‌های بررسی کننده آنها هنوز مورد استفاده زیادی قرار نگرفته‌اند.

نقش سونوگرافی کمی استخوان، در غربالگری، تشخیص و پیگیری درمان پوکی استخوان، چندان روشن نیست. در مطالعات بزرگ طولانی نشان داده شده است که سونوگرافی پاشنه می‌تواند شکستگی پاتولوژیک را در زنان یائسه بالای ۶۵ سال پیشگویی نماید (۲۳). تا به حال همخوانی مناسبی بین نتایج DXA و QUS در تشخیص پوکی استخوان یافت نشده است (۴۷، ۴۸)، از این رو سونوگرافی استخوان را نمی‌توان به عنوان جایگزین برای DXA به کار برد؛ ولی شاید بتوان از آنها به عنوان روش غربالگری در برخی شرایط استفاده کرد. برای چنین استفاده‌ای لازم است که ابتدا آستانه تشخیص، حداقل برای استفاده در غربالگری پوکی استخوان برای این روشها تعیین شود. در دو مطالعه در ایران، T-score های ۱- و ۲-، به عنوان آستانه تشخیص برای غربالگری پوکی استخوان، به ترتیب در نواحی پاشنه پا و انگشتان دست، تعیین گردید (۴۹، ۵۰).

پیشگیری و درمان پوکی استخوان

پیشگیری و درمان پوکی استخوان شامل روش‌های دارویی و غیردارویی است (۵۱). در هر دو مرحله پیشگیری و درمان، هدف، انجام هر چه زودتر اقداماتی است که منجر به حفظ تراکم استخوان و مانع از دست رفتن یکدستی و صحت ساختار استخوانی شود، تا به این ترتیب از بروز شکستگی‌های پاتولوژیک جلوگیری شود.

درمان‌های غیردارویی: نتایج مطالعات بزرگ آینده‌نگر، که در ۱۰ سال گذشته انجام شده‌اند، ما را به انواع روش‌های درمانی غیردارویی رهنمون شده است. این روشها عبارتند از: رژیم درمانی، ورزش و ترک سیگار. در عین حال، بیماران باید تا حد امکان از مصرف

1- Quantitative Ultrasound

داروهایی که منجر به کاهش تراکم استخوانی می‌شوند، مانند گلوکوکورتیکوئیدها خودداری کنند.

تغذیه

کلسیم و ویتامین-D: کلسیم و ویتامین-D کافی که از طریق رژیم تغذیه‌ای یا مصرف مکملها تامین شود، و انرژی کافی، به اندازه‌ای که از سوء تغذیه جلوگیری نماید، برای جلوگیری از پوکی استخوان ضروری هستند. در خیلی از کشورها، کلسیم و ویتامین-D کافی در رژیم تغذیه‌ای وجود ندارد؛ بنابراین مصرف مکملها لازم است. البته کلسیم و ویتامین-D هرگز نباید به تنهایی به عنوان رژیم دارویی برای پوکی استخوان استفاده شود؛ اگرچه در کنار هر دارویی که به عنوان درمان پوکی استخوان به کار رود، مصرف کلسیم و ویتامین-D کافی در رژیم غذایی یا بصورت مکمل ضروری است (۱۶).

زنان یائسه (و مردان مسن تراز ۵۰ سال)، باید به میزان کافی مکمل کلسیم (معمولاً ۱۰۰۰-۵۰۰ mg روزانه)، در دوزهای منقسم همراه غذا دریافت کنند. میزان دریافت مکمل باید به نحوی باشد که همراه کلسیم دریافتی در غذا، به حدود ۱۵۰۰ mg در روز برسد (۱).

کلسیم مورد نیاز روزانه برای گروه‌های سنی مختلف در جدول شماره ۴ موجود است (۵۷-۵۲) (لازم به ذکر است که مصرف مکمل کلسیم، ممکن است برای تنظیم میزان چربی خون هم مفید باشد (۵۸). همچنین شواهدی در دست است که مصرف کلسیم با بروز بیماری‌های قلبی عروقی در زنان یائسه نسبت عکس دارد).

ویتامین-D مورد نیاز برای گروه‌های مختلف عبارت است از: زنان و مردان زیر ۵۰ سال، روزانه ۴۰۰ IU ($10 \mu g$) (۶۱)، زنان و مردان بالای ۵۰ سال، روزانه ۸۰۰ IU ($20 \mu g$) (۵۶).

پروتئین‌ها، اسیدهای چرب، فیبرهای غذایی: اثر اسیدهای چرب ضروری یا فیبرهای غذایی بر روی تراکم

استخوانی یا شانس شکستگی به خوبی واضح نیست. مصرف پروتئین، به ویژه در زنانی که شکستگی ناشی از پوکی استخوان داشته‌اند، شاید یک جزء مهم توصیه‌های تغذیه‌ای باشد. افزایش مصرف پروتئین، در زنان و مردانی که در رژیم غذایی پروتئین به میزان کافی وجود نداشته است، اثر مثبتی، بر روی خطر شکستگی داشته است (۵۹،۶۰).

عادات تغذیه‌ای- مصرف قهوه، چای و نمک: مصرف زیاد قهوه (معادل بیش از ۴ لیوان در روز)، در زنان و مردان، بطور معنی‌داری همراه با افزایش خطر شکستگی لگن بوده است (۶۱). چنین اثری در رابطه با مصرف چای دیده نشده است (۲۰). اثر مصرف نمک بر روی تراکم استخوان، مبهم است، ولی در مطالعاتی که مصرف نمک شرکت‌کنندگان به درستی، اندازه‌گیری شده، در صورتی که میزان مصرف بیش از ۲۱۰۰ mg (90 mmol) روزانه بوده، یک اثر منفی واضح بر تراکم استخوان، مشاهده گردیده است (۶۲).

فعالیت‌های بدنی و روش‌های جلوگیری از سقوط: اثرات منفی بیحرکتی بر روی تراکم استخوانی به خوبی شناخته شده است. زنان مبتلا به پوکی استخوان باید حداقل، سه بار در هفته، ۳۰ دقیقه در روز ورزش کنند. این ورزش می‌تواند شامل پیاده روی ساده باشد. ورزش، با افزایش تراکم استخوان و کاهش خطر شکستگی در زنان مسن تر همراه بوده است.

ترک سیگار: مصرف سیگار به عنوان یک عامل خطر فرعی در ایجاد پوکی استخوان شناخته شده است (۲۳). مصرف سیگار ممکن است بر اثرات مثبت ناشی از مصرف استروژن در زنان یائسه، اثر منفی داشته باشد (۶۳)؛ بنابراین ترک سیگار قویا توصیه می‌شود.

درمان دارویی: داروهای اصلی در حال حاضر داروهای ضد جذب^۱ هستند که عملکرد اصلی آنها کاهش سرعت واگردش استخوانی است. ثابت شده است که این داروها

1-Anti- resorptive

در کاهش خطر شکستگی موثرند، گرچه ممکن است همه آنها در کاهش خطر شکستگی در همه نواحی استخوانی موثر نباشند. درمان‌های جدیدتری که موجب افزایش تولید استخوان می‌شوند نیز در حال بررسی هستند و ممکن است به زودی مورد استفاده گسترده قرار گیرند. زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان باید درمان شوند. به ویژه زنانی که اخیراً دچار شکستگی، مثلاً شکستگی لگن، شده‌اند باید مورد توجه خاص قرار گیرند، زیرا احتمال بروز شکستگی مجدد در آنها وجود دارد. در مواردی که فرد دارای یکی از عوامل خطر مصرف گلوکوکورتیکوئید بیش از سه ماه، هیپوپاراتیروئیدی، سابقه شکستگی پاتولوژیک، سندرم سوء جذب یا هیپوگنادیسم باشد، ممکن است که با وجود استئوپنی نیاز به درمان داشته باشد. در صورت وجود استئوپنی در چنین افرادی برای بررسی نیاز به مصرف دارو و در صورت لزوم، تجویز آن، باید به متخصص یا فوق تخصص ارجاع گردند.

پیگیری درمان: به چند روش می‌توان درمان را مورد پایش قرار داد. یکی از این روشها انجام آزمون سنجش تراکم استخوان در فواصل مناسب است. این مسئله مهم است، زیرا در حدود یک ششم زنانی که استروژن یا آلدرونیت می‌گیرند، پدیده کاهش تراکم ادامه می‌یابد (۶۴)، و پیگیری درمان باعث یافتن این موارد و رویکرد مناسب در ادامه درمان این دسته از بیماران می‌شود.

آزمون سنجش تراکم بعد از یک تا دو سال از شروع درمان (در بیماران استئوپروتیک) می‌تواند تکرار شود. به هر حال تکرار این آزمون فقط در یک منطقه استخوانی گمراه کننده است. بنابراین آزمون‌های بعدی نیز باید در هر دو منطقه استاندارد (کمر و لگن) انجام شود. اگر با وجود درمان، بازهم در طول یکسال، کاهش معنی‌داری به میزان ۳-۵٪ (۴۶) (۳٪ در منطقه کمر و ۵٪ در منطقه لگن)، در تراکم استخوان فرد دیده شود، درمان باید مورد بازبینی قرار گیرد.

چندین داروی ضد جذب بطور موفقیت‌آمیز در درمان پوکی استخوان زنان یائسه مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به هر حال این کارآزمایی‌های اخیر هستند که به خوبی شواهد مستقن در مورد سودمندی داروهای بیسفسونات^۱ را هم در جلوگیری از شکستگی‌های پاتولوژیک کمر و هم در جلوگیری از شکستگی‌های پاتولوژیک غیر کمری فراهم کرده‌اند. بیسفسوناتها، اثر بخشی خود را با جلوگیری از جذب استخوان با تاثیر بر استئوکلاست‌ها اعمال می‌کنند (۶۵).

به عنوان داروهای خط اول، در درمان زنان یائسه استئوپروتیک، که در خطر بالا برای شکستگی قرار دارند، از بیسفسوناتهای جدیدتر، مانند آلدرونیت^۲ و رزیدرونیت باید استفاده شود. دلیل این امر آنست که چند مطالعه، سودمندی آلدرونیت را در درازمدت در درمان پوکی استخوان نشان داده است (۶۶). مطالعات نشان داده است که اثرات مفید آلدرونیت (که جلوگیری از جذب استخوان و افزایش تراکم استخوان است)، با حداقل عوارض، با مصرف تقریبی ۱۰mg در روز (معادل یک قرص روزانه) قابل حصول است (۶۶).

آلدرونیت در جلوگیری از شکستگی‌های پاتولوژیک کمری و غیر کمری، در زنان استئوپروتیک - و نه در زنان استئوپینیک - موثر بوده است. ممکن است مصرف طولانی مدت (۵-۱۰ ساله) آلدرونیت از بروز پوکی استخوان در زنان استئوپینیک جلوگیری کند و خطر شکستگی را در آنها کاهش دهد، اما اطلاعات موجود برای اثبات این ادعا کافی نیستند (۶۵، ۶۶).

بنظر می‌رسد تراکم استخوان با مصرف آلدرونیت بهتر از مصرف استروژن حفظ شود. در کارآزمایی‌های بالینی، شیوع عوارض دستگاه گوارش فوقانی در زنانی که آلدرونیت دریافت داشته‌اند (۶۷) از زنانی که دارونما دریافت داشته‌اند بیشتر نبوده است. به هر حال التهاب یا زخم مری ناشی از مصرف قرص (در حد

1- Bisphosphonate

2- Alendronate

ناتوان کننده و نیازمند به بستری و حتی منجر به تنگی مری) می‌تواند پیش بیاید (۶۸). با توجه به مطلب بالا، مصرف آلدرونیست به محض مشاهده هر علامتی از اوزفاژیت باید قطع شود و اصولاً تجویز این دارو به هر فردی که از بیماری‌های فعال دستگاه گوارش فوقانی رنج می‌برد، ممنوع است.

آلدرونیست باید با معده خالی و حداقل 240 ml (حدود یک لیوان) آب، در حالت نشسته یا ایستاده مصرف شود و فرد نیم ساعت به حالت نشسته یا ایستاده بماند. این عمل باعث می‌شود که عوارض دارو به حداقل برسد.

بیسفوسفوناتهای خوراکی، سطح کلسیم خون را پایین می‌آورند، اما هیپوکلسمی حین درمان با بیسفوسفوناتها که از نظر بالینی اهمیت داشته باشد، ممکن است فقط در بیمارانی با کم کاری پاراتیروئید (۶۹) یا دچار کمبود کلسیم یا ویتامین D- دیده شود.

مصرف نوع هفتگی آلدرونیست (70 mg)، ممکن است عوارض کمتری داشته باشد، در حالی که از اثربخشی آن کم نمی‌شود.

مصرف ترکیب آلدرونیست و استروژن: اگرچه استروژن و بیسفوسفوناتها، هر دو داروی ضد جذب هستند، ولی مکانیسم اثر آنها متفاوت است (۷۰). بنابراین ممکن است مصرف آن دو در کنار یکدیگر، به اثر افزایش‌دهی منجر شود. استروژن کونژوگه (0.625 mg /روزانه) و آلدرونیست (10 mg روزانه)، هر کدام تقریباً به یک میزان در افزایش تراکم استخوان موثر هستند، و ترکیب آنها به مقدار اندکی موثرتر از مصرف هر کدام به تنهایی است. با توجه به این مطلب بعضی صاحب‌نظران معتقدند که ترکیب این دو دارو فقط به مواردی محدود شود که بیمار با وجود مصرف یکی از این داروها، همچنان تراکم استخوانش کاهش می‌یابد، یا مواردی که پوکی استخوان فرد به شکل غیرمعمولی شدید است.

مصرف ترکیب آلدرونیست و هورمون پاراتیرومون (PTH): آلدرونیست داروی ضد جذب است که عملکرد اصلی آن کاهش سرعت جذب استخوانی و تری‌پاراتید^۱ دارویی است که موجب افزایش تولید استخوان می‌شود، بنابراین به نظر می‌رسد ترکیب آنها باید تراکم استخوان را بیش از مصرف هریک به تنهایی افزایش دهد، به هر حال نشان داده شده است مصرف این دو دارو با یکدیگر، اثر بهتری از مصرف یکی به تنهایی ندارد.

رزیدرونیست: رزیدرونیست، دارویی موثر در زنان مبتلا به پوکی استخوان است که به خوبی تحمل می‌شود. به نظر می‌رسد اثربخشی رزیدرونیست به اندازه آلدرونیست باشد. خطر عوارض دستگاه گوارش فوقانی، حتی در بیمارانی با سابقه بیماری‌های مری، با مصرف این دارو پایین است.

بیسفوسفوناتهای دیگر: انواع دیگری از بیسفوسفوناتها وجود دارند که ممکن است روش مصرف آنها هم متفاوت باشد. پامیدرونیست و ریدی^۲، که برای مصرف در هیپرکلسیمی ناشی از سرطانها مجوز گرفته است، گاهی در پوکی استخوان زنانی که انواع خوراکی یا روش مصرف آنها را نمی‌توانند تحمل کنند به کار رفته است. البته انواع و ریدی هم عوارض خاص خود را دارند که می‌توانند آزاردهنده باشند و باید حتماً به آنها توجه شود.

زولیدرونیست^۳ و ریدی نیز ممکن است به اندازه پامیدرونیست موثر باشد؛ ولی برای درمان پوکی استخوان بعد از یائسگی، راحتتر است و یک تزریق سالیانه آن شاید برای درمان پوکی استخوان کافی باشد.

تیلودرونیست^۴ و ایباندرونیست^۵ همچنین در زنان مبتلا به پوکی استخوان آزمایش شده‌اند و نتایج امیدوار

1- Teriparatide
2- Pamidronate
3- Zolidronate
4- Tilodronate
5- Ibandronate

کننده‌ای داشته‌اند (۷۲). بیماران قبل از مصرف بیسفوسفونات‌های وریدی باید از نظر کمبود ویتامین-D بررسی شوند.

عوارض چشمی مانند درد، تاری دید، التهاب ملتحمه، اووتیت و اسکلریت با بیشتر بیسفوسفونات‌ها گزارش شده‌اند، ولی این عوارض نادر هستند (۷۲).

به‌طور کلی بیسفوسفونات‌ها، داروهای خط اول درمان در پوکی استخوان در زنان یائسه هستند، به ویژه آنها که سابقه قبلی پوکی استخوان را دارند. آندرونیت (10mg روزانه یا 70mg هفتگی)، مناسبترین دارو در زنان مبتلا به پوکی استخوان است. همچنین بیسفوسفونات‌ها، داروهای خط اول در پیشگیری از پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها، در آن دسته از این بیماران است که بنا به نظر متخصص یا فوق تخصص نیاز به پیشگیری دارند. موارد استفاده دیگر آنها در مردان مبتلا به پوکی استخوان است. با توجه به این که شواهدی مبنی بر بی خطر بودن این داروها در دوران حاملگی در دست نیست، در هنگام مصرف این داروها، روش‌های جلوگیری مطمئن باید مورد توجه قرار گیرد و در صورت بروز حاملگی، مصرف داروها باید قطع گردد.

مصرف استروژن/ پروژسترون (درمان جایگزینی هورمونی - HRT): مصرف استروژن/ پروژسترون دیگر در خط اول درمان در پوکی استخوان یائسگی جای ندارد. این مسئله پس از گزارش اثر این داروها در افزایش خطر سرطان سینه، سکته مغزی، ترومبوآمبولیسم وریدی و شاید بیماری‌های عروق کرونر قلب، جدی‌تر شده است (۷۳).

یکی از مهمترین مصادف این داروها در درمان گرگرفتگی یائسگی و عرق ریزش شبانه در زنان یائسه (علائم وازوموتور) است. این علائم به دلیل کاهش سطح استروژن و پروژسترون در خون اتفاق می‌افتد. HRT

در زنان یائسه در متوقف کردن کاهش تراکم استخوان و افزایش تراکم در همه نواحی استخوانی موثر است. HRT، بخصوص در زنانی موثر است که یائسگی در آنها قبل از ۴۵ سالگی رخ داده است. گرچه HRT برای مدت ۶۰ سال برای درمان پوکی استخوان به کار رفته است، شواهد مبنی بر سودمندی حاصل از کارآزمایی‌های بالینی کافی به نظر نمی‌رسد.

موارد دیگر استفاده از HRT، در زنان یائسه‌ای است که بقیه داروهای ضد جذب را نمی‌توانند مصرف کنند. در حالی که اطلاعاتی در مورد مقایسه اثرات HRT در کاهش خطر شکستگی با اثرات آندرونیت و داروهای انتخابی گیرنده استروژن (SERMs) وجود ندارد، در مطالعه تلاش برای سلامت زنان (WHI)^۲، مصرف همزمان استروژن/ پروژستین خطر شکستگی‌های کم‌ری و غیرکم‌ری را کاهش داد (۷۳). این داروها همچنین خطر سرطان کولورکتال را کاهش داد؛ اما این مطالعه زودتر از زمان مقرر، به دلیل اثرات نامطلوب استروژن/ پروژستین خاتمه داده شد. این اثرات عبارت بودند از: افزایش معنی‌دار خطر نسبی و مطلق سرطان سینه مهاجم، سکته مغزی، ترومبوآمبولیسم وریدی و بیماری‌های عروق کرونر قلب.

نتایج WHI که در بالا ذکر شد، گرچه قابل تعمیم به همه موارد استفاده استروژن در زنان یائسه است؛ اما ربطی به موارد استفاده آن در زنان غیر یائسه مبتلا به کمبود استروژن ندارد. استروژن در این زنان، مثلاً زنان مبتلا به آمنوره هیپوتالامیک ناشی از بی‌اشتهایی عصبی، ورزش بیش از حد معمول یا کاهش وزن، تراکم استخوان را افزایش می‌دهد (۷۴). به هر حال خطرات مصرف طولانی مدت این گونه درمان‌ها شناخته شده نیست.

به طور خلاصه، HRT با وجود اثرات نامطلوب آن، در زنان یائسه در افزایش تراکم در همه نواحی استخوانی

2- Selective Estrogen Receptor Modulators

3- Womens Health Initiative

1- Hormon Replacement Therapy

موثر است و خطر شکستگی‌های کم‌ری و غیرکم‌ری بالینی (از جمله شکستگی لگن) را کاهش می‌دهد (۷۵).

SERMs داروهای غیرهورمونی هستند که به گیرنده‌های استروژن، با همان میزان تمایل استروژن، وصل می‌شوند، اما در بعضی بافت‌ها اثرات مشابه استروژن و در بعضی بافتها اثرات مخالف با استروژن را دارند (۷۶).

رالوکسیفن^۱، تنها دارو از دسته داروهای SERMs است که برای پیشگیری و درمان پوکی استخوان مجوز داده شده است. این دارو در یک دوز واحد روزانه (۶۰ mg)، بدون در نظر گرفتن فاصله مصرف غذا، مکمل‌های کلسیم و ویتامین D- یا ساعت روز مصرف می‌شود. رالوکسیفن اثرات مشابه استروژن بر روی استخوان و چربی‌های خون دارد و در پستان و رحم، اثرات مخالف با استروژن نشان می‌دهد.

رالوکسیفن، تراکم را در نواحی کمر و لگن (سر استخوان ران)، افزایش می‌دهد و بطور واضح سطح نشانگرهای واگردش استخوانی را کاهش می‌دهد. این دارو همچنین در کاهش خطر شکستگی‌های کم‌ری موثر است، ولی اثر آن در کاهش شکستگی‌های غیرکم‌ری (لگن، مچ دست و...)، هنوز نشان داده نشده است. در مورد اثر آن در کاهش خطر سرطان پستان نیز شواهدی وجود دارد.

خطر ترومبوآمبولیسم وریدی با این دارو هم اندازه استروژن است و این دارو خطر ترومبوآمبولیسم وریدی را افزایش می‌دهد (۷۷).

رالوکسیفن اثر خوبی روی علائم وازوموتور ندارد و ممکن است آنها را افزایش دهد (۷۸). همچنین این دارو خطر علایم شبه-آنفلوانزا، ادم محیطی و کرامپ ساق پا را افزایش می‌دهد ولی به نظر نمی‌رسد بر روی توانایی‌های شناختی زنان یائسه اثری داشته باشد (۷۹).

البته این دارو شانس ابتلا به سرطان رحم را افزایش نمی‌دهد.

به دلیل آنکه اثرات ضد جذبی رالوکسیفن کمتر از اثرات ضد جذبی بیسفسونات‌هاست، ما توصیه به این دارو را به بیماران محدود می‌کنیم که آلندرونیت یا رزیدرونیت را نمی‌توانند تحمل کنند. به هر حال بعضی از پزشکان به خاطر کم شدن خطر سرطان پستان در مصرف کنندگان، این دارو را به عنوان خط اول توصیه می‌کنند.

هورمون پاراتیروئید (PTH): هورمون پاراتیروئید (PTH)، در سال ۱۹۸۰ به عنوان یک درمان بالینی برای پوکی استخوان مطرح شد، ولی توسعه تجاری در استفاده از آن تا زمانی که استفاده از روش DXA محوری در جهت تشخیص افزایش تراکم استخوان، معمول شد، به تاخیر افتاد (۸۰).

PTH تراکم استخوانی مهره‌ها را افزایش می‌دهد و خطر شکستگی‌های کم‌ری و شاید غیر کم‌ری را کاهش می‌دهد. تری‌پاراتید مجوز داده شده است تا برای درمان افرادی که سابقه شکستگی دارند یا واجد چند عامل خطر برای پوکی استخوان هستند یا به درمان‌های قبلی جواب نداده‌اند مصرف شود. عوارض PTH عبارتند از: حالت تهوع، سردرد و هیپرکلسیمی (۸۱).

بطور خلاصه، hPTH (1-34) در جلوگیری از شکستگی‌های کم‌ری و غیرکم‌ری در زنان یائسه و مردانی که پوکی استخوان شدید دارند موثر است. این دارو همچنین تراکم استخوان را در همه نواحی استخوانی به غیر از مچ دست، افزایش می‌دهد.

انتظار می‌رود hPTH (1-34) بعد از مدتی به داروی خط اول در زنان مبتلا به پوکی استخوان شدید تبدیل شود. **کلسی تونین:** یکی دیگر از داروهای شناخته شده پوکی استخوان، اسپری بینی کلسی تونین (۲۰۰ IU در روز) است. گرچه نقش فیزیولوژیک این هورمون در سلامت بزرگسالان، به خوبی شناخته شده نیست، این هورمون

1- Raloxifen

پوستی در محل تزریق است. اگرچه این عوارض جدی نیستند، می‌توانند منجر به قطع دارو شوند.

بطور خلاصه، اسپری بینی کلسی تونین در جلوگیری از شکستگی کمری در زنان مبتلا به پوکی استخوان شدید موثر است. با استفاده از آن، تراکم استخوان در نواحی کمر و لگن، حفظ شده و شاید اندکی افزایش یابد. سودمندی کلسی تونین در جلوگیری از شکستگی غیرکمری، در مطالعات نشان داده نشده است (۸۲).

کلسیتریول: کلسیتریول (ویتامین - D فعال)، در درمان پوکی استخوان به کار می‌رود؛ زیرا ممکن است بتواند تشکیل بافت استخوانی را تحریک نماید و جذب کلسیم و تعادل آن را در بدن عادی نماید. اما نتایج کارآزمایی‌های بالینی در مورد آن در بیماران پوکی استخوان مشابه نبوده است. به دلیل عدم وجود نتایج قطعی در مورد سودمندی و عوارض آن، این دارو به عنوان داروی خط اول در درمان پوکی استخوان توصیه نمی‌شود و استفاده از آن محدود به بیمارانی است که نمی‌خواهند یا نمی‌توانند داروهای دیگر را مصرف نمایند و البته سابقه سنگ کلیه نداشته باشند. کلسیتریول (با دوز روزانه $0.25 \mu g$)، داروی خط آخر در درمان زنان یائسه است. بیمارانی که از این دارو استفاده می‌کنند باید از رژیم غذایی کم نمک استفاده کنند و از نظر هیپرکلسمی، هیپرکلسیوری و نارسایی کلیه مورد پایش قرار گیرند.

فلوئورید سدیم: فلوئورید سدیم در جلوگیری از شکستگی کمری و غیرکمری در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان موثر نبوده است، علیرغم آنکه تراکم استخوان در نواحی کمر با استفاده از آن افزایش می‌یابد. تراکم استخوان در ناحیه لگن، با این دارو حفظ شده یا تا حدودی افزایش می‌یابد (۸۳). فلوراید شاید منجر به بروز مسمومیت گوارشی واضح (درد معده یا حالت تهوع) یا بروز مسمومیت اسکلتی واضح (درد

در دوزهای فارماکولوژیک، منجر به مهار استئوکلاست‌ها شده و به عنوان یک داروی ضد جذب عمل می‌کند.

به دلیل ساختمان پلی پپتیدی آن، کلسی تونین نمی‌تواند از راه دهان مصرف شود، بنابراین در اوایل استفاده از آن، بصورت تزریقی بود. این روش مصرف با چنان عوارض جانبی همراه بود که استفاده طولانی مدت از دارو را تقریباً غیرممکن می‌کرد. پس از آن با فراهم شدن امکان مصرف آن به صورت اسپری بینی که جذب دارو را از طریق مخاط بینی امکانپذیر می‌کرد، به دلیل عوارض بسیار کمتر این روش، امکان استفاده گسترده از آن در درمان پوکی استخوان فراهم شد.

به علت آنکه فرمی از دارو که از ماهیها استخراج می‌شود، برای انسان تاثیر بیشتری داشته، شکل نو ترکیب کلسی تونین سالمون^۱ نوع استاندارد دارو شده است.

به هرحال داروهای دیگر در درمان پوکی استخوان به کلسی تونین ارجحیت دارند؛ زیرا آنها به شکل دهانی مصرف می‌شوند و نیز به علت تئوری تاکی فیلاکسی^۲ با مصرف کلسی تونین که بیانگر کاهش قدرت اثر کلسی تونین با چندین بار مصرف آن است، این دارو در خط دوم درمان قرار دارد. این امر فقط یک استثنا دارد و آنهم در بیمارانی است که از درد شدید شکستگی استئوپروتیک در ناحیه کمر رنج می‌برند و به علت اثر ضد درد کلسی تونین در این موارد، این دارو می‌تواند به عنوان داروی خط اول به کار رود.

کلسی تونین سالمون که از راه بینی تجویز می‌شود، ممکن است تحریک بینی و حتی در مواردی زخم بینی ایجاد نماید. عوارض جانبی نوع تزریقی شایعتر از نوعی است که از راه بینی مصرف می‌شود. شایعترین عوارض، تهوع و استفراغ، گرگرفتگی و بروز بشورات

1- Recombinant salmon calcitonin

2- Tachyphylaxis

اندام تحتانی) شود. بنابراین این دارو برای درمان زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان توصیه نمی‌شود.

درمان های جایگزین و همراه: در این زمان، از دسته داروهای جایگزین، فقط در مورد ویتامین-K و ایپریفلاون^۱ اطلاعات کافی در مورد اثراشان بر روی تراکم استخوان و شکستگی‌های پوکی استخوان وجود دارد تا بتوان این داروها را در راهنماهای درمانی پوکی استخوان ذکر کرد.

ایزوفلاون^۲: ایزوفلاون‌ها (نوعی از فیتواستروژن‌ها)، ریزمغذی‌هایی هستند که مشخصات شبیه استروژن دارند. فیتواستروژن‌ها ترکیبات شیمیایی با اثرات ضعیف شبیه استروژن هستند که بوسیله گیاهان تولید می‌شوند و اثراشان در بدن گاهی شبیه استروژن و گاهی مخالف آن است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که جمعیت‌هایی که در رژیم غذایی‌شان به میزان زیادی فیتواستروژن دریافت می‌کنند (مانند آسیایی‌هایی که در آسیا ساکن هستند) با موارد کمتری از شکستگی لگن مواجه هستند تا ساکنان آمریکای شمالی (۸۴). به هر حال، شواهد مستقیم برای اثبات اثرات محافظتی فیتواستروژن‌های طبیعی در انسان بسیار پراکنده است.

ایپریفلاون، یک مشتق صنعتی ایزوفلاون، به طور گسترده و بدون نیاز به نسخه در خیلی از کشورها موجود است. در مواردی، شاید این دارو کاهش واضح لافوسیتها را در زنان استفاده کننده ایجاد کند.

ایپریفلاون (۲۰۰mg، ۳ بار در روز)، در حفظ تراکم استخوان در ناحیه کمر در زنان یائسه موثر بوده است ولی در جلوگیری از شکستگی در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان موثر نبوده است (۸۵). ایپریفلاون شاید در پیشگیری از پوکی استخوان، به عنوان داروی خط دوم استفاده شود ولی در درمان زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان توصیه نمی‌شود.

ویتامین K: ویتامین K یک عامل مهم در عملکرد پروتئین‌های استخوانی است. سطح ویتامین K در گردش، در بیمارانی با شکستگی لگن، کمتر از افراد گروه کنترل است و مطالعات مشاهده‌ای نشان داده است که میزان بالای ویتامین K در رژیم غذایی با شیوع پایین شکستگی لگن همراه است (۸۶).

ویتامین K شاید در درمان زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان شدید موثر باشد، اما نشان نداده است که اثر آن بیش از مصرف کلسیم و ویتامین D باشد. ویتامین K، امروزه در پیشگیری یا درمان زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان توصیه نمی‌شود.

دیورتیک‌های تیازیدی: در زنان یائسه که فشار خون دارند، درمان با دیورتیک تیازیدی، تا حدودی از کاهش تراکم استخوانی جلوگیری می‌کند. تصور می‌شود این اثر ناشی از اثر هیپوکلسیوریک این داروها باشد که موجب بهبود تعادل کلسیم در بدن می‌شود.

تیبولون^۳: تیبولون یک استروئید صنعتی است که متابولیت‌های آن مشخصات استروژنیک، آندروژنیک و پروژستازنیک دارند (۸۶). این دارو شاید تراکم استخوان کمر را در زنان یائسه افزایش دهد، اما کاهش شیوع شکستگی هنوز نشان داده نشده است (در این مورد کارآزمایی‌هایی در جریان است).

از دیگر اثرات تیبولون، کاهش علائم وازوموتور و احتمالاً بهبود عملکرد جنسی بدن است (۸۷).

تیبولون سطح HDL خون و تری‌گلیسرید خون را پایین می‌آورد (۸۸). به هر حال اثرات طولانی مدت مصرف آن بر روی بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان پستان شناخته شده نیست. این دارو به مدت تقریباً ۲۰ سال بطور گسترده در اروپا مورد استفاده بوده است، ولی هنوز FDA مجوز مصرف آن را صادر نکرده است.

داروهای جدید احتمالی: داروهای دیگری نیز برای پوکی

1- Ipriflavone

2- Isoflavone

3- Tibolone

مشاهده‌ای در انسان نشان داده‌اند که این داروها شاید تشکیل استخوان را افزایش و جذب استخوان را کاهش دهند و به این طریق شاید در کاهش شانس شکستگی پوکی استخوان موثر باشند.

استروئوسیوم رونات^۳: استروئوسیوم رونات، در حیوانات، تشکیل استخوان را افزایش و جذب استخوان را کاهش می‌دهد. این دارو، به صورت وابسته به دوز، تراکم استخوان کمر را افزایش می‌دهد (۹۲).

در مجموع در زنان یائسه، جهت یک درمان مناسب، مصرف کلسیم، ویتامین-D و انجام فعالیت‌های بدنی، به همه توصیه می‌شود. اگر بیماری سابقه شکستگی پاتولوژیک دارد، مصرف آندرونیت یا رزیدرونیت، انتخاب اول است (و در مواردی هم رالوکسیفن) و مصرف کلسی تونین، اتیدرونیت یا HRT انتخاب دوم. اگر سابقه شکستگی پاتولوژیک وجود ندارد، بسته به وجود علایم وازوموتور، چنانچه وجود داشته باشد، انتخاب اول HRT است (البته در صورت تمایل به تجویز این دارو برای بیمار، باید عوارض آن و مراحل پیگیری خاص مصرف HRT، برای او به طور کامل شرح داده شود و سپس در صورت رضایت بیمار، مصرف دارو شروع شود) و آندرونیت، رزیدرونیت، رالوکسیفن یا کلسی تونین، انتخاب دوم. اگر بیمار علایم فوق را نداشته باشد، آندرونیت، رزیدرونیت، رالوکسیفن یا کلسی تونین انتخاب اول و HRT انتخاب دوم می‌باشد.

استخوان زنان مورد بررسی هستند که هیچکدام هنوز برای استفاده بالینی مجوز نگرفته‌اند.

آندروژنها: به دلیل آنکه مردان بطور کلی تراکم استخوان بالاتری نسبت به زنان دارند، چنین نتیجه‌گیری شده است که درمان با آندروژنها شاید در زنان استئوپروتیک سودمند باشد. به هر حال، اثر درمان همزمان آندروژنها و استروژنها بهتر از اثر درمان با استروژن به تنهایی نبوده است و علاوه بر این، می‌تواند اثرات نامطلوبی مانند افزایش موهای بدن با الگوی مردانه^۱ در زنان داشته باشد (۸۹). علاوه بر این، شاید اثرات سودمند تستوسترون بر استخوان به واسطه تبدیل آن به استروژن باشد. مشاهده شده است که درمان با استروژن در مردانی که کمبود آروماتاز (تبدیل‌کننده تستوسترون به استروژن) دارند، باعث بالا رفتن واضح تراکم استخوان می‌شود و این خود دلیلی بر صحت ادعای بالاست.

فاکتور رشد: هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-I)^۲، کلاژن و تولید DNA را در محیط آزمایشگاهی افزایش می‌دهند (۹۰) و در بدن منجر به تحریک رشد استخوان و فعالیت استئوبلاستها می‌شوند. به علاوه، بیماران مبتلا به کمبود هورمون رشد، تراکم استخوان پایین دارند که در صورت مصرف هورمون رشد، تراکم استخوان آنها افزایش می‌یابد (۹۱).

استاتین‌ها: داروهای مهارکننده آنزیم HMG CoA ردوکتاز یا استاتینها، برای درمان کلسترول بالای خون به کار می‌روند. بعضی مطالعات

References

- 1- Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med.1998;338:736-746.
- 2- WHO study group. Assessment of fracture risk

and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.

3- Strontium ranelate

1- Virilization

2- Insulin-like Growth Factor-I

- 3- Shepherd A. J., An overview of osteoporosis Altern Ther Health Med.2004;10:26-34.
- 4- Cooper C., Walker-Bone K., Arden N. Novel insights into the pathogenesis of the role of intrauterine programming. Rheumatology.2000;39:1312-15.
- 5- Cooper C., Eriksson J.G., Forson T. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. Osteoporos Int. 2001;12:623-9.
- 6- Anderson F.H., Francis R.M., Selby P.L. Sex hormones and osteoporosis in men. Calcif Tissue Int 1998;62:185-8.
- 7- Amin S., Yuqing Z., Clark T. Association of hypogonadism and oestradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham Study. Ann Intern Med.2000;133:951-63
- 8- Barrett-Conner E., Mueller J.E., Von Muhlen D.G. Low levels of oestradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab.2000;85:219-23.
- 9- Larijani B., Soltani A., Pajouhi M. Bone mineral density variation in 20-69 y/o population of Tehran/Iran. Iranian South Med J.2002;5:41-49.
- 10- Larijani B. An overview of osteoporosis in Iran. 1th international osteoporosis seminar in Iran. Tehran, Iran.2004.
- 11- Royal College of Physicians of London. Fractured neck of femur: prevention and management. London: Royal College of Physicians, 1989.
- 12- Christodoulou C., Cooper C. What's osteoporosis? Postgraduate Med J.2003;79:133-138.
- 13- Looker A.C., Orwoll E.S., Johnston C.C., Lindsay R.L., Wahner H.W., Dunn W.L., Calvo M.S., Narris T.B., Neyse S.P. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. J Bone Miner Res.1997;12:1761-1768.
- 14- Abdollah Shamshirsaz A., Bekheirnia M.R., Kamgar M., Pourzahedgilani N., Habibzadeh M. R., Hashemi S.R., Abdollah Shamshirsaz A.H., Aghkhani S., Homayoun H., Larijani B. Metabolic and Endocrinological complication in Beta-thalassemia major: A multicenter study in Tehran. BMC Endocr Disord.2003;3:4.
- 15- Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. vitamine D3 and calcium to prevent hip fracture s in elderly women. N Engl J Med.1992;327:1637-1642.
- 16- Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall EA., Dallal G.E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med. 1997; 337:670-676.
- 17- Hashemipour S., Larijani B., Adibi H., Javadi E., Sedaghat M., Pajouhi M., Soltani A., Shafaei A.R. Hamidi Z., Fard A.R., Hossein-Nezhad A., Booya F. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. BMC Public Health.2004;4:38.
- 18- Mc Kenna M.J. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med.1992;93:69-77.
- 19- Larijani B., Bekheirnia M.R., Soltani A., Khalili-Far A.R., Adibi H., Jalili R.B. Bone mineral density is related to blood pressure in men. Am J Hum Biol.2004;16:168-71.
- 20- Hossein-nezhad A., Soltani A., Rahimi I., Shafaei A., Maghbooli Z., Larijani B. Relation between tea drinking and bone mineral density. Tabib-Shargh.2003;2:29-38.
- ۲۱- حقیقیان رودسری آرزو، طاهباز فریده، ارجمندی بهرام، لاریجانی باقر، کیمیاگر مسعود. تأثیر پروتئین سویا بر شاخص‌های متابولیسم استخوان در زنان یائسه متبلا به استثوپروز، فصلنامه پزشکی باروری و ناباروری. سال ششم، شماره اول، زمستان ۱۳۸۳، صفحات ۶۸-۶۲.
- 22- Bekheirnia M.R., Abllah Shahirsaz A., Kamgar M., Bouzari N., Erfanzadeh G., Pourzahedgilani N., Tataie S.M., Abllah Shahirsaz A., Kimiagar M., Ezzati F., Larijani B., Serum zinc and its relation to bone mineral density in beta-thalassemic adolescents. Biol Trace Elem Res.2004;97: 215-24.
- 23- Brown J.P. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. Canadian Med Assoc J.2002;167:sls34.
- 24- Marshall D., Johnell O., Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMA.1996;312:1254-9.
- 25- Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S., Stone K., Fox K.M., Ensrud K.E. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-73.
- 26- Wasnich R.D., Davis J.W., Ross P.D. Spine fracture risk is predicted by nonspine fractures. Osteoporos Int.1994;4:1-5.
- 27- Davis J.W., Grove J.S., Wasnich R.D., Ross P.D. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. Bone.1999;24:261-4.

- 28- Ismail A.A., Cockerill W., Cooper C., Finn J.D., Abendroth K., Parisi G. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European prospective osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12:85-90.
- 29- Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P., Abbott T.A.I., Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:721-39.
- 30- Ross P.D., Davis J.W., Epstein R.S., Wasnich R.D. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991;114:919-23.
- 31- Tromp A.M., Smit J.H., Deeg D.J.H., Bouter L.M., Lips P. Predictors for falls and fractures in the longitudinal aging study Amsterdam. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1932-9.
- 32- Black D.M., Palermo L., Nevitt M.C., Genant H.K., Christensen L., Cummings S.R. Defining incident vertebral deformity, a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1999;14:90-101.
- 33- Fox K.M., Cummings S.R., Williams E., Stone K. Study of Osteoporotic Fractures. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors, a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11:1018-
- 34- Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., Nickelsen T., Genant H.K. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA.* 1999;282:637-45.
- 35- Black D.M., Arden N.K., Palermo L., Pearson J., Cummings S.R. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res.* 1999;14:821-8.
- 36- Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., Hanley D.A., Barton I., Broy S.B. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-3.
- 37- McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., Bensen W., Roux C. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl Med.* 2001;344:333-40.
- 38- Kanis J.A., Melton L.J. III, Christiansen C., Johnston C.C., Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137-41.
- 39- Cadarette S.M., Jaglal S.B., Murray T.M., McIsaac W.J., Joseph L., Brown J.P. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry. *JAMA.* 2001;286:57-63.
- 40- Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C., Browner W.S., Cauley J.A., Genant H.K. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA.* 1990;263:665-8.
- 41- Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Dawson A., De Laet C., Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:989-95.
- 42- Torgerson D.J., Campbell M.K., Thomas R.E., Reid D.M. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res.* 1996;11:293 -7.
- 43- Dargent-Molina P., Favier F., Grandjean H., Baudoin C., Schott A.M., Hausherr E. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. Erratum in: *Lancet* 1996;348:4161.
- 44- Dargent-Molina P., Schott A.M., Hans D., Favier F., Grandjean H., Baudoin C. Separate and combined value of bone mass and gait speed measurements in screening for hip fracture risk: results from the EPIDOS study. *Osteoporos Int.* 1999;9:188-92.
- 45- Adachi J.D., Olszynski W.P., Hanley D.A., Hodsman A.B., Kendler D.L., Siminoski K.G. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:228-51.
- 46- Hodgson S.F., Watts N.B. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice.* 2003;9:554-564.
- 47- Dabbaghmanesh M.H., Pajouhi M., Larijani B. How is the agreement of QUS of heel and DXA in diagnosis of osteoporosis. *Iran South Med J.* 2002;5:50-55.
- 48- Yeap S.S., Pearson D., Cawte S.A. The relationship between bone mineral density and ultrasound in postmenopausal and osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 1998;8:141-6.
- 49- Larijani B., Dabbaghmanesh M.H., Sedaghat M., Akrami M., Hamidi Z., Rahimi I. Defining cut-off values for diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women by quantitative heel ultrasonography (QUS). *Iran J Endocrin Met.* 2004;69:39-45.
- 50- Sedaghat M., Hamidi Z., Soltani A., Rahimi E., Maghbooli Z., Larijani B. Defining cut-off values for diagnosis of osteoporosis in postmeno-

- pausal women by quantitative phalanx ultrasonography (QUS). 1th international osteoporosis seminar in Iran. Tehran, Iran, (2004).
- 51- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and therapy JAMA. 2001;285:785-95.
- 52- Bonjour J.P., Carrie A.L., Ferrari S., Clavier H., Slosman D., Theintz G., Rizzoli R. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Invest. 1997;99:1287-94.
- 53- Lloyd T., Martel J.K., Rollings N., Andon M. B., Kulin H., Demers L.M. The effect of calcium Supplementation and tanner stage on bone density, content and area in teenage women. Osteoporos Int. 1996;6:286-3.
- 54- Rico H., Revilla M., Villa L.F., Alvarez de Buergo M., Arribas I. Longitudinal study of the effect of calcium pidolate on bone mass in eugonadal women. Calcif Tissue Int. 1994;54:477-80.
- 55- Holbrook T.L., Barrett-Connor E.L., Wingard D.L. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. Lancet. 1988; 2:1046 -9.
- 56- Baeksgaard L., Andersen K.P., Hyldstrup L. Calcium and vitamin D Supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. Osteoporos Int. 1998;8:255-60.
- 57- Kalkwarf H.J., Specker B.L., Bianchi D.C., Ranz J., Ho M. The effect of calcium Supplementation on bone density during lactation and after weaning. N Engl J Med. 1997;337:523-8.
- 58- Reid I.R., Mason B., Horne A. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. Am J Med. 2002;112:343-7.
- 59- Vieth R., Cole D.E., Hawker G.A., Trang H. M., Rubin L.A. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. Eur J Clin Nutr. 2001;55:1091-7.
- 60- Munger R.G., Cerhan J.R., Chiu B.C. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 1999;69:147-52.
- 61- Hernandez-Avila M., Colditz G.A., Stampfer M.J., Rosner B., Speizer F.E., Willett W.C. Coffee, moderate alcohol intake and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. Am J Clin Nutr. 1999;54:157-63.
- 62- Devine A., Criddle R.A., Dick I.M., Kerr D. A., Prince R.L. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 1995;62:740-5.
- 63- Byrjalsen I., Haarbo J., Christiansen C. Role of cigarette smoking on the postmenopausal endometrium during sequential estrogen and progesterone therapy. Obstet Gynecol. 1993;81:1016.
- 64- Greendale G.A., Wells B., Marcus R., Barrett-Connor E. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the postmenopausal Estrogen/Progestin interventions trial. Arch Intern Med. 2000;160:3065.
- 65- Russell R.G., Rogers M.J. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone. 1999;25:97-106.
- 66- Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1995;333:1437-43.
- 67- Bauer D.C., Black D., Ensrud K. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. Arch Intern Med. 2000; 160:517.
- 68- Levine J., Nelson D. Esophageal stricture associated with alendronate therapy. Am J Med. 1997;102:489.
- 69- Schussheim D.H., Jacobs T.P., Silverberg S.J. Hypocalcemia associated with alendronate [letter]. Ann Intern Med. 1999;130:329.
- 70- Bone H.G., Greenspan S.L., McKeever C., Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:720-6.
- 71- Heaney R.P. Bone mass, bone loss, and osteoporosis prophylaxis. Ann Intern Med. 1998;128: 313-4.
- 72- Fraunfelder F.W., Fraunfelder F.T. Bisphosphonates and ocular inflammation. N Engl J Med. 2003;348:1187-8.
- 73- The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. JAMA. 1996;276:1389-96.
- 74- Hergenroeder A.C., O'Brian Smith E., Shypailo R. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. Am J Obstet Gynecol. 1997;176: 1017.
- 75- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal

- women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*.2002;288:321-33.
- 76-Riggs B.L., Hartmann L.C. Selective estrogen-receptor modulators mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*. 2003;348:618.
- 77- Cauley J., Norton L., Lippman M., Eckert S., Krueger K., Purdie D. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-years results form the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat*.2001;65:125-34.
- 78- Cummings S.R., Eckert S., Krueger K.A., Grady D., Powles T.J., Cauley J.A. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA*.1999;281:2189-97.
- 79-Mosselman S., Polman J., Dijkema R.ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett*.1996;392: 49-35.
- 80- Dempster D.W., Cosman F., Parisien M. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*.1993;14:690-709.
- 81-Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*.2001;344:1434-41.
- 82- Chesnut C.H. III, Silverman S., Andriano K., Genant H.K., Gimona A., Harris S.,A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med*.2000; 109:267-76.
- 83-Meunier P.J., Sebert J.L., Reginster J.Y., Briannon D., Appelboom T., Netter P. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int*.1998; 8:4-12.
- 84- Scheiber M.D., Rebar R.W. Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy?. *Menopause*.1999;6(3):233-41.
- 85-Alexandersen P., Toussaint A., Christiansen C., Devogelaer J.P., Roux C., Fechtenbaum J. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trail. *JAMA*. 2001;285:1482-8.
- 86- Feskanich D., Weber P., Willett W.C., Rockett H., Booth S.L., Colditz G.A. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr*.1999;69:74-9.
- 87- Modelska K., Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*.2002;87:16.
- 88- Bjarnason N.H., Bjarnason K., Haarbo J. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*.1997;82:1752-6.
- 89- Erdtsieck R.J., Van Kujik C., Birkenhager-Frenkel D.H. Course of bone mass during and after hormonal replacement therapy with and without addition of nandrolone decanoate. *J Bone Miner Res*. 1994;9:277-83.
- 90- Canalis E.M., Hintz R.L., Dietrich J.W. Effect of somatomedin and growth hormone on bone collagen synthesis in vitro. *Metabolism*.1997;26: 1079.
- 91- Baum H.B.A., Biller B.M.K., Finkelstein J.S. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency- a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*.1996;125:883-90.
- 92- Meunier P.J., Slosman D.O., Delmas P.D. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*.2002;87 :2060-6.