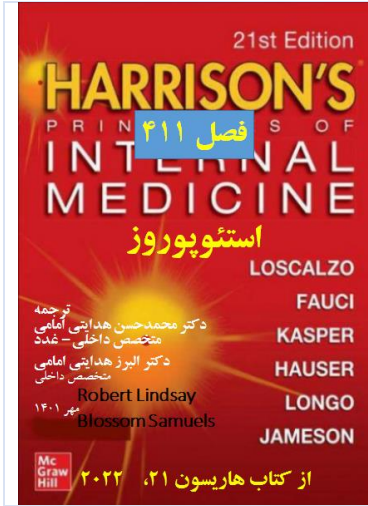


قسمت ۱۲: اندوکرینولوژی و متابولیسم  
بخش ۴- بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی

فصل ۴۱۱- استئوپوروز



فصل ۴۱۱

استئوپوروز

Robert Lindsay  
Blossom Samuels

از کتاب هاریسون ۲۱، ۲۰۲۲

ترجمه

دکتر محمدحسن هدایتی آمامی  
متخصص داخلی - غدد

دکتر البرز هدایتی آمامی  
متخصص داخلی

مهر ۱۴۰۱



فهرست	
۵	مقدمه
۵	تعریف
۸	اپیدمیولوژی
۱۷	پاتوفیزیولوژی
۱۷	بازسازی استخوان
۲۹	کلسیم غذا
۳۲	ویتامین D
۳۵	وضع استروژن
۳۸	بیماریهای مزمن
۴۰	داروها
۴۳	سیگار
۴۴	عوامل های بالقوه دیگر
۴۴	تشخیص
۴۴	اندازه گیری تراکم استخوان
۵۰	در چه کسانی توده استخوان را اندازه بگیریم؟
۵۳	تصویربرداری از مهره ها
۵۶	بیمار دچار استئوپوروز را چگونه رسیدگی کنیم؟
۵۸	ارزیابی روتین آزمایشگاهی
۶۳	بیوپسی استخوان
۶۳	مارکرهای بیوشیمیائی
۶۶	درمان استئوپوروز
۶۶	شکستگی ها را چگونه درمان کنیم؟
۷۲	درمان بیماری زمینه ای
۷۲	کم کردن عوامل های خطر
۷۴	توصیه های تغذیه ای
۷۴	کلسیم
۷۸	ویتامین D
۸۰	سایر مواد مغذی
۸۲	فعالیت بدنی / ورزش

۸۳	استئوپوروز: درمان داروئی			
۸۵	داروهای ضد استخوان خواری			
۸۵	استروژن‌ها			
۸۷	داده‌ها در مورد شکستگی‌ها			
۹۱	راه اثر			
۹۲	پروژستین‌ها			
۹۳	SERM‌ها			
۹۷	طرز اثر			
۹۷	بی فسفونات‌ها			
۱۰۴	عوارض ناخواسته شایع بی فسفونات‌ها			
۱۰۷	طرز اثر بی فسفونات‌ها			
۱۰۸	کلستونین			
۱۱۰	طرز اثر کلستونین			
۱۱۰	دنوسوماب Denosumab			
۱۱۵	طرز اثر دنوسوماب			
۱۱۵	داروهای آنابولیک			
۱۱۵	هورمون پاراتیروئید (PTH)			
۱۲۰	طرز اثر تریپاراتید			
۱۲۲	آبالوپاراتید Abaloparatide			
۱۲۴	روموزوزوماب Romosozumab			
۱۲۶	داروهای دیگر؛ فاقد مجوز در امریکا			
۱۲۹	راه‌هایی غیر از دارو			
۱۲۹	نظارت بر درمان			
۱۳۱	استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید (GCIO)			
۱۳۳	پاتوفیزیولوژی			
۱۳۴	پیشگیری			
۱۳۵	درمان استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید			
۱۳۷	FURTHER READING			

## مقدمه

استئوپوروز حالتی است که در آن استحکام استخوان کاهش یافته است. در زنان یائسه شایع است، ولی بر مبنای تابعی از سن، و حالات زمینه ساز یا عامل های خطر مهم که باعث از دست رفتن توده استخوان می شوند. در مردان و زنان دیگر هم رخ می دهد

تظاهرات اصلی آن عبارتند از شکستگی مهره ها و سر استخوان ران؛ البته تقریباً همه استخوان های دیگر هم ممکن است بشکند.

بیش از ۱۰ میلیون آمریکائی دچار استئوپوروز هستند، لیکن تنها بخشی از آن موارد را تشخیص می دهند و درمان می کنند.

## تعریف

استئوپوروز عبارتست از کاهش استحکام استخوان به نحوی که منجر به افزایش خطر شکستن شود. ازدست رفتن بافت

استخوان، شالوده و ساختمان میکروسکوپی استخوان را در هم می‌ریزد؛ بنابراین جریان ازدست رفتن استخوان، ویرانی شدیدی در استحکام استخوان ایجاد می‌کند و کاهش استحکامی که ایجاد می‌شود خیلی بیشتر از حدی است که با اندازه‌گیری ساده "تراکم" استخوان متوجه آن می‌شویم.

سازمان بهداشت جهانی تعریفی عملی برای استئوپوروز ارائه کرده است: هر کس تراکم استخوانش  $2/5$  انحراف معیار (Standard Deviations=SD) پائین‌تر (یا کمتر از آن) از میانگین نوجوانان سالم هم جنس و هم نژاد خودش باشد، دچار استئوپوروز است. این معیار را  $T$ -score هم می‌نامند که به صورت  $-2/5$  ( $T$ -score of  $-2.5$ ) نمایش می‌دهند. در مورد زنان یائسه‌ای که تراکم استخوان‌شان در حد پائینی جوانان سالم است (در حد  $T$ -score کمتر از  $-1/0$ ) ( $T$ -score  $\leq -1.0$ ) می‌گویند دچار کاهش تراکم استخوان هستند و ممکن است بیش از معمول در معرض ابتلاء به استئوپوروز باشند. گرچه خطر شکستن استخوان در این گروه کم است، لیکن بیش از  $50$  درصد شکستگی استخوان‌ها در زنان یائسه، از جمله شکستگی سر ران در همین افرادی که کاهش تراکم استخوان دارند، اتفاق می‌افتد، زیرا تعداد

افرادی که چنین وضعیتی دارند خیلی بیشتر از تعداد افرادی است که تراکم استخوان‌شان در حد استئوپوروز است. به همین دلیل مسیر ارزیابی بالینی را توسعه دادند تا تخمینی از خطر شکستن استخوان‌ها فراهم کنند و در این کار تراکم مواد معدنی استخوان (Bone Mineral Density=BMD) را با سن، جنس، و سایر عامل-های خطر بالینی تلفیق کردند تا بر مبنای آن میزان خطر ده ساله شکستن مرتبط با استئوپوروز سر ران یا استخوان‌های اصلی دیگر را محاسبه کنند. پس از این ملاحظات، تعریف دومی برای استئوپوروز ارائه شد که در آن مرز تشخیص و مداخله، در نواحی جغرافیائی مختلف، فرق می‌کند.

شکستگی‌های مرتبط با استئوپوروز عبارتست از شکستن هر استخوان در بزرگ‌سالان در اثر ترومایی که معادل سقوط از وضعیت ایستاده است یا با ترومایی با شدت کمتر از آن روی بدهد؛ در این مورد، شکستن انگشتان دست و پا، صورت، یا جمجمه به حساب نمی‌آید. لیکن در افرادی که فکر می‌کنیم در معرض خطر ابتلاء به استئوپوروز هستند، هر نوع شکستگی را باید

نشانه‌ای احتمالی از وجود مشکلی در استخوان‌هایش تلقی کرد و آنان را موردی ارزیابی بیشتری قرار داد.

## اپیدمیولوژی

در ایالات متحده آمریکا تا ۱۰/۸ میلیون زن و ۲/۵ میلیون مرد دچار استئوپوروزند (در سنجش تراکم استخوان در مهرهای کمری، تمام سر ران یا گردن سر ران، T-score کمتر از ۲/۵- است). این آمار شامل آن‌هایی نمی‌شود که با شکستگی مرتبط با استئوپوروز مراجعه می‌کنند، ولی استئوپوروز ندارند، بلکه دچار **کاهش توده استخوان** هستند (یعنی T-score شان بین ۱- تا ۲/۵- است).

تخمین می‌زنند هر سال دو میلیون آمریکائی دچار شکستگی‌های مرتبط با استئوپوروز می‌شوند. هزینه آن ۱/۹ میلیارد دلار است. طبق برآوردها، این مشکل بیشتر خواهد شد، زیرا مردم سالخورده‌تر می‌شوند و طبق برآورد در ۲۰۲۵ سه میلیون شکستگی روی خواهد داد و هزینه آن به ۲/۵ میلیارد دلار خواهد رسید. تخمین می‌زنند که در اثر غفلت در تشخیص و درمان شکستگی اول، تنها به خاطر شکستگی دوم، شش میلیارد خرج روی دست Medicare می‌گذارد. حدود ۴۰ میلیون آمریکائی دچار **کاهش**



**توده استخوان** هستند (یعنی T-score شان بین ۱- تا ۲/۵- است). این افراد بالقوه بیش از معمول در معرض شکستن استخوانها هستند و با احتمال زیاد وضعشان به استئوپوروز منتهی می شود. استئوپوروز اکثراً وابسته به سن است، زیرا با گذر عمر از توده استخوان کاسته می شود. در زمان تعطیل شدن کار تخمدان در زمان یائسگی (معمولاً در حوالی ۵۰ سالگی) توده استخوان به سرعت از دست می رود، به نحوی که اکثر زنان در سنین ۷۰ الی ۸۰ سالگی به آن چنان وضعیتی می رسند که معیارهای تشخیص استئوپوروز در موردشان صدق می کند. با مسن تر شدن جمعیتها، تعداد افراد مبتلاء به استئوپوروز و مبتلاء به شکستگیها هم زیاد می شود. چون بسیاری از شکستگیهای منصوب به استئوپوروز در کسانی اتفاق می افتد که دچار **کاهش توده استخوان** هستند، یافتن آن افرادی که خطر شکستن استخوانها در آنان زیاد است و ارزیابی و درمان آنان به صورت مسئله بسیار مهم در کارهای بالینی درآمده است.

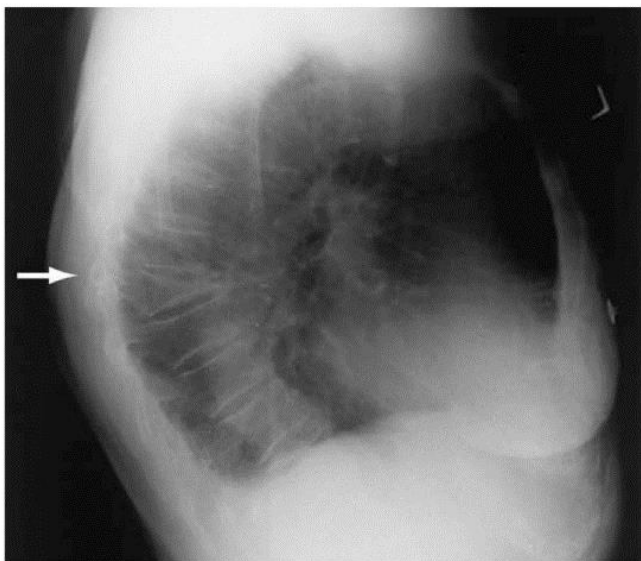
فراوانی شکستگیها روی همان منحنی از دست رفتن توده استخوان حرکت می کند؛ این مسیر حرکت مخصوصاً در مورد شکستگی سر ران و مهرهها صدق می کند که با افزایش سن،



در ایالات متحده آمریکا هر سال سر استخوان ران سیصد هزار نفر می‌شکند. تقریباً همه نیاز به بستری شدن در بیمارستان و جراحی اورژانس دارند. احتمال آن که سر استخوان ران فردی سفید پوست ۵۰ ساله در بقیه عمر دچار شکستگی شود برای زنان ۱۴ درصد و برای مردان ۵ درصد است؛ این خطر برای آمریکائی‌های آفریقائی‌تبار نصف مقادیر فوق است و برای آسیائی‌ها و اسپانیائی‌های غیر سیاه پوست، شبیه سفید پوستان است. اقدام جراحی برای شکستگی سر استخوان ران با رنجوری و آزرده‌گی و میرگ و میر زیاد همراه است، ۲۰ الی ۲۵ درصد آنان در عرض یکسال پس از این آسیب، جانشان را از دست می‌دهند؛ میزان مرگ در مردان آمریکائی‌های آفریقائی‌تبار بیش از همه است. حدود ۳۰ درصد زنده مانده‌ها به مراقبت درازمدت (لااقل موقتی) نیاز دارند و ممکن است دیگر قادر نباشند زندگی مستقل قبلی خود را دوباره به دست بیاورند.

در آمریکا هر سال حدود پانصد هزار شکستگی علامت-دار مهره‌ها اتفاق می‌افتد، ولی در واقع سالیانه ممکن است بیش از یک میلیون شکستگی مهره رخ بدهد، زیرا تنها به یک سوم آن‌ها در زمان وقوع پی‌می‌برند. بسیاری از این شکستگی‌های خاموش مهره‌ها اتفاقی، در زمان انجام رادیوگرافی برای مقاصد دیگر کشف می‌شوند (شکل ۴۱۱-۲). این مهره‌های شکسته بدون

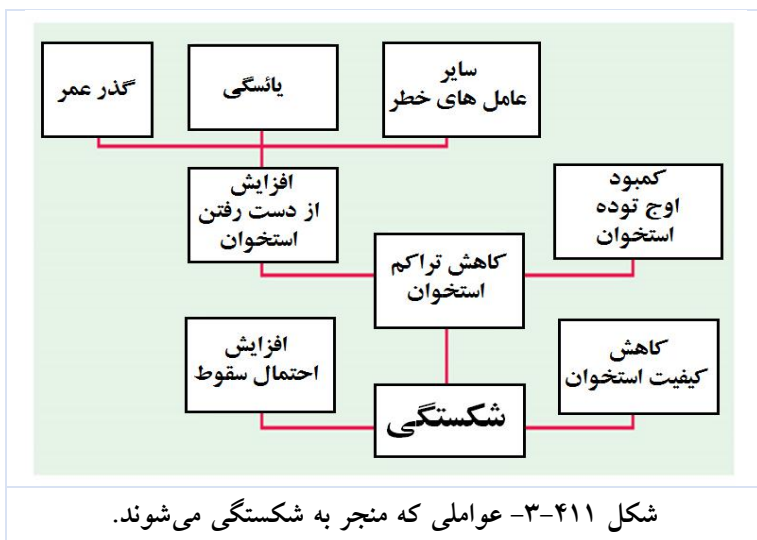
علامت، نشانه مهمی از شکننده بودن استخوان‌ها هستند و ارزش پیشگوئی کننده آن‌ها در مورد شکستگی‌های بعدی به همان اندازه است. مهره‌های شکسته کمتر نیاز به بستری در بیمارستان دارد، ولی رنجوری درازمدتی ایجاد می‌کند و مرگ و میر را افزایش می‌دهد. وقوع اولین شکستگی، احتمال شکستگی‌های بعدی را زیاد می‌کند. احتمال شکستن بعدی در همان یکسال اول پس از یک شکستگی آشکار، مخصوصاً زیاد است.



شکل ۴۱۱-۲- رادیوگرافی نمای نیم‌رخ ستون مهره‌ها: استئوپنی چندین مهره، تغییر شکل شدید مثلی مهره‌ها با فشردگی قدام مهره.

عواقب آن عبارتند از کوتاه شدن قد (اغلب به مقدار چندین اینچ)، کیفوز، دردها و ناراحتی‌های ثانویه به خاطر تغییر

در بیومکانیک ستون مهره‌ها. شکستگی مهره‌های پشتی ممکن است با بیماری ریوی محدودکننده همراه شود و شکستگی‌های مهره‌های کمری با علائم در شکم از جمله اتساع شکم، سیری زودرس، و یبوست همراه باشد.



هر سال مچ دست نزدیک به ۴۰۰ هزار آمریکائی می شکنند. در مبتلایان به استئوپوروز، استخوان‌های دیگر (حدود ۱۵۰ هزار شکستگی لگن، و بیش از ۱۰۰ هزار شکستگی ابتدای بازو) هم دچار شکستگی می شود. گرچه علت برخی از شکستگی‌ها، وارد آمدن تروماهای بزرگ است، ولی در استخوان‌های دچار استئوپوروز، آستانه شکستن پائین آمده است (شکل ۴۱۱-۳). در فردی که دارای عامل خطر استئوپوروز است، حتی اگر در اثر

تروما، استخوانش بشکند، الزاما باید وی را بررسی کرد مبادا دچار کمبود توده استخوان باشد، و اگر دچار آن بود، باید وی را تحت درمان قرار داد تا از شکستگی‌های بعدی جلوگیری شود. در حال حاضر تنها ده درصد این بیماران را در شش ماه اول پس از شکستگی تازه، از نظر استئوپوروز بررسی می‌کنند.

### جدول ۴۱۱-۱- عامل‌های خطر استئوپوروز

#### غیر قابل تغییر

سابقه شکستگی در بزرگسالی  
سابقه شکستگی در بستگان درجه یک  
جنس زن  
سن بالا  
نژاد سفید  
زوال عقل

#### بالقوه قابل تغییر

استعمال دخانیات هم اکنون  
کمبود استروژن  
یائسگی زودرس (پیش از ۴۵ سالگی) یا برداشتن تخمدان‌ها  
آمنوره طولانی (بیش از یکسال)  
تغذیه نامطلوب مخصوصا کمبود کلسیم و ویتامین D  
الکلیسم  
اشکال بینائی علی‌رغم اصلاح کردن دید  
سقوط مکرر  
فعالیت بدنی ناکافی  
اشکال در تندرستی و نحیف بودن

علاوه بر کاهش تراکم استخوان مربوط به افزایش سن، تعدادی عامل خطر هم وجود دارد که احتمال شکستگی را زیاد می‌کند و شایع‌ترین آن‌ها در جدول ۴۱۱-۱ خلاصه شده است.

شکستگی قبلی، سابقه خانوادگی شکستگی مرتبط با استئوپوروز (مخصوصاً شکستگی سر ران)، کمبود وزن بدن، استعمال دخانیات، و نوشیدن الکل زیاد همگی پیش‌گوکننده مستقل شکستن استخوان‌ها هستند. بیماری‌های مزمن با پس‌زمینه التهابی که روند بازسازی استخوان را افزایش می‌دهند، مثل آرتрит روماتوئید، خطر بروز استئوپوروز را زیاد می‌کنند؛ بیماری‌های مرتبط با سوءجذب هم، همین اثر را دارند. بیماری‌های مزمنی که احتمال سقوط را زیاد یا بیمار را نحیف می‌کنند، از جمله زوال عقل، بیماری پارکینسون، و اسکروز متعدد نیز خطر شکستن استخوان را افزایش می‌دهند (جدول ۴۱۱-۱). برای استئوپوروز عامل‌های خطر زیادی مطرح کرده‌اند، از جمله آلودگی هوا، جراحی بای‌پس معده، دیابت، حوادث عروقی مغز، زوال عقل (از جمله بیماری آلزهایمر)، مرگ همسر، و افسردگی و درمان آن از آن جمله‌اند.

با افزایش سن، انسان‌ها نحیف و شکننده می‌شوند و همین یکی از عامل‌های خطر بسیار مهم در ایجاد شکستگی است،

حواس پرتی (مثلاً نگاه کردن به موبایل هنگام راه رفتن) هم یکی دیگر از این عوامل خطر پر قدرت است.

در ایالات متحده و در اروپا شکستگی‌های مرتبط با استئوپوروز، در زنان شایع تر از مردان است؛ و با احتمال زیاد ناشی از آن است که نقطه اوج توده استخوان زنان ارتفاع کوتاه-تری دارد و دیگر آن‌که زنان پس از یائسگی مقدار زیادی از استخوان خود را ازدست می‌دهند. لیکن این تفاوت در تراکم استخوان و آن تفاوت در میزان شکستن سر استخوان زن و مرد، در مردمان فرهنگ‌های دیگر به این اندازه آشکار نیست؛ علت آن احتمالاً تفاوت‌هایی است که از نظر ژنتیکی، سطح فعالیت بدنی، یا تغذیه بین آنان وجود دارد.

خود شکستگی، عامل خطر شکستگی‌های بعدی است (جدول ۴۱۱-۱). شکستگی مهره‌ها خطر شکستن مهره‌های دیگر و استخوان‌های محیطی نظیر سر ران و میچ دست را افزایش می‌دهد. شکستگی میچ دست هم خطر شکستن مهره‌ها و سر ران را زیاد می‌کند. در افراد مسن‌تر از ۵۰ سال، هر شکستگی (البته به استثناء شکستگی انگشتان دست، پا، چهره، و جمجمه) را در هر شرایطی که ایجاد شده باشد، باید شکستگی بالقوه مرتبط با استئوپوروز به حساب آورد. با ترومائی با قدرت یکسان، استخوان دچار



استثوپوروز، راحت‌تر از استخوان سالم می‌شکند. با شکستن استخوان در افراد مسن‌تر از ۵۰ سال، باید آنان را از نظر استثوپوروز مورد بررسی قرارداد. اخیراً تلاش کرده‌اند با متصل کردن مراکزی که از بیماران دچار شکستگی مراقبت می‌کنند به یکدیگر و ایجاد نوعی هماهنگی بین کار آنان، اطمینان حاصل شود که استثوپوروز خوب ارزیابی و خوب درمان می‌شود. در ایالات متحده که نظام مراقبت پزشکی آن "آزاد" است، دست یافتن به این هدف‌ها دشوار است. در کشورهایی که یک نظام پرداخت برای مراقبت‌های پزشکی وجود دارد، و هم چنین در نظام‌ها مراقبت‌های پزشکی "بسته" آمریکا هم، این راه، راهی موثر و کارآمد به نظر می‌رسد.

منحنی خطر شکستن استخوان بعدی در پی شکستگی اول، خطی نیست. خطر شکستگی دوم در همان دو سال اول پس از شکستگی اول به اوج خود می‌رسد. در مطالعه‌ای اخیر روی داده‌های بزرگ Medicare معلوم شد تقریباً ۲۰ درصد زنان در عرض دو سال اول پس از شکستگی اول، دچار شکستگی دوم می‌شوند. طی سه سال بعدی میزان شکستگی به کمتر از نصف مقدار مذکور کاهش می‌یابد و پس از آن احتمال شکستن بسیاری

از انواع شکستگی‌ها، به مقدار پایه می‌رسد، گرچه پس از شکستن مهره یا سر ران، خطر همچنان در کمین بیماران است.

## پاتوفیزیولوژی

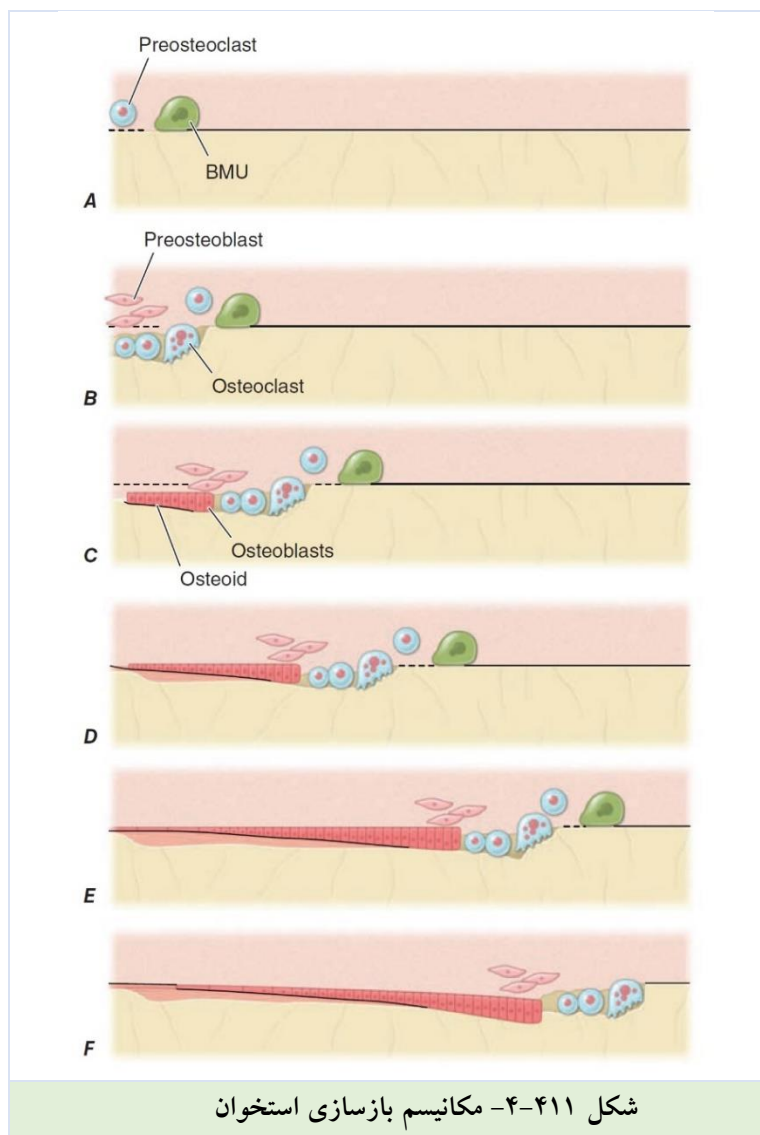
### بازسازی استخوان

استئوپوروز مرضی است ناشی از دگرگونه شدن جریان بازسازی استخوان؛ با گذشت عمر و افزایش سن، بازسازی استخوان تغییر می‌کند و با دخالت عوامل درون‌زاد و بیرونی هم، این جریان بازسازی پرشتاب‌تر می‌شود. اگر اوج توده استخوان به حد طبیعی نرسیده باشد، جریان مذکور بر آن سوار و بر آن افزوده می‌شود.

بنابراین برای دانستن پاتوفیزیولوژی استئوپوروز (فصل ۴۰۹) و دانستن اثرات داروهای تجویزی، باید بنیان‌های همین جریان بازسازی استخوان را خوب یاد بگیریم.

در دوران رشد، با اضافه شدن بافت استخوانی تازه بر روی سطوح خارجی قشر آن، استخوان‌ها درازتر می‌شوند (شکل ۴-۴۱۱). این جریان را "استخوان سازی" (*Modeling*) می‌نامند. بر مبنای همین جریان است که استخوان‌های دراز امکان می‌یابند طبق فشارهایی که بر آن‌ها وارد می‌شود شکل خود را تغییر بدهند. برای کامل شدن رشد استخوان‌ها، در دوران بلوغ باید تولید

هورمون‌های جنسی افزایش یابد. رشد استخوان‌ها در اوایل بزرگ-  
سالی از نظر توده و تراکم به حداکثر خود می‌رسد.



شکل ۴۱۱-۴- مکانیسم بازسازی استخوان

واحد مولکولی پایه (BMU) با سرعت حدود ده میکرومتر در شبانه روز، در مسیر سطح تیغه استخوان حرکت می‌کند. در شکل فوق، بازسازی استخوان حدود ۱۲۰ روزه نشان داده شده است.

A - یاخته‌های پوشاننده BMU جمع می‌شوند تا کلاژن عیان شود، و پرواستئوکلاست‌ها را به سوی خود جلب کند.

B - استئوکلاست‌ها در هم ادغام می‌شوند و یاخته‌های چند هسته‌ای می‌سازند و چاله‌ای می‌کنند. یاخته‌های تک هسته به استخوان-خواری ادامه می‌دهند و تحریکاتی، پرواستئوبلاست‌ها را وادار به تکثیر می‌کند.

C- استئوبلاست‌ها در کف آن چاله، ردیف می‌شوند و شروع می‌کنند به ساختن استوئید (سیاه)

D- استئوبلاست‌ها به ساختن و افزودن مواد معدنی به ساخته-های خود ادامه می‌دهند. استوئیدهای قبلی شروع به کانی‌شدن می‌کنند (خطوهای افقی).

E- استئوبلاست‌ها شروع می‌کنند به مسطح شدن

F - استئوبلاست‌ها به صورت یاخته‌های پوششی در می‌آیند. بازسازی استخوان در سطح اولیه، اکنون به اتمام رسیده و کامل شده است (طرف چپ شکل)، ولی هنوز BMU رو به پیشرفت است (به طرف راست).

در مطالعات اخیر معلوم شد تاخیر بلوغ با کاهش توده استخوان همراه است و این کمبود در دوره بزرگ‌سالی هم باقی می‌ماند. تفاوت اندازه اسکلت در زن و مرد، پس از بلوغ خود را

نشان می‌دهد، گرچه تراکم واقعی استخوان در دو جنس همچنان شبیه هم است. تغذیه و سبک زندگی نقشی مهم در رشد دارد، ولی در اصل، این فاکتورهای ژنتیکی هستند که اوج توده و تراکم استخوان را مشخص می‌کنند.

ژن‌های متعددی رشد استخوان‌ها، اوج توده استخوانی، و اندازه بدن و همچنین ساختمان و تراکم اسکلت را تحت کنترل دارند. از روی مطالعه روی دوقلوها است که تخمین می‌زنند حدود ۵۰ الی ۸۰ درصد تراکم و اندازه استخوان، مبنای ارثی دارد. گرچه اوج توده استخوان اغلب در افرادی که سابقه خانوادگی استئوپوروز دارند، کمتر است، ولی در بررسی همبستگی ژن‌های مورد نظر با توده استخوان، تبادلات استخوانی، و شیوع شکستگی‌ها، نتایج باثباتی به دست نیامده است. ژن‌های مورد نظر عبارتند از گیرنده‌های ویتامین D، کلاژن نوع ۱، گیرنده-های استروژن، انترلوکین ۶، و IGF-۱. مطالعات وابستگی به ژن خاص، نشان داد که جایگاهی ژنتیکی روی کروموزوم ۱۱ با زیادی توده استخوان همراه است. در خانواده‌هایی که توده استخوان‌شان زیاد است و با گذشت عمر از توده استخوانی‌شان چندان کاسته نمی‌شود، در ژن LRP5 که یکی از پروتئین‌های وابسته به گیرنده

LDL است، جهش نقطه‌ای یافته‌اند. نقش این ژن در توده مردم معلوم نیست، گرچه یک جهش فاقد فعالیت آن منجر به سندرمی می‌شود به نام استئوپوروز-گلیومای کاذب. و همچنین به نظر می‌رسد که راه صدور و اجرای دستورات LRP5 در کنترل استخوان سازی نقش با اهمیتی دارد. در بررسی گسترده ژنوم، معلوم شده در کمبود توده استخوان ژن‌های متعددی دخالت دارند و بسیاری از این ژن‌ها در تعیین اندازه بدن هم دخیل هستند.

در بزرگسالان جریان اصلی متابولیسم استخوان، بازسازی استخوان (*Remodeling*) است؛ منظور استخوان سازی (*Modeling*) نیست.

بازسازی استخوان دو وظیفه اصلی به عهده دارد:

۱- ترمیم آسیب‌های میکروسکوپی درون استخوان‌ها برای حفظ استحکام استخوان‌ها و اطمینان از جوان ماندن نسبی اسکلت بدن، و

۲- نقشی به عنوان خزانه کلسیم بدن تا در هنگام نیاز از استخوان برداشت کند و وارد خون شود و سطح کلسیم سرم را در حد طبیعی برقرار نگه‌دارد.

آسیب‌های میکروسکوپی استخوان ممکن است بازسازی استخوان را فعال کند؛ این آسیب‌ها در اثر استرس‌های زیاد یا

جمع شدن استرس‌ها ایجاد می‌شوند. نیاز حاد به کلسیم دارای دو علت است: یکی استخوان‌خواری با میانجی‌گری استئوکلاست‌ها و دیگر برداشت کلسیم توسط استئوسیت‌ها. نیاز مزمن به کلسیم علل دیگری دارد از جمله هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، افزایش بازسازی استخوان، و ازدست رفتن کلی بافت استخوانی.

بازسازی استخوان جریانی است که با کار کاملاً هماهنگ استئوسیت‌ها، استئوبلاست‌ها، و استئوکلاست‌ها انجام می‌شود. استئوسیت‌ها یاخته‌ای تمایز یافته نهائی هستند که از استئوبلاست‌ها منشاء می‌گیرند؛ آن‌هم زمانی که در بافت استخوانی نوساخته ادغام می‌شوند. منشاء استئوبلاست‌ها، رده یاخته‌های مزانشیمی است و منشاء استئوکلاست‌ها رده مونوسیت/ماکروفاژ است.

جایگاه‌های بازسازی استخوان، واحدهائی هستند مشخص. استئوکلاست‌ها، با برداشتن بافت استخوانی، کار را آغاز می‌کنند و استئوبلاست‌ها، استخوان آلی تازه می‌سازند که به تدریج کانی (مواد معدنی به آن افزوده) می‌شود.

بازسازی استخوان تحت کنترل چندین هورمون است، از جمله استروژن‌ها (در هر دو جنس)، آندروژن‌ها، ویتامین D، هورمون پاراتیروئید و همچنین فاکتورهای رشدی که در محل تولید می‌شوند، نظیر IGF-1، TGF- $\beta$ ، PTHrP، انترلوکین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، و اعضاء خانواده بزرگ فاکتور نکروز تومور

(TNF)، همگی در امر تنظیم بازسازی استخوان دخالت دارند. این فاکتورها در اصل سرعت فعال شدن جایگاه‌های تازه بازسازی استخوان را تغییر می‌دهند. جریان بازسازی استخوان با استخوان خواری استئوکلاست‌ها شروع می‌شود، در پی آن دوره ترمیم فرامی‌رسد که در آن استئوبلاست‌ها بافت استخوانی تازه می‌سازند (فصل ۴۰۹)

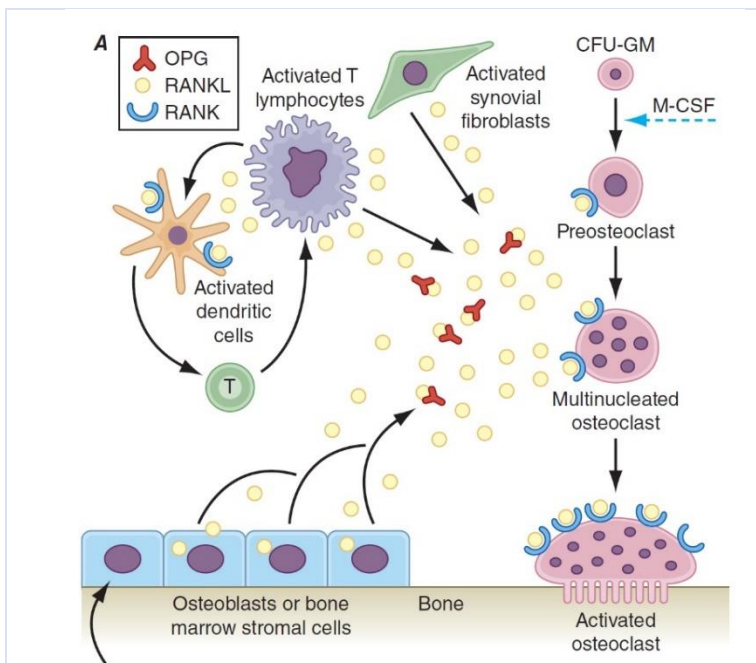
سیتوکینی مسئول ارتباط بین استئوبلاست‌ها، سایر یاخته‌های مغز استخوان، و استئوکلاست‌ها است؛ این سیتوکین همان چسبانه گیرنده RANK است و RANKL نامیده می‌شود. RANK یکی از اعضای خانواده TNF است توسط استئوسیت‌ها، استئوبلاست‌ها، و یاخته‌های معینی از دستگاه ایمنی ترشح می‌شود. گیرنده موجود روی استئوکلاست‌ها که به این پروتئین می‌چسبد، RANK نام دارد.

### Receptor Activator of Nuclear factor- $\kappa$ B (RANK)

RANKL به RANK می‌چسبد و راه نهائی مشترکی را فعال می‌کند که طی آن استئوکلاست‌ها ساخته می‌شوند، رشد و نمو می‌کنند و به فعالیت در می‌آیند. رقیبی هم برای RANKL وجود دارد. این رقیب را استئوبلاست‌ها ترشح می‌کنند و *osteoprotegerin* نامیده می‌شود (شکل ۴۱۱-۵). به نظر می‌رسد که با کنش/واکنش این سه عامل است که تعداد و فعالیت



استئوکلاست‌ها کم و زیاد می‌شود. عوامل موثر دیگر عبارتند از تغذیه (مخصوصاً مقدار کلسیم غذاها)، سطح فعالیت بدنی. بخشی از کار تولید RANKL توسط راه صدور و اجرای دستورات Wnt انجام می‌گیرد.



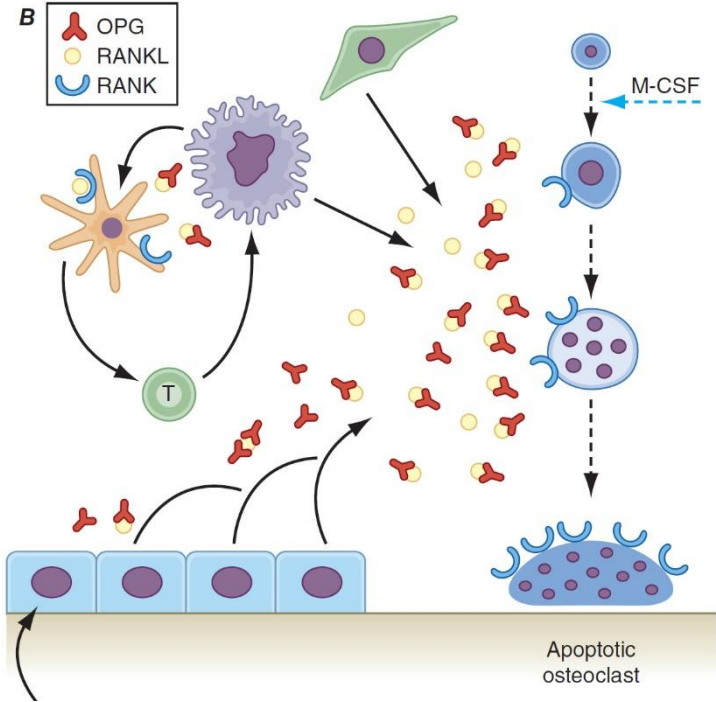
فاکتورهای افزایشدهنده استخوان  
خواری و فاکتورهای موثر بر  
کلسیم

1,25(OH) $_2$  vitamin D $_3$ , PTH, PTHrP,  
PGE $_2$ , IL-1, IL-6, TNF, prolactin,  
corticosteroids, oncostatin M, LIF

### شکل ۴۱۱-۵- نقش هورمون‌ها در استخوان‌خواری

در استئوبلاست‌ها، T cell های فعال شده، فیبروبلاست‌های سینیوم، و یاخته‌های استرومای مغز استخوان، RANKL بیان می‌شود. RANKL به گیرنده RANK متصل به غشاء می‌چسبد و باعث می‌شود که استئوکلاست‌های تازه‌ای تمایز پیدا کنند، فعال شوند و مدتی طولانی

زنده بمانند. بر عکس آن، Osteoprotegerin توسط فاکتورهای که کاتابولیسم استخوان را متوقف و اثرات آنابولیک را زیاد می‌کنند، بیان می‌شود. به RANKL می‌چسبد، آن را خنثی می‌کند و از این راه مانع تشکیل استئوکلاست‌های تازه می‌شود و عمر استئوکلاست‌های موجود را هم کوتاه می‌کند.



فاکتورهای آنابولیک  
و ضد استئوکلاست

Estrogens, calcitonin, BMP 2/4, TGF- $\beta$ , TPO, IL-17, PDGF, calcium

CFU-GM, colony-forming units, granulocyte macrophage;  
IL, interleukin; LIF, leukemia inhibitory factor; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor; OPG-L, osteoprotegerin ligand; PDGF, platelet-derived growth factor; PGE<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>; PTH, parathyroid hormone; RANKL, receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B; TGF- $\beta$ , transforming growth factor  $\beta$ ; TNF, tumor necrosis factor; TPO, thrombospondin.

فشار بار مکانیکی یا فاکتورهای هورمونی یا سیتوکینی، راه Wnt را به فعالیت در می‌آورد و با فعال شدن این راه، بر استخوان سازی افزوده می‌شود؛ این کار از دو طریق انجام می‌شود. از یک طرف استئوبلاست‌های بیشتری ساخته می‌شوند و بر فعالیت‌شان هم افزوده می‌شود و از طرف دیگر ترشح RANKL را کم می‌کنند که منجر به کاهش تولید استئوکلاست‌ها و کاهش فعالیت آن‌ها می‌شود. Sclerostin یکی از پروتئین‌های استئوسیت‌ها، مهارکننده اصلی راه Wnt است و از استخوان‌سازی جلوگیری می‌کند. معلوم است که دانشمندان داروساز سر وقت RANKL و راه‌های Wnt رفته‌اند و برای درمان استئوپوروز آن‌ها را هدف اصلی ساخت داروهای تازه قرار داده‌اند (به پائین مراجعه شود).

در بزرگسالان جوان، استخوان‌سازی و استخوان‌خواری متعادل است؛ همان اندازه استخوان که برداشته می‌شود، همان اندازه استخوان تازه هم، جایگزین می‌شود. بنابراین کل توده استخوان‌ها پس از رسیدن به اوج خود در حوالی ۲۰ سالگی، در مقداری ثابت باقی می‌ماند. لیکن پس از ۳۰ الی ۴۵ سالگی بدن دیگر قادر نیست استخوان‌خواری و استخوان‌سازی را متعادل نگه‌دارد؛ استخوان‌خواری بر استخوان‌سازی فزونی می‌گیرد. این عدم تعادل در سنین مختلف روی می‌دهد، در استخوان‌های مختلف متفاوت است، در زنان پس از تعطیل شدن کار تخمدان

(یا با هر علت دیگر کمبود استروژن)، شتاب می‌گیرد. ازدست-رفتن زیاد استخوان ممکن است ناشی از افزایش کار استئوکلاست‌ها و/یا کاهش کار استئوبلاست‌ها باشد. علاوه بر آن افزایشی در تعداد فعالیت‌های بازسازی استخوان، و بنابراین افزایش تعداد جایگاه‌هایی که مشغول بازسازی هستند، ممکن است عدم تعادل اندکِ هر واحد بازسازی را برجسته‌تر و عیان‌تر کند. افزایش تعداد جایگاه‌های مشغول به بازسازی استخوان موجب کاهش قابل برگشت بافت استخوانی می‌شود و البته به خاطر وجود عدم تعادل بین استخوان‌سازی و استخوان‌خواری در هر چرخه بازسازی هر واحد، ممکن است باعث کاهش دائمی بافت استخوانی شود، و شالوده و ساختمان استخوان در هم بریزد در استخوان تیغه‌ای اگر استئوکلاست‌ها وارد تیغه‌ها شوند، در پشت سر خود هیچ قالبی برجای نمی‌گذارند تا استخوان‌سازی روی آن‌ها انجام بگیرد، لذا استخوان به سرعت از دست می‌رود و تداوم تیغه‌های اسفنجی هم به هم می‌خورد. هرگاه تعداد جایگاه‌های مشغول بازسازی زیاد باشد، احتمال وقوع چنین وضعی افزایش می‌یابد.

در استخوان قشری، افزوده شدن بر فعالیت بازسازی، موجب پوک‌تر شدن استخوان می‌شود. تاثیر این پوکی اضافه بر استحکام استخوان قشری، ممکن است چندان زیاد نباشد، البته به

شرطی که قطر کلی استخوان تغییری نکند. لیکن کاهش جایگزین شدن استخوان تازه روی سطح پریوستی استخوان، توام با افزایش استخوان‌خواری در اندوکورتیکال، استحکام بیومکانیکال استخوان‌های دراز را کاهش می‌دهد. حتی اگر همان ازدست رفتن‌های طبیعی استخوان، اندکی شدیدتر شود، به خاطر تغییراتی که در شالوده و ساختمان استخوان ایجاد می‌کند، خطر شکستگی-های مرتبط با استئوپوروز زیاد می‌شود؛ استئوپوروز در واقع عمدتاً عبارتست از درهم ریختگی شالوده و ساختمان استخوان، ولی اکنون تنها ابزار بالینی که در اختیار ما است، DXA تنها توده استخوان (به عنوان تخمینی از مواد معدنی استخوان) را اندازه می‌گیرد، نه ساختمان آن را. چند ابزار تازه در دست ساخت است تا بتوان با آن‌ها به وضع ساختمان و شالوده استخوان هم پی برد. یکی از آن‌ها به عنوان ضمیمه‌ای غیرتهاجمی به DXA به نام **نمره استخوان تیغه‌ای** عرضه شده است.

Dual-energy x-ray absorptiometry=DXA

## کلسیم غذا

ناکافی بودن مقدار کلسیم غذا در دوران رشد، همراه با فاکتورهای تغذیه‌ای دیگر (کمبود کالری، پروتئین، و مواد معدنی دیگر) نمی‌گذارد توده استخوان به اوج طبیعی خود برسد و باعث

می‌شود که در سنین بالاتر خطر بروز استئوپوروز افزایش یابد. در دوره بزرگسالی هم کمبود کلسیم غذا باعث هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود. در نتیجه آن، برای برقرار نگه داشتن سطح کلسیم سرم در حدود طبیعی، سرعت بازسازی استخوان را افزایش می‌دهد. این PTH اضافی باعث افزایش هیدروکسیلاسیون ویتامین D در کلیه و تولید مقدار زیادی ۱، ۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D می‌شود و در اثر این ماده تازه، جذب کلسیم از روده افزایش می‌یابد. PTH دفع کلسیم از کلیه را هم کم می‌کند. گرچه این تغییرات، پاسخ‌های جبرانی هوموستاتیک مطلوبی هستند، لیکن در درازمدت برای استخوانبندی زیان‌بارند، زیرا در همان زمان در واحدهای بازسازی استخوان، بین استخوان‌سازی و استخوان‌خواری عدم تعادل، باقی و جاری است، و وضعیت جدید به آن اضافه می‌شود و ازدست رفتن بافت استخوان را پرشتاب‌تر می‌کند.

اگر کلسیم غذا از ۴۰۰ میلی‌گرم در شبانه روز کمتر باشد، برای استخوان‌بندی زیان‌آور است، اگر کلسیم روزانه غذا ۶۰۰ الی ۸۰۰ میلی‌گرم باشد، ( میانگین کلسیم مصرفی مردم بزرگسال آمریکا اکنون همین مقدار است) احتمالاً کمتر از حد مطلوب

است. کلسیم مورد نیاز بزرگسالان را ۱۰۰۰ الی ۱۲۰۰ میلی‌گرم در شبانه روز تعیین کرده‌اند و این مقدار توصیه شده برای کنترل تعادل کلسیم در جمعیت‌هایی با خصوصیات متنوع مناسب است (فصل ۳۳۲). این مقدار کلسیم ترجیحاً باید با غذاها تامین شود، و در صورتی باید از مکمل‌ها استفاده کرد که مقدار کلسیم غذا کم باشد یا نتوان به راحتی آن غذاها را تامین کرد. مکمل هم باید آنقدر باشد که مقدار مصرف کلسیم فرد در هر شبانه‌روز، حدود ۱۲۰۰ میلی‌گرم باشد. اخیر در باره منبع این کلسیم نگرانی‌هایی مطرح شده است. کلسیم غذا یا مکمل، تاثیر متفاوتی بر سلامتی دارند. هرگاه بخش عمده کلسیم مصرفی از مکمل‌ها تامین شود به نظرمی‌رسد خطر پیدایش سنگ کلیه زیاد می‌شود و شاید کلسیفیکاسیون‌هایی در قلب و عروق تشکیل بشود ( گزارشات پزشکی در این باره ضد و نقیض است و همه بررسی‌ها هم آن‌ها را تأیید نکرده‌است).

مصرف کلسیم فراتر از مقادیر مذکور، برای هوموستاز کلسیم فایده بیشتری ندارد و منجر به استخوان‌سازی بیشتر نمی‌شود. تنها با افزودن بر مقدار کلسیم مصرفی هم نمی‌توان جلوی تخریب استخوان ناشی از علل دیگر ( مثلاً یائسگی) را گرفت.

## ویتامین D

(به فصل ۴۰۹ هم مراجعه شود)

کمبود شدید ویتامین D در کودکان باعث راشی تیسیم و در بزرگسالان باعث اُستئومالاسی می‌شود. ناکافی بودن ویتامین D (سطحی از ۲۵-هیدروکسی ویتامین D خون که ممکن است ناکافی باشد ولی بیشتر از سطحی است که موجب راشی تیسیم می‌شود) ممکن است شایع‌تر از آن حدی باشد که قبلاً تصور می‌شد. چنین وضعی مخصوصاً در میان افراد پرخطر دیده می‌شود. سالخورده‌ها، ساکنین مدارهای شمالی زمین، افرادی که تغذیه خوبی ندارند، چاق‌ها، مبتلایان به سوء جذب، مبتلایان به بیماری مزمن کبد یا کلیه جزء این افراد پرخطر هستند. در افراد دارای پوست تیره هم ممکن است سطح ویتامین D ناکافی یا حتی کمتر از آن باشد. لیکن در آمریکائی‌های آفریقائی‌تبار، هموستاز کلسیم بهتر از سفیدپوستان است و خطر استئوپوروز هم در آنان کمتر است.

در مورد سطح مناسب تندرستی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D اختلاف نظر بسیار است؛ طبق شواهد موجود، برای سلامت مناسب استخوان‌ها، سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم باید از ۳۰ نانوگرم در میلی لیتر بیشتر باشد. برای آن که در بزرگسالان



سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D به این حدود برسد، لازم است که یا در معرض تابش آفتاب قرار بگیرند ( تخمیناً چهره و اندام- های فوقانی را لااقل به مدت نیم ساعت در روز در معرض آفتاب قرار بدهند)، یا لااقل ۸۰۰ الی ۱۰۰۰ واحد در شبانه روز ویتامین D بخورند. در افرادی که پرخطر هستند ( طبق آنچه در بالا ذکر شد) نیاز روزانه ممکن است حتی بیشتر از این مقدار باشد.

ویتامین D ناکافی منجر به هیپوپاراتیروئیدی ثانویه می- شود که یکی از عامل‌های خطر مهم استئوپوروز و شکستن استخوان‌هاست. در چند مطالعه معلوم شد بیش از ۵۰ درصد بیماران بستری در بخش‌های عمومی بیمارستان‌ها، دارای نمای بیوشیمیائی کمبود ویتامین D، از جمله زیادی سطح PTH و فسفاتاز قلیائی، و کاهش سطح کلسیم یونیزه هستند. در ساکنین مدارهای شمالی زمین در فصل زمستان، اگر مکمل نخورند، سطح ویتامین D کاهش می‌یابد. همراه با این تغییرات فصلی، استخوان هم از دست می‌رود؛ و این نشانه‌ای از افزایش تبادلات استخوانی است. حتی در افراد سالم فعال هم شیوع کمبود ویتامین D رو به افزایش است. علت آن بخشی ناشی از کاهش تماس با نور خورشید و همزمان استفاده از کرم‌های ضدآفتاب قوی است؛ البته همه پژوهش‌ها نشان نداده‌اند که کرم ضد آفتاب مانع سنتز ویتامین

D در پوست می‌شود. درمان با ویتامین D ، سطح آن را به حد طبیعی (بیش از ۳۰ ng/mL) می‌رساند، از افزایش بازسازی استخوان ملازم آن، ازدست رفتن استخوان، و شکستگی‌ها جلوگیری می‌کند. ویتامین D کافی چند فایده دیگر هم دارد. در ساکنین مدارهای شمالی زمین که ویتامین D بیشتری می‌خورند و سطح 25(OH)D بیشتری دارند، احتمال سقوط و شکستن استخوان کمتر است. (ولی نتیجه یک مطالعه حاکی از آن بود اگر سطح 25(OH)D از ۷۰ ng/mL بیشتر باشد، خطر سقوط زیادتر می‌شود.)

گرچه مظنون هستند که سطح ویتامین D بر خطر بروز و/یا شدت بیماری‌های دیگر، از جمله بر سرطان‌ها (کولون-رکتوم، پروستات، و پستان)، بیماری خودایمنی، اسکروز متعدد، بیماری قلبی عروقی، و دیابت، تاثیر دارد، لیکن اکثر کارآزمایی‌های بالینی شاهددار وجود چنین تاثیراتی را تائید نکرده‌اند. برای اکثر بزرگسالان امریکائی خوردن مکملی حاوی ۱۰۰۰ الی ۲۰۰۰ واحد در شبانه روز، هم کافی است هم ایمن. داده‌های اخیر حاکی از آن است که بیماری‌ها در کسانی که سطح ویتامین D شان پائین است، در مقایسه با کسانی سطح ویتامین D شان طبیعی است، سیربالینی بدتری دارند؛ بر مبنای همین داده‌ها تلاش مضاعفی می‌شود تا مطمئن شوند که در همه بزرگسالان، سطح ویتامین D در

حدطبیعی باشد؛ گرچه رابطه‌ای علت و معلولی برای این موضوع نیافته‌اند.

## وضع استروژن

کمبود استروژن از راه دو مکانیسم مشخص، ولی در هم تنیده، باعث از دست رفتن استخوان می‌شود. (۱) - جایگاه‌های بازسازی استخوان تازه‌ای راه می‌اندازد، و (۲) - عدم تعادلی بین استخوان‌سازی و استخوان‌خواری (به نفع استخوان‌خواری) ایجاد، یا عدم تعادل موجود را پرشتاب‌تر می‌کند. این تغییر در تعداد جایگاه‌های بازسازی، موقتاً باعث از دست رفتن استخوان می‌شود تا زمانی که حالت پایدار تازه‌ای بین استخوان‌سازی و استخوان‌خواری شکل بگیرد. به هر حال عدم تعادل موجود در بازسازی منجر به کاهش دائمی توده استخوان می‌شود. علاوه بر آن خود همان وجود تعداد زیادتری جایگاه‌های بازسازی در استخوانبندی بدن، احتمال نفوذ در تیغه‌ها را زیادتر می‌کند و قالب‌های لازم برای ساختن استخوان تازه حذف می‌شوند و بافت استخوان با شتاب بیشتری از بین می‌رود. نتیجه این تغییرات، از بین رفتن شالوده و ساختمان استخوان است که مخصوصاً در استخوان‌های تیغه‌ای عیان‌تر است و احتمال دارد که در هر مقدار تراکم استخوان خطر شکستن در آن‌هایی که دچار از دست رفتن استخوان شده‌اند،

بیشتر باشد(در مقایسه با افراد که همان مقدار تراکم استخوان، برای شان طبیعی به حساب می آید). افزودن اخیر **نمره استخوان تیغه‌ای** به اندازه‌گیری‌های DXA، تلاشی است برای یافتن همین تغییرات در شالوده و ساختمان استخوان.

شایع‌ترین حالت کمبود استروژن، همان تعطیل شدن کار تخمدان‌ها در زمان یائسگی است. در این وقت میانگین سن زنان ۵۱ سال است (فصل ۳۹۵). بنابراین با امید به زندگی کنونی، زنان به طور میانگین حدود ۳۰ سال پس از یائسگی، فاقد تخمدانی هستند که استروژن بسازد.

درمان سرطان پستان با مهارکننده‌های آروماتاز بیش از پیش رواج می‌باید و کمبود استروژنی که ایجاد می‌کند، حتی بدتر از یائسگی است.

کمبود استروژن چگونه باعث ازدست رفتن استخوان‌ها می‌شود؟ خلاصه‌ای از آن در شکل ۴۱۱-۵ دیده می‌شود.

یاخته‌های مغز استخوان (ماکروفازها، مونوسیت‌ها، پیشتازهای استئوکلاست‌ها، ماستوسیت‌ها) و همچنین یاخته‌های استخوان (استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌ها، استئوکلاست‌ها) هر دو گیرنده آلفا و بتای استروژن ( $ER\alpha$  و  $ER\beta$ ) را بیان می‌کنند.

کمبود استروژن باعث افزایش تولید RANKL ، کاهش تولید Osteoprotegerin، افزایش تولید استئوکلاست‌ها و احضارشان برای فعالیت می‌شود. استروژن با کنترل میزان مرگ خودخواسته (Apoptosis) یاخته‌های استخوانی، طول عمر این یاخته‌ها را تعیین می‌کند. بنابراین در وضعیتی که بدن از استروژن محروم است، عمر استوبلاست‌ها کم، و عمر و کار استئوکلاست‌ها زیاد می‌شود. سرعت از دست رفتن استخوان پس از یائسگی و مدت دوام آن در افراد مختلف، متفاوت و غیرقابل پیش‌بینی است. زمانی که سطوح استخوان اسفنجی کم می‌شود، سرعت از دست رفتن استخوان هم کاهش می‌یابد. در استخوان کورتیکال، سرعت از دست رفتن استخوان آهسته‌تر است، ولی ممکن است مدتی طولانی‌تر ادامه یابد.

بازسازی استخوان در سطوح استخوان‌ها شروع می‌شود. بنابراین استخوان‌های تیغه‌ای که بخش اعظم سطوح استخوان-سازی بدن (۸۰ درصد آن) را تشکیل می‌دهند و خیلی بیشتر از سطوح استخوان‌سازی موجود در استخوان‌های کورتیکال هستند، باید از کمبود استروژن، آسیب بیشتری ببینند. در جایگاه‌هایی که استخوان تیغه‌ای بخش مهم استحکام استخوان را تامین می‌کند،

زودتر دچار شکستگی می‌شود. بدین ترتیب مهره‌ها، فراوان‌ترین هدفی هستند که عواقب کمبود استروژن را نشان می‌دهند. در مردان استروژن ممکن است نقشی مهم در تنظیم بازسازی استخوان داشته‌باشد. در آزمایشی که در آن مردان را دچار کمبود استروژن و آندروژن کرده‌بودند، تامین استروژن بیش از تامین آندروژن، میزان بازسازی استخوان را کاهش داد.

## بیماری‌های مزمن

بیماری‌های ژنتیکی و اکتسابی گوناگونی با افزایش خطر بروز استئوپوروز همراهند (جدول ۴۱۱-۲). در ایجاد استئوپوروز، هر بیماری مکانیسم خاص خودش را دارد؛ در این جریان معمولا عوامل مختلفی دخالت دارند، از جمله وضع تغذیه، سطح فعالیت بدنی، و عواملی که سرعت بازسازی استخوان را تغییر می‌دهند. در اکثر این وضعیت‌ها، البته نه در همه آن‌ها، اصولا پیش از آن که متوجه استئوپوروز بشوند، از روی نمای بالینی، خود آن بیماری را تشخیص داده‌اند.

دیابت شیرین نوع ۱ و ۲، هر دو با افزایش خطر بروز استئوپوروز همراهند؛ این افزایش خطر در شرایطی روی می‌دهد که تراکم استخوان دیابتی‌ها بیشتر از غیر دیابتی‌هاست. علت آن

ممکن است تفاوت ترکیب شیمیایی بافت استخوان باشد که آن را بیش از حالت طبیعی شکننده می‌کند، و دیگر آن که پشته‌ها به جای استئوبلاست، بیشتر به یاخته‌های چربی تبدیل می‌شوند، و عواقب دیابت که خطر سقوط و آسیب‌ها زیاد را می‌کند، هم نقش دارد.

### جدول ۴۱۱-۲- بیماری‌های همراه

با افزایش خطر استئوپوروز منتشر در بزرگ‌سالان

<b>Hypogonadal states</b>	<b>Hematologic disorders/malignancy</b>
Turner's syndrome	Multiple myeloma
Klinefelter's syndrome	Lymphoma and leukemia
Anorexia nervosa	Malignancy-associated parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) production
Hypothalamic amenorrhea	Mastocytosis
Hyperprolactinemia	Hemophilia
Other primary or secondary hypogonadal states	Thalassemia
<b>Endocrine disorders</b>	<b>Selected inherited disorders</b>
Cushing's syndrome	Osteogenesis imperfecta
Hyperparathyroidism	Marfan's syndrome
Thyrotoxicosis	Hemochromatosis
Diabetes mellitus (both type 1 & 2)	Hypophosphatasia
Acromegaly	Glycogen storage diseases
Adrenal insufficiency	Homocystinuria
<b>Nutritional and gastrointestinal disorders</b>	Ehlers-Danlos syndrome
Malnutrition	Porphyria
Parenteral nutrition	Menkes' syndrome
Malabsorption syndromes	Epidermolysis bullosa
Gastrectomy	<b>Other disorders</b>
Severe liver disease, especially biliary cirrhosis	Immobilization
Pernicious anemia	Chronic obstructive pulmonary disease
<b>Rheumatologic disorders</b>	Pregnancy and lactation
Rheumatoid arthritis	Scoliosis
Ankylosing spondylitis	Multiple sclerosis
	Sarcoidosis
	Amyloidosis

در افرادی که از هر دو اندام یا از هر چهار اندام فلج هستند، در نواحی پائین تر از سطح آسیب، استخوان به شدت از دست می‌رود. تاثیر توام حذف فعالیت عضلانی و قطع عصب عضله و استخوان، مانع می‌شود که فرد آسیب دیده بتواند فعالیت بدنی را از سر بگیرد؛ به همین علت آن‌هایی که علی‌رغم آگاهی از ابتلاء به استئوپوروز تلاش می‌کنند در فعالیت‌های ورزشی مسابقه‌ای ( نظیر قهرمانی صندلی چرخدار نشین‌ها) شرکت کنند، شدیداً در معرض شکستن استخوان‌ها هستند. در پی سگته مغزی هم استخوان از دست می‌رود و در اینجا هم شدت آن به شدت فلج بستگی دارد. میزان خطر شکستگی را می‌توان با نمره FRAX پیش‌بینی کرد و به نظر می‌رسد که در سال اول پس از تشخیص سگته مغزی در حداکثر خود است.

شیوع زیاد افراد با جنسیت ترانس و افراد با ناهمخوانی جنسیتی، **انجمن سنجش تراکم استخوان بالینی** را در سال ۲۰۱۹ واداشت برای ارزیابی تراکم استخوان در این افراد، دستورالعمل جداگانه‌ای فراهم کند.

## داروها

تعداد زیادی دارو که روزمره به بیماران داده می‌شود، بالقوه اثرات نامطلوبی روی استخوان‌ها دارند (جدول ۴۱۱-۳).



گلوکوکورتیکوئیدها در بین داروهائی که استئوپوروز ایجاد می-کنند، در ردیف اول قرار دارد. شایع ترین آنهاست. اغلب نمی توان مشخص کرد که وسعت استئوپوروز حاصله چقدر مربوط به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها است، چقدر مربوط به عامل های دیگر، زیرا تاثیر مخرب این دارو روی تاثیرات همان بیماری اولیه ( مثلا آرتريت روماتويد) که ممکن است موجب ازدست رفتن استخوان شود، سوار می شود.

### جدول ۴۱۱-۳- داروهای افزایش دهنده خطر استئوپوروز منتشر

#### در بزرگسالان

Glucocorticoids	Excessive thyroxine
Cyclosporine	Aluminum
Cytotoxic drugs	Gonadotropin-releasing hormone agonists
Anticonvulsants	Heparin
Aromatase inhibitors	Lithium
Selective serotonin reuptake inhibitors	Protein pump inhibitors
	Thiazolidinediones
	Androgen deprivation therapies

دوز زیاد هورمون تیروئید نیز ممکن است شدت بازسازی

استخوان را زیاد کند و موجب از دست رفتن استخوان شود

داروهای دیگر خیلی کمتر از گلوکوکورتیکوئیدها، اثرات

تخریبی بر استخوانها دارند. می گویند ضدتشنجی ها خطر بروز

استئوپوروز را زیاد می کنند، گرچه بسیاری از این بیماران دچار

کمبود ۱، ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D هم هستند، زیرا بعضی

از ضدتشنجی‌ها، دستگاه سیتوکروم P450 و متابولیسم ویتامین D را فعال می‌کنند.

بیمارانی که عضوی به آنان پیوند می‌شود، در معرض از دست دادن سریع استخوان و شکستگی‌ها هستند؛ این افزایش خطر فقط مرتبط با مصرف گلوکوکورتیکوئیدها نیست، بلکه درمان با سایر سرکوب‌کننده‌های ایمنی، نظیر سیکلوسپورین و تاکرولیموس هم تاثیری مشابه دارند. علاوه بر آن این بیماران اغلب ناهنجاری‌های متابولیکی مثلاً نارسائی کبد یا نارسائی کلیه هم در زمینه دارند.

مصرف درازمدت و بسیار رایج مهارکننده‌های پمپ پروتون در مطالعات مشاهده‌گرانه، با افزایش خطر شکستن استخوان‌ها همراه بوده‌است. با توجه به استفاده گسترده آن‌ها، آن‌ها هم به صورت درازمدت، در چشم انداز تندرستی عامه مردم جایگاه پراهمیتی پیدا می‌کند و در ارزیابی خطر شکستگی استخوان‌ها باید به آن توجه کرد.

مهارکننده‌های آروماتاز که با قدرت زیاد آنزیم آروماتاز را مهار می‌کنند، مخزن استروژنی زنان یائسه را به شدت کاهش می‌دهند. این آنزیم آندروژن‌ها و سایر پیشتازهای آدرنالی را به استروژن تبدیل می‌کند. این داروها که در مراحل مختلف درمان

سرطان پستان به زنان داده می‌شود، معلوم شده تاثیر زیانباری بر تراکم استخوان دارند و خطر شکستن استخوان‌ها را زیاد می‌کنند.

حذف آندروژن‌ها که به منظور درمان سرطان پروستات استفاده می‌شود، نیز باعث ازدست رفتن سریع استخوان و افزایش خطر شکستن استخوان می‌شود.

چند داروی ضد دیابت ( از جمله تیازولیدین دیون‌ها و شاید داروهای دیگر)، و ضدافسردگی‌ها ( از جمله مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین) ، خطر استئوپوروز و شکستگی‌ها را زیاد می‌کنند. در برخی موارد نمی‌توان خطر ناشی از بیماری زمینه‌ای را از خطر منسوب به دارو جدا کرد. بنابراین هم افسردگی و هم دیابت شیرین، خود عامل خطر شکستن استخوان‌ها هستند.

## سیگار

استعمال دخانیات اثر زیانباری بر توده استخوان دارد؛ این تاثیر مخرب مستقیماً ناشی از اثر سمی آن بر استئوبلاست‌ها یا اثر غیر مستقیم آن در تغییر متابولیسم استروژن‌هاست. سیگاری‌ها به-طور میانگین ۱-۲ سال زودتر از زنان دیگر یائسه می‌شوند.

سیگار کشیدن با اثرات ثانوی خود، وضع استخوان‌ها را دگرگون می‌کند؛ این افراد دچار بیماری تنفسی و بیماری‌های

دیگر هم می‌شوند، نحیف هم هستند، فعالیت بدنی کمتری انجام می‌دهند، تغذیه‌شان خوب نیست، و برای درمان بیماری‌های دیگر، نیاز به داروهای اضافی دارند) مثلاً برای بیماری ریوی گلوکوکورتیکوئید مصرف می‌کنند).

## عامل‌های بالقوه دیگر

در چند سال اخیر عامل‌های خطر بالقوه فراوانی یافته‌اند که خطر شکستن استخوان‌ها را زیاد می‌کند. این عامل‌های خطر عبارتند از زیاده‌روی در نوشیدن الکل، سوء استفاده از داروها، آلودگی هوا، استفاده از Triclosan، بیماری انسدادی مزمن ریه، زیادی ویتامین B، و استفاده از هورمون‌ها در افراد ترانس جنسی.

## تشخیص

### اندازه‌گیری تراکم استخوان

برای تخمین توده استخوان یا تراکم مواد معدنی استخوان (Bone Mineral density=BMD)، چندین تکنیک غیرتهاجمی در اختیار ماست. این تکنیک‌ها عبارتند از

- Single-energy x-ray absorptiometry= SXA
- Dual-energy x-ray absorptiometry= DXA
- Quantitative computed tomography= CT
- Ultrasound

در بین آن‌ها، تکنیک رادیولوژیک DXA بسیار دقیق است و به صورت روشی استاندارد برای اندازه‌گیری تراکم استخوان درآمده است. با آن می‌توان تراکم هر استخوانی را اندازه گرفت، ولی برای کارهای بالینی معمولاً آن را برای اندازه‌گیری تراکم مهره‌های کمر و سرران به کار می‌برند. برای اندازه‌گیری توده کلی استخوان میج دست و ترکیب بدن هم مورد استفاده است. دستگاه از دو موج متفاوت پرتو X با انرژی مختلف را به ناحیه مورد بررسی می‌تابانند تا مقدار بافت حاوی مواد معدنی (استخوان) را تخمین بزنند و تضعیف انرژی موج، توسط بافت نرم را از محاسبات حذف کنند. مقدار مواد معدنی به سطح استخوان تقسیم می‌شود و ارقام تا اندازه‌ای بر مبنای اندازه بدن و اندازه استخوان اصلاح می‌شود. به‌رحال این اصلاحیه تنها نسبی است، زیرا DXA سه بعدی نیست، بلکه دو بعدی است و نمی‌تواند متوجه عمق یا فاصله قدام تا خلف استخوان شود. به همین دلیل انسان‌های لاغراندام میانگین BMD کمتری خواهند داشت و این نکته مهمی است که در هنگام تفسیر نتایج، باید آن را در مدنظر داشت. سیخک‌های استخوانی که در استئوآرتریت شایع‌اند، به غلط تراکم استخوان را بالا می‌برند؛ این وضع بیشتر در مورد مهره‌ها صدق می‌کند و در اندازه‌گیری BMD در مهره‌ها در افراد مسن، واقعا مشکل‌ساز است.

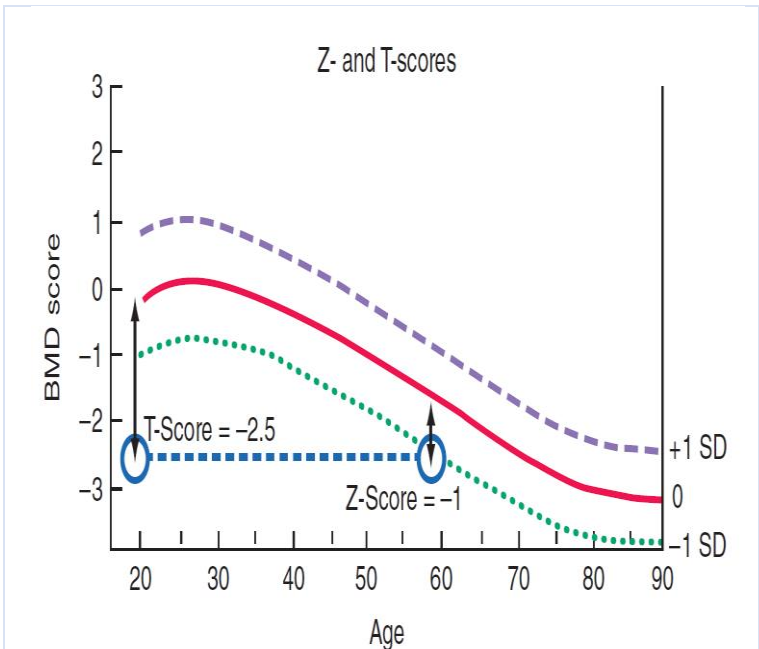
دو کارخانه هست که این دستگاه‌ها را می‌سازند، لذا برون‌ده آن‌ها قاعدتاً باید باهم فرق داشته باشد. به همین دلیل کار استاندارد رایج آن شده است که با استفاده از T-score (نمره T)، نتایج را به نتیجه "طبیعی" ربط بدهند. **T-score یک، مساوی یک انحراف معیار است.** با این T-score، نتایج این فرد را با نتایج یک

T-score	نژاد و جنس	جمعیت بزرگسال جوان هم نژاد و هم جنس مقایسه می‌کنند. به میانگین نمره
Z-score	سن و جنس	

صفر می‌دهند و دامنه آن،  $+2/5$  الی  $-2/5$  است (به معنی  $2/5$  انحراف معیار پائین‌تر و بالاتر از میانگین). با Z-score (این هم بر اساس انحراف معیار) نتایج این فرد را با نتایج جمعیت هم‌سن و هم‌جنس مقایسه می‌کنند.

بنابراین زنی ۶۰ ساله با Z-score -۱ (یک انحراف معیار پائین‌تر از میانگین هم‌سن‌های وی)، داری T-score  $-2/5$  (  $2/5$  انحراف معیار پائین‌تر از میانگین گروه جوان شاهد) است (شکل ۴۱۱-۶). اگر در مهره‌های کمر، گردن ران، یا تمام سر استخوان ران، T-score کمتر از  $-2/5$  باشد، می‌گویند آن استخوان دچار استئوپوروز است. گرچه برون‌ده دستگاه‌های مختلف و مهم‌تر از آن برون‌ده دستگاه سازندگان متفاوت همخوانی خوبی باهم دارند، معه‌ذا استفاده درازمدت از یک دستگاه و کهنه شدن آن، تغییراتی در مقدار BMD به وجود می‌آورد که ممکن است به تغییرات

بیولوژیک ربط داده شود یا به سادگی، ناشی از تفاوت دستگاهها تلقی شود. چنین وضعی مخصوصاً در مورد سر استخوان ران اتفاق می افتد. به همین دلیل توصیه می شود که اندازه گیری های بعدی هم با همان دستگاه و چه بهتر توسط همان تکنسین انجام شود.



شکل ۴۱۱-۶- ارتباط بین Z-scores و T-scores در زنی ۶۰ ساله. BMD, bone mineral density; SD, standard deviation.

همانطور که در بالا ذکر شد، بیش از ۵۰٪ شکستگی‌ها در کسانی رخ می‌دهد که دچار کمبود توده استخوان هستند (یعنی آن‌که T-score شان بین ۱/۰- الی ۲/۵- است)، به همین دلیل معمول آن شده است که علاوه بر BMD، میزان خطر شکستن را هم گزارش می‌کنند. به همین خاطر است که در گزارش تراکم استخوان اغلب رقم مربوط به FRAX را هم اضافه می‌کنند. FRAX

برنامه‌ای است برای بررسی میزان خطر مطلق شکستن استخوان‌ها. در تخمین‌هایی که با FRAX مشخص می‌شود، سن، جنس، قد، وزن، سابقه شکستگی، شکستگی سر ران

FRAX	سن
	جنس
	قد
	وزن
	سابقه شکستگی
	شکستگی سر ران در پدر یا مادر
	مصرف استروئید
	آرتروز روماتوئید، یا سایر علل ثانویه تراکم استخوان گردن ران

در پدر یا مادر، مصرف استروئید، آرتروز روماتوئید، یا سایر علل ثانویه، و تراکم استخوان گردن ران را در محاسبات وارد می‌کنند. سپس این برنامه میزان تخمینی خطر شکستن استخوان اصلی مرتبط با استئوپوروز (در مهره، سر ران، مچ دست، و ابتدای بازو که بالینی عیان باشد) را در یک بازه زمانی ده ساله محاسبه می‌کند. برای اندازه‌گیری تراکم استخوان مهره‌ها و سر ران از CT اسکن هم می‌توان استفاده کرد، ولی دو عیب دارد؛ هم مقدار پرتوی که به بیمار تابانده می‌شود، خیلی بیشتر از DXA است و هم خیلی از آن گران‌تر است. با **توموگرافی کامپیوتری کمی**



محیطی با دقت بالا (HR-pQCT) می توان استخوان ساعد و ساق پا را اندازه گرفت، با آن می توان به نحوی غیرتهاجمی اطلاعاتی در باره ساختمان استخوان به دست آورد. از این وسیله در کارهای پژوهشی استفاده می کنند.

High-resolution peripheral quantitative  
computed tomography (HR-pQCT)

از MRI هم می توان اطلاعاتی در مورد ساختمان ساعد و شاید سر ران به دست آورد، از این هم در اصل در کارهای پژوهشی استفاده می کنند.

با سونوگرافی هم می توان توده استخوان را اندازه گرفت؛ مقدار تضعیف امواج در عبور از استخوان را محاسبه می کنند یا سرعت عبور موج از ورای استخوان را تعیین می کنند. مدعی شدند که با سونوگرافی به جای توده استخوان، کیفیت استخوان مشخص می شود؛ البته این ادعا تائید نشده است. سونوگرافی نسبتاً ارزان تمام می شود، دستگاهش قابل حمل است، لذا به درد اندازه گیری تراکم استخوان در فروشگاهها و نمایشگاهها می خورد.

همه این دستگاهها مورد تائید FDA قرار گرفته اند؛ همه می توانند خطر شکستن استخوان را پیش بینی کنند.

بهترین جا برای اندازه‌گیری تراکم استخوان، در اکثر افراد، سر استخوان ران است. زیرا شکستگی سر استخوان ران، مهم‌ترین عارضه استئوپوروز است و با این اندازه‌گیری، بهتر از اندازه‌گیری هر جای دیگری از بدن می‌توان خطر شکستن خود سرران را پیش‌بینی کرد. هنگام اندازه‌گیری سر ران با DXA، معمولاً همان موقع مهره‌ها را هم اندازه می‌گیرند. در افراد جوانتر یا در زنان در همان زمانی که در حال یائسه شدن هستند، اندازه‌گیری مهره‌ها بهتر از جاهای دیگر، از دست رفتن استخوان را نشان می‌دهد. هرگاه به خاطر بیماری دژنراتیو شدید، اسکولیوز، یا جراحی قبلی ستون مهره‌ها یا جراحی قبلی سر ران، امکان اندازه‌گیری ستون مهره‌ها یا مفصل ران وجود نداشته باشد، اغلب به جای آن‌ها، تراکم میچ دست را اندازه می‌گیرند.

### در چه کسانی توده استخوان را اندازه بگیریم؟

برای استفاده از سنجش تراکم استخوان در کارهای بالینی، چندین دستورالعمل ارائه شده است (جدول ۴-۴۱۱). دستورالعمل‌های **بنیاد ملی استئوپوروز** توصیه می‌کند در زنان یائسه‌ای که علاوه بر سن، جنس، و کمبود استروژن، دارای یک یا چند عامل خطر بروز استئوپوروز هستند، توده استخوان اندازه‌گیری شود. این دستورالعمل بعداً توصیه کرد که در تمام زنان

۶۵ ساله یا بیشتر، اندازه‌گیری توده استخوان را در مد نظر داشته باشید. این توصیه توسط **کمیته کاری خدمات بهداشتی پیشگیرانه آمریکا** هم تائید شد. در مردان در غیاب چند عامل خطر یا بدون سابقه شکستگی مرتبط با استئوپوروز، پیش از ۷۰ سالگی اندازه‌گیری توده استخوان پیشنهاد نمی‌شود.

#### جدول ۴۱۱-۴- موارد مجاز برای سنجش تراکم معدنی استخوان

- زنان ۶۵ ساله یا مسن‌تر، مردان ۷۰ ساله یا مسن‌تر؛ بدون توجه به بود و نبود عامل‌های خطر بالینی
- زنان یائسه جوان‌تر، زنان در حال یائسه شدن، و مردان ۵۰ الی ۶۵ ساله که دارای عامل‌های خطر بالینی شکستن استخوان هستند.
- بزرگ‌سالانی که در ۵۰ سالگی یا پس از آن، دچار شکستگی شده‌اند
- بزرگ‌سالانی که دچار وضعیتی هستند که توده استخوان‌شان را کم می‌کند یا استخوان‌شان از دست می‌رود. مثلاً دچار آرتروز روماتوئید هستند یا داروهای مثل گلوکوکورتیکوئید مصرف می‌کنند به مقدار بیش از ۵ میلی‌گرم در شبانه روز یا معادل آن به مدتی بیش از سه ماه.

برنامه FRAX چند عامل خطر (سن، سابقه شکستگی، سابقه خانوادگی شکستگی سر ران، کمبود وزن، استعمال سیگار، زیاده روی در مصرف الکل، استفاده از استروئید، و آرتروز روماتوئید) را با BMD ادغام می‌کند تا احتمال خطر شکستن استخوان در یک بازه ده ساله را ارزیابی کند. **حسابگر احتمال**

شکستن به عنوان بخشی از برنامه گزارش نویسی، همراه همه دستگاه‌های سنجش تراکم استخوان وجود دارد و در سایت زیر هم در دسترس همه هست (شکل ۴۱۱-۷).

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>

FRAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool - Windows Internet Explorer

http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationId=9

File Edit View Favorites Tools Help

Google frax fracture risk Go 11 blocked Check AutoLink AutoFill Send to frax Settings AOL Search 207 New New DM MapQuest Games Weather Sign In

FRAX - WHO Fracture Ris... myACL - your home page for...

### Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: US(Caucasian) Name / ID: About the risk factors

**Questionnaire:**

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth  
Age: 60 Y: M: D:

2. Sex  Male  Female

3. Weight (kg) 63.5

4. Height (cm) 167.6

5. Previous fracture  No  Yes

6. Parent fractured hip  No  Yes

7. Current smoking  No  Yes

8. Glucocorticoids  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis  No  Yes

10. Secondary osteoporosis  No  Yes

11. Alcohol 3 more units per day  No  Yes

12. Femoral neck BMD  
T-score -2.0

Clear Calculate

**BMI 22.6**  
The ten year probability of fracture (%)  
**with BMD**

Major osteoporotic	13
Hip fracture	1.7

Done Internet 100%

شکل ۴۱۱-۷- ابزار محاسبه FRAX. با پر کردن جاهای خالی در پاسخ به سوالات مطرح شده، از حسابگر می‌توان برای تعیین احتمال ۱۰ ساله شکستگی استفاده کرد. با این حسابگر می‌توان خطر شکستگی را در گروه‌های قومی مختلف حساب کرد.

در ایالات متحده معلوم شده است که اگر بر مبنای محاسبه با FRAX، خطر شکستن استخوانی مهم مرتبط با استئوپوروز در بازه ده ساله،  $\geq 20\%$  درصد و/یا خطر شکستن سر ران در یک بازه

ده ساله،  $\geq 3$  درصد باشد، درمان به هزینه‌اش می‌ارزد. FRAX ابزار کاملی نیست زیرا در آن هیچ نشانی از ارزیابی خطر سقوط وجود ندارد و هنگام منظور کردن BMD، علل ثانویه استئوپوروز حذف می‌شود. یک عیب مهم دیگر هم دارد. اهمیت شکستگی تازه اخیر را نادیده می‌گیرد، در حالی که به سابقه شکستگی کم اهمیت‌تر دور دست قدیمی بهای زیادی می‌دهد، و علاوه بر آن تأکیدی بر اقدام برای تشخیص شکستگی مهره‌ها ندارد، و برای تخمین خطر افزون‌تر شکستن استخوان‌ها در بیماری که چندین استخوانش شکسته است هم توجه‌ای نمی‌کند. با این حال ابزاری مفید برای آموزش به بیماران، مخصوصاً به بیمارانی است که علی‌رغم جوانی و تندرستی بهتر، بیش از اندازه نگران مقدار BMD خود هستند.

### تصویربرداری از مهره‌ها

با دستگاه DXA می‌توان تصویری نیم‌رخ از ستون مهره‌های پشتی و کمری نیز گرفت؛ این کار را **ارزیابی شکستگی مهره‌ها** (Vertebral Fracture Assessment = VFA) می‌نامند. تصویرهایی که به دست می‌آید به خوبی رادیوگرافی ستون مهره‌ها نیست، ولی هم در مردان و هم در زنان، وسیله بیماریابی فوق‌العاده خوبی برای ناهنجاری‌های مهره‌هاست؛ با آن، حتی هنگامی که آن فرد هیچ علامت خاصی ندارد، اطلاعات خوبی از وضع مهره‌ها،

متناسب با سن و BMD فراهم می‌شود، زیرا اکثریت شکستگی - های مهره‌ها مدت‌های طولانی فاقد علامتند. علاوه بر آن از VFA می‌توان برای بررسی علت کوتاه شدن قد یا درد پشت و کمر و یافتن ناهنجاری‌های مهره‌ها استفاده کرد و شکستگی‌های نادیده مانده مهره‌ها را پیدا کرد.

شکستن مهره‌ها اغلب در زمان وقوع بدون علامت است، به همین دلیل به ندرت آن موقع آن را تشخیص می‌دهند. چون شکستگی مهره‌ها چه بدون علامت باشد، چه با علامت، عواقب یکسانی دارد، لازم است بیماران دچار این شکستگی‌ها را پیدا کنیم. شیوع شکستگی مهره‌ها در ایالات متحده آمریکا بر مبنای داده‌های جمعیت مورد بررسی NHANES، در دهه ۱۹۷۰، حدود ۱۰ درصد و در دهه ۱۹۸۰، ۲۰ درصد بود. برای تشخیص از دقیق‌ترین معیارها استفاده شده بود.

#### جدول ۴۱۱-۵- موارد مجاز برای بررسی مهره‌ها

در افراد زیر تصویربرداری از مهره‌ها را در مدنظر داشته باشید: **a:** تمام زنان با سن  $\geq 70$  سال و تمام مردان با سن  $\geq 80$  سال، اگر T-score تراکم استخوان‌شان در ستون مهره‌ها، کامل سران، یا گردن سران از  $1/0$  - کمتر باشد.

زنان دارای سن ۶۵ الی ۶۹ سال و مردان دارای سن ۷۰ الی ۷۹ سال، اگر T-score تراکم استخوان‌شان در ستون مهره‌ها، کامل سر ران، یا گردن سر ران از  $1/5$  - کمتر باشد. زنان یائسه و مردان با سن  $\geq 50$  سال دارای عامل خطر خاص باشند:

- شکستن استخوان با ترومای ضعیف در دوران بزرگسالی (با سن  $\geq 50$  سال)
- کاهش قد ۴ سانتی‌متر یا بیشتر به مرور زمان **b**
- کاهش قد به مقدار ۲ سانتی‌متر یا بیشتر در مدتی که بیمار تحت نظر بوده است. **c**
- درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئید، اخیراً یا در حال مصرف

- a** - اگر تراکم استخوان اندازه‌گیری نشده است، می‌توان تصویربرداری از مهره‌ها را با مطابقت تنها با سن، در نظر داشت.
- b** - قد کنونی در مقایسه با اوج قد در دوران کودکی
- c** - کاهش جمعی قد در معاینه‌های دوره‌ای

بنیاد ملی استئوپوروز و سازمان‌های دیگر توصیه کرده‌اند که اگر در مهره، سر ران، یا گردن ران T-score  $1/5$  -  $\leq$  بود، در زنان از سن ۶۵ سالگی به بالا و در مردان از سن ۷۰ سالگی به

بالا از مهره‌ها تصویربرداری انجام شود. اگر در زنان از ۷۰ سالگی به بعد و در مردان از ۸۰ سالگی به بعد  $T\text{-score} < -1/0$  بود، توصیه می‌شود از ستون مهره‌ها تصویربرداری شود. برای افراد جوان‌تر تصویربرداری برای کسانی توصیه می‌شود که دچار شکستگی مرتبط با استئوپوروز باشند، یا قدشان کوتاه شده باشد، یا تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید قرار داشته باشند ( به جدول ۴۱۱-۵ مراجعه شود).

### بیمار دچار استئوپوروز را چگونه رسیدگی کنیم؟

پیدایش تغییرات زمینه‌ای در استخوانبندی افراد، جریانی تدریجی است که تحت تاثیر عوامل مختلف، در سرتاسر دوران بزرگسالی ادامه دارد. با شناخت این تاثیرات، در چند نقطه امکان می‌یابیم به افراد کمک کنیم، گرچه روشن است که نیاز به تدابیر درمانی جدی، بستگی به ارزیابی دقیق یکایک بیماران دارد.

همه زنان در دهه پنجاه سالگی در گیر گذر از جریان یائسگی هستند و همان زمان فرصت خوبی است تا درباره ازدست رفتن استخوان، نقش کمبود استروژن، و عامل‌های خطر دیگری که شتاب این جریان را زیاد می‌کنند، باب گفتگو را باز کنید. با استفاده از ابزارهایی مثل FRAX ( با یا بدون تراکم استخوان)



خطر شکستن استخوان را ارزیابی کنید و میزان خطر شکستن استخوان در یک بازه ده ساله را تخمین بزنید و در باره گام‌های لازم برای جلوگیری از آن، از جمله در صورت نیاز، تجویز دارو با وی گفتگو کنید. اگر میزان خطر کم بود، روی رژیم غذایی و سبک زندگی تمرکز کنید. اگر علائم یائسگی شدید بود و تجویز استروژن لازم شد، می‌توانید با تاکید یادآوری کنید که این دارو از استخوان‌هایش هم محافظت می‌کند.

در زنان مسن‌تر اگر استخوانی شکست، باید وضع استخوانبندی وی را بررسی کنید و از جمله تراکم استخوان‌هایش را اندازه بگیرید. از این نظر هر شکستگی چه ناشی از تروما باشد یا نباشد، باید مورد بررسی قرار بگیرد. درست است که در استئوپوروز استخوان‌ها با ضربه‌های جزئی می‌شکنند، و البته احتمال شکستن استخوان‌های افراد مبتلا به استئوپوروز با ضربه بزرگ‌تر هم بیشتر است و این افراد را به بهانه این که تروما بزرگ بوده است، نباید از بررسی استئوپوزوز حذف کرد. این موضوع را گرچه امر روشنی است لیکن باید به یکایک بیماران، پزشکان، و پرداخت کنندگان هزینه‌ها با تاکید گوشزد کرد.

بیمارانی که با شکستگی سر ران یا مهره مراجعه می‌کنند، طبق تعریف دچار استئوپوروز هستند، و لازم است، هم خود

شکستگی درمان شود و هم بیماری زمینه‌ای استخوان تحت درمان قرار بگیرد. شکستگی سایر استخوان‌های دراز (مثلاً انتهای رادیوس) باید انگیزه‌ای باشد برای ارزیابی وضع استخوان‌ها؛ بر مبنای نتیجه آن ارزیابی، در مورد درمان تصمیم گرفته می‌شود. در همه افرادی که در اثر سقوط، با شکستگی مراجعه می‌کنند، علاوه بر اقدامات مربوط به سبک زندگی و رژیم غذایی، باید برنامه‌ای تدارک ببینید تا از تکرار سقوط در آینده جلوگیری شود. در این باره باید با همه بیماران گفتگو کرد.

## ارزیابی روتین آزمایشگاهی

برای ارزیابی زنی که با استئوپوروز مراجعه کرده‌است، الگوریتم تائید شده‌ای وجود ندارد. ارزیابی کلی شامل موارد زیر است: CBC، کلسیم سرم و ادرار ۲۴ ساعته، آزمون‌های کار کلیه و کبد. این‌ها آزمون‌های مفیدی هستند که چند علت ثانویه خاص را مشخص می‌کنند؛ همان علت‌هایی که باعث کاهش توده استخوان می‌شوند. این آزمایش‌ها مخصوصاً مناسب حال زنانی است که با شکستگی مراجعه می‌کنند یا Z-score شان به طور غیر منتظره‌ای پائین است.

بالا بودن سطح کلسیم سرم حاکی از هیپرپاراتیروئیدی یا بدخیمی است، و پائین بودن سطح کلسیم سرم هم ممکن است به علت سوء تغذیه یا سوء جذب (مثلاً در اثر بیماری سیلیاک) باشد. در بیماری که هیپرکلسمی دارد، با اندازه‌گیری سطح PTH سرم، می‌توان هیپرپاراتیروئیدی (با PTH↑) را از هیپرکلسمی مربوط به بدخیمی (با PTH↓) تمیز داد، و با بالا بودن سطح PTHrP، تأیید می‌شود که سرطانی وجود دارد که این ماده را ترشح کرده، سطح کلسیم را بالا برده است (فصل ۴۱۰).

پائین بودن مقدار کلسیم ادرار (کمتر از ۵۰ میلی گرم در شبانه روز) حاکی از سوء تغذیه یا سوء جذب است. بالا بودن مقدار کلسیم ادرار (بیش از ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت) در زمانی که بیمار به مقدار عادی کلسیم می‌خورد (لااقل از یک هفته پیش از جمع‌آوری ادرار، خوردن مکمل کلسیم را کنار گذاشته است) نشانه‌ایست از هیپرکلسیوری. هیپرکلسیوری اصولاً در سه موقعیت زیر روی می‌دهد:

(۱) - دفع کلسیم از کلیه، که در مردان مبتلا به استئوپوروز

شایع‌تر است

(۲) - هیپرکلسیوری جذبی که ممکن است ایدیوپاتیک باشد یا با زیادی  $1,25(OH)_2D$  مرتبط با بیماری‌های گرانولوماتوز همراه شود.

(۳۹) - سرطان‌های خون یا بیماری‌هایی که در آن‌ها تبدلات استخوانی افزایش می‌یابد، نظیر بیماری پاز، هیپرپاراتیروئیدی و هیپرتیروئیدی.

هیپرکلسیوری کلیوی را با دیورتیک‌های تیازیدی درمان می‌کنند. این داروها کلسیم ادرار را و تعادل کلسیم را بهتر می‌کنند. در این زمینه تیازیدها به تنهایی باعث افزایش توده استخوان می‌شوند، و احیاناً خطر شکستن استخوان را کم می‌کنند. ممکن است خطر بروز سنگ کلیه را هم کاهش دهند.

در افرادی که دچار شکستگی‌های مرتبط با استئوپوروز هستند، یا تراکم استخوان‌شان در حد استئوپوروز است، باید سطح  $25(OH)D$  را اندازه گرفت، زیرا مقدار ویتامین D مورد نیاز برای رساندن سطح آن به هدف بیش از  $30 \text{ ng/mL}$  در افراد مختلف بسیار متغیر است.

با اندازه‌گیری سطح TSH سرم باید بیمار را از نظر پرکاری تیروئید بررسی کرد. اگر از نظر بالینی به سندروم کوشینگ

شک دارید، کورتیزول آزاد ادرارش را اندازه بگیرید یا پس از خوردن دگزامتازون در شب، صبح ناشتای روز بعد اندازه سطح کورتیزول سرمش را تعیین کنید.

اگر به بیماری روده، سوء جذب، یا سوء تغذیه مشکوک هستید، آلومین و کلسترول سرم را اندازه بگیرید و CBC در خواست کنید. سوء جذب خاموش بدون علامت، ممکن است به صورت آنمی (ماکروسیتی مربوط به کمبود ویتامین B12 یا کمبود فولات، میکروسیتی مربوط به کمبود آهن)، یا کمبود کلسترول سرم، یا کمبود کلسیم ادرار خود را نشان بدهد. هرگاه با هر کدام از این آزمایش‌ها یا بررسی‌های دیگر، سرنخی از سوء جذب به دست آمد، بررسی بیشتر بیمار ضروری است. بیماری سلیاک بدون علامت با سوء جذب انتخابی این یا آن ماده، بیش از پیش تشخیص داده می‌شود؛ با آزمون آنتی‌بادی‌های IgA ضد ترانس‌گلوتامیناز می‌توان آن را تشخیص داد، و برای تأیید تشخیص ممکن است بیوپسی با کمک اندوسکوپی لازم شود. یک دوره رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن ممکن است این تشخیص را تأیید کند (فصل ۳۲۵).

اگر استئوپوروز با علائمی از بشورات، آلرژی‌های متعدد، اسهال، یا گُرگرفتگی همراه باشد، باید به فکر ماستوسیتوز باشید

و با اندازه‌گیری هیستامین در ادرار ۲۴ ساعته یا تریپتاز سرم آن را رد کنید.

میلوم متعدد ممکن است خود را به صورت استئوپوروز منتشر نشان بدهد، گرچه شایع‌تر آن است که بیمار با درد استخوان‌ها و ضایعاتی مشخص شبیه "سوراخ منگه" در رادیوگرافی استخوان‌ها مراجعه کند. برای رد کردن این تشخیص، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و/یا ادرار و جستجوی زنجیره سبک آزاد در ادرار لازم است. آن چه که شایع‌تر پیدا می‌کنیم گاموپاتی تک کلونی با اهمیت نامشخص (MGUS) است و در این صورت باید بیمار را تحت نظر گرفت، مبادا میلوم متعدد نهفته‌ای در کار باشد. خود MGUS هم با خطر زیاد بروز استئوپوروز همراه است. در مواردی که نتیجه الکتروفورز بینابینی است، ممکن است برای رد کردن میلوم متعدد، برداشتن بیوپسی از مغز استخوان لازم شود. همین بیوپسی برای رد کردن ماستوسیتوز، لوسمی، و سایر بیماری‌های ارتشاحی مغز استخوان، نظیر بیماری گوشه هم قابل استفاده است.

یک علت مهم شکستن استخوان‌ها در افراد مسن، دیابت، هم نوع ۱، هم نوع ۲ است. به نظر می‌رسد دیابتی‌ها، با تراکم استخوان یکسان، بیش از افراد غیردیابتی در معرض شکستگی‌ها

هستند. دلایل آن عبارتست از آسیب عضله و عصب که احتمال سقوط را زیاد می‌کند. احتمال دارد به عنوان بخشی از عواقب خود دیابت، استخوان‌ها هم آسیب دیده و شکننده شده باشند.

## بیوپسی استخوان

با نشانه‌گذاری استخوان با تتراسیکلین، می‌توان سرعت بازسازی را تعیین کرد و چند بیماری متابولیک دیگر استخوان را مورد بررسی قرار داد. اکنون کمتر دست به بیوپسی استخوان می‌زنند، زیرا اندازه‌گیری تراکم استخوان به همراه ارزیابی هورمونی و اندازه‌گیری مارکرهای بیوشیمیایی بازسازی استخوان، در بسیاری از موارد، جای آن را گرفته است. ولی هنوز در چند مورد، بیوپسی از استخوان ابزار بسیار پراهمیتی هست: برای تشخیص بیماری مواد معدنی استخوان مرتبط با بیماری مزمن کلیه، برای ارزیابی مکانیسم اثر داروهای استئوپوروز، و در پژوهش‌های بالینی.

## مارکرهای بیوشیمیایی

با چند آزمایش بیوشیمیایی موجود، شاخص‌هایی از میزان کلی بازسازی استخوان به دست می‌آوریم (جدول ۴۱۱-۶).  
مارکرهای بیوشیمیایی مشخصاً در اصل مربوط به **استخوان سازی**

و استخوان خواری است. این آزمون‌ها وضع کلی بازسازی استخوان را در یک لحظه خاص نشان می‌دهند. کاربرد بالینی این آزمون‌ها با محدودیت‌هایی روبرو است، زیرا از یک طرف تنوع بیولوژیک سطح آن‌ها زیاد است (بخشی از این تنوع مربوط به ریتم شبانه‌روزی است) و از طرف دیگر خطاهایی است که در هنگام آزمایش روی می‌دهد؛ البته این خطاها روزبه‌روز کمتر می‌شود.

جدول ۴۱۱-۶- مارکرهای بیوشیمیایی متابولیسم استخوان،

قابل استفاده در کارهای بالینی

#### استخوان سازی

Serum bone-specific alkaline phosphatase

Serum osteocalcin

Serum propeptide of type I procollagen

#### استخوان خواری

Urine and serum cross-linked N-telopeptide

Urine and serum cross-linked C-telopeptide

در بهترین وضعیت، مارکرهای بازسازی استخوان قادر نیستند به قدر کافی میزان ازدست رفتن استخوان را پیش‌بینی کنند تا بتوان بر اساس آن دقیقاً تعیین کرد تغییرات بالقوه تراکم استخوان در آینده چگونه خواهد بود. با این حال اطلاعاتی کمکی



در اختیار ما می گذارند تا هم بیمار خوب بررسی، و هم پاسخ به درمان خوب ارزیابی شود.

مارکرهای استخوان‌خواری ممکن است کمک کند تا مستقل از تراکم استخوان، خطر شکستن استخوان مخصوصا در سالخورده‌ها پیش‌بینی شود. در زنان با سن  $\geq 65$  سال، زمانی که نتیجه سنجش تراکم استخوان بیشتر از حد معمول مناسب درمان است، از روی زیادی مارکرهای بیوشیمیائی استخوان‌خواری می‌توان بر پاسخ به درمان نظارت کرد.

با شروع درمان ضد استخوان‌خواری، بازسازی استخوان به سرعت کاهش می‌یابد و در این جریان، استخوان‌خواری زودتر از استخوان‌سازی شروع به کاهش می‌کند. مهار استخوان‌خواری در عرض حدود سه ماه به حداکثر خود می‌رسد. بنابراین اندازه‌گیری مارکرهای استخوان‌خواری پیش از شروع درمان و ۲ الی ۶ ماه پس از شروع درمان، زودتر از سنجش تراکم استخوان، تخمین خوبی از پاسخ بیمار به دست می‌دهد. بهترین مارکر اندازه‌گیری C-terminal telopeptide سرم در نمونه خون ناشتا است. پس از درمان با بی‌فسفونات‌ها، Denosumab، یا استروژن می‌توان کاهش مارکرهای استخوان‌خواری را مشاهده کرد. این اثر

در پی درمان با داروهای ضعیف‌تر، نظیر رالوکسیفن یا کلسیتونین، وضوح کمتری دارد.

مارکرهای تبدلات استخوان هم، در نظارت بر تاثیر Teriparatide (1-34hPTH) سودمندند؛ این داروها به سرعت استخوان‌سازی را افزایش می‌دهند و دیرتر استخوان‌خواری راه هم زیاد می‌کنند. در بین مارکرهای استخوان‌سازی، P1NP حساس‌تر از همه است و استئوکلسین هم مارکر خیلی خوبی از استخوان‌سازی است. اخیراً پیشنهاد کرده‌اند به **داروها مرخصی** بدهند. در این مورد هم می‌توان از مارکرهای بیوشیمیائی استفاده کرد تا تاثیر قطع مصرف داروهائی مثل بی‌فسفونات‌ها مورد بررسی قرار بگیرد (در این باره به پائین‌تر مراجعه شود).

## درمان استئوپوروز

### شکستگی‌ها را چگونه درمان کنیم؟

درمان بیماری که دچار استئوپوروز است، شامل دو بخش است: چاره شکستگی حاد، و درمان بیماری زمینه‌ای. در مورد شکستگی سر ران، اگر بخواهیم بیمار بعداً به زندگی عادی خود برگردد و فعالیت‌های روزمره خود را انجام بدهد، تقریباً در همه موارد باید تحت عمل ترمیمی جراحی قرار

بگیرد. بر مبنای محل و شدت شکستگی، وضع مفصل کنار آن، وضع عمومی بیمار، نوع جراحی فرق می‌کند؛ از جا انداختن باز و فیکس کردن داخلی با میله و پلاک، تا همی آرتروپلاستی، تا آرتروپلاستی کامل. پس از این جراحی باید با بازتوانی فشرده تلاش کرد بیمار به سطح فعالیت پیش از شکستگی برگردد. شکستگی استخوان‌های دراز، نیاز به فیکس کردن خارجی و داخلی دارند. شکستگی‌های دیگر (مثل شکستگی مهره، دنده، یا لگن) را اغلب می‌توان با اقدامات حفاظتی و حمایتی درمان کرد و اقدام اورتوپدیک خاصی لازم نیست.

تنها حدود ۲۵ الی ۳۰ درصد شکستگی فشرده‌گی مهره‌ها با درد ناگهانی پشت، خود را نشان می‌دهند. برای شکستگی‌های دردناک حاد، تجویز داروهای ضد درد از جمله داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی و/یا استامینوفن، و گاهی داروهای مشتقات تریاک لازم می‌شود. چند کارآزمایی بالینی اتفاقی شده کوچک حاکی از آن است که کلسیتونین ممکن است درد مربوط به شکستگی فشرده‌گی حاد مهره‌ها را کاهش دهد. یک تکنیک که شامل تزریق مواد مصنوعی از راه پوست به درون مهره شکسته است، در تعدادی از بیماران ممکن است درد را خیلی خوب کاهش دهد. نام آن ماده سیمان مانند Polymethylmethacrylate

است و آن تکنیک را Vertebroplasty یا Kyphoplasty می‌نامند. لیکن از روی نتایج چند کارآزمایی بالینی، در مورد تاثیر درازمدت این اقدام‌ها تردیدهای پیدا شده است. این اقدام‌ها خالی از خطر هم نیستند. آن ماده سیمانی ممکن است به بیرون مهره نشد کند و به اعصاب آسیب وارد کند و به خاطر سخت و انعطاف ناپذیر شدن مهره درمان شده، باعث شکستن مهره‌های مجاور شود

برای تسکین درد استراحت کوتاه مدت در بستر ممکن است کمک کند، ولی کلاً توصیه می‌شود بیمار هر چه زودتر راه بیفتد تا وضع استخوان‌ها بدتر نشود، زیرا بی‌حرکتی، سرعت ازدست رفتن استخوان را پُرشتاب‌تر می‌کند. گاهی بستن کمرست الاستیک نرم کمک می‌کند تا بیمار زودتر به انجام فعالیت‌هایش برگردد. در شکستگی فشردگی‌های حاد استخوان، اغلب عضلات هم اسپاسم پیدا می‌کنند و با تجویز شل‌کننده‌های عضلات و گرم نگه‌داشتن محل، می‌توان آن را درمان کرد. معمولاً در عرض ۶ الی ۱۰ هفته دردهای حاد برطرف می‌شوند. اگر درد شدید، مدت طولانی تری ادامه یافت، به احتمال می‌لوم متعدد یا بیماری‌های زمینه‌ای دیگر فکر کنید.

مهره که بشکند، قد بیمار کم می‌شود، زیرا مهره شکسته فشرده و کوتاه می‌شود. این شکستگی‌ها مخصوصاً اگر فشردگی

از نوع مثلثی باشد باعث کیفوز و خمیدگی پشت می‌شوند. همین نوع شکستگی ممکن است فقط ارتفاع ستون مهره‌های پشتی را کم کند. درد مزمن پس از شکستگی مهره‌ها احتمالا منشاء استخوانی ندارد، بلکه مربوط به فشار غیر معمولی است که بر عضلات، لیگامان‌ها و تاندون‌ها وارد می‌آید و به خاطر پیدایش تغییرات در شکل قفسه سینه و/یا شکم به‌طور ثانویه مفاصل بین زوائد مهره‌ها دچار آرتрит می‌شوند و همین منشاء دیگری برای دردهای مزمن پس از شکستگی مهره‌ها است. یکی دیگر از منشاء-های درد، تماس ممتد دنده آخر با تیغه لگن است که مخصوصا در کسانی دیده می‌شود که چند مهره‌شان دچار شکستگی فشرده‌گی شده‌است. درمان دردهای مزمن کار دشواری است. نیاز به تجویز داروهای ضد درد دارد، گاهی تنها مشتقات تریاک دردشان را تسکین می‌دهد و البته خطر اعتیاد همیشه وجود دارد. اغلب استراحت مکرر و متناوب به صورت خوابیده به پشت یا نیمه نشسته لازم است تا بافت‌های نرم که تحت فشار هستند شل شوند و آرامش بگیرند. ورزش‌های تقویت عضلات پشت و شکم ممکن است سودمند باشد. گرمادرمانی کمک می‌کند تا عضلات شل شوند و بخش عضلانی ناراحتی بیمار از بین برود. وسایل فیزیکی گوناگون نظیر اولتراسوند و تحریک عصب از راه پوست در برخی از بیماران درد را تسکین می‌دهد. در ناحیه

گردن هم بیمار درد حس می‌کند، علت آن ناشی از شکستگی فشرده‌گی مهره‌های گردن نیست (مهره‌های گردن تقریباً هیچ‌وقت در اثر استئوپوروز نمی‌شکنند)، بلکه ناشی از فشار مستمری است که بیمار به گردن خد وارد می‌کند تا با زحمت با آن پشت خمیده، سر خود را بالا نگه‌دارد.

شکستن چند مهره اغلب با علائم روانی هم همراه است، این موضوعی است که کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد. تغییر در قامت بدن و درد پشت، بر روان بیمار تاثیر بدی دارد، تصور از خویشتن را در آنان خراب می‌کند و موجب افسردگی ثانویه می‌شود. در اثر خمیدگی پشت و منتقل شدن مرکز ثقل بدن به جلو، تعادل بیمار به هم می‌خورد و وی همیشه در این واهمه است که مبادا درمحل کار و زندگی سقوط کند، و به همین دلیل کمتر از خانه بیرون می‌رود و به تدریج منزوی می‌شود. حمایت خانواده و/یا روان‌درمانی این علائم را تخفیف می‌دهد. اگر نشانه‌های افسردگی وجود داشت، درمان دارویی آن هم لازم می‌شود.

در چند مطالعه معلوم شد افرادی که پس از ۵۰ سالگی با شکستگی مراجعه می‌کنند (با آن که معمول است که شکستگی‌ها را مرتبط با استئوپوروز بدانند) از نظر استئوپوروز عمدتاً نه

بیماریابی شده بودند، نه تحت درمان قرار گرفته بودند. طبق برآوردها کمتر از ۲۵ درصد بیماران استخوان شکسته، تحت مراقبت‌های پی‌گیرانه هستند. در چند مطالعه اخیر معلوم شد که برنامه‌ای نسبتاً سادی و ارزان، با موفقیت خطر شکستگی‌های بعدی را کاهش داده است. در نظام Kaiser تخمین زدند که با ارائه خدمات ارتباطی برای شکستگی‌ها، میزان وقوع شکستگی سر ران را ۲۰ درصد کم کرد. همین رویه در نظام سلامت غیر امریکائی هم موفقیت آمیز بوده است. در این برنامه یکی از پرسنل پزشکی (که معمولاً یا پرستار است یا دستیار پزشک) موظف می‌شود به بیماران آموزش بدهد، ارزیابی‌ها و درمان‌های استئوپوروز را هماهنگ کند. او این کار از همان زمان خروج بیمار از بخش اورژانس شروع می‌کند، در مدت بستری در بخش مراقبت‌های حاد، در زمان بازتوانی در بیمارستان، و/یا در هنگام انجام مراقبت‌های اورتوپدی و مراقبت‌های سرپائی با بیمار در تماس است. اگر تجربه Kaiser را بتوان در جاهای دیگر هم تکرار کرد، نه تنها دلارهای قابل ملاحظه‌ای از هزینه‌های نظام سلامت صرفه جوئی می‌شود، بلکه از میزان بروز شکستگی‌های سر ران کاسته

می‌شود و رنجوری افراد سالخورده کاهش می‌یابد و مرگ و میر آنان را هم کم می‌کند.

## درمان بیماری زمینه‌ای

### کم کردن عامل‌های خطر

اول عامل‌های خطر از دست رفتن استخوان و سقوط را در بیمار پیدا کنید، بعد خوب به وی آموزش بدهید که تاثیر عامل‌های خطر قابل تغییر را کاهش دهد. به داروهای فعلی بیمار خوب توجه کنید. آیا مصرف همه آن‌ها ضروری است؟ اگر بیمار ناگزیر به مصرف آن‌ها هست، باید تا حد امکان دوز را کم کرد. در مورد گلوکوکورتیکوئیدها دقت بیشتری لازم است. آیا واقعا مصرف آن الزامی است؟ دوز آن هم باید در کمترین حد ممکن باشد. بیمارانی که تحت درمان جایگزینی با هورمون تیروئید هستند، باید سطح TSH اندازه‌گیری شود تا مطمئن شوید که دوز اضافی نمی‌خورند، زیرا تیروتوکسیکوز دارویی با زیادی از دست رفتن استخوان همراه است. بیمارانی که سیگار می‌کشند باید در ترک سیگار به آنان کمک کرد.

عامل‌های خطر سقوط را هم باید کم کرد. از جمله بیماران الکلی را باید درمان کرد. داروهای فعلی بیمار را بازبینی نمود و



داروهائی که باعث هیپوتانسیون اورتواستاتیک و/یا خواب آلودگی می‌شوند، از جمله خواب‌آورها و ضد اضطرابی‌ها را مورد توجه قرارداد.

اگر بیمار شب ادراری دارد، باید دفعات آن را به هرنحو ممکن کم کرد. مثلاً دوز دیورتیک یا زمان مصرف آن را تغییر داد. زیرا برخاستن در میانه خواب، یکی از عوامل شایع زمینه‌ساز سقوط است. به بیمار سفارش کنید که محیط زندگی خود را بی-خطر کند. سیم‌های برق سرگردان، بندهای پرده‌ها، فرش‌های لغزان، و میزهای متحرک را از سر راه بردارند. از راه رفتن بدون کفش مناسب روی سطوح صاف پرهیز کنید، مواظب فرش‌ها مخصوصاً فرش‌های روی پله‌ها باشید، در مسیر تا حمام و در بیرون خانه نور کافی تامین کنید. این‌ها اقدامات پیشگیرانه پُراهمیتی هستند. توصیه می‌شود عیب بینائی، مخصوصاً اختلال در دید عمق میدان را درمان کنید، زیرا همین عارضه مخصوصاً میزان خطر سقوط را زیاد می‌کند. افراد سالخورده مبتلاء به بیماری‌های عصبی (نظیر سکته مغزی، بیماری پارکینسون، بیماری آلزهایمر) مخصوصاً پیش از اندازه سقوط می‌کنند و نیازمند توجه ویژه و مراقبت‌های بیشتر هستند. به بیمارانی که خطر سقوط در آنان زیاد

است، مخصوصا اگر تنها زندگی می‌کنند، باید دستگاه هشدار پزشکی تجویز کرد.

## توصیه‌های تغذیه‌ای

### کلسیم

انبوهی از داده‌ها نشان می‌دهد که کمبود مصرف کلسیم منجر به ازدست رفتن استخوان می‌شود. بنابراین مصرف کلسیم به مقدار کافی تبدلات استخوانی را سرکوب می‌کند. توصیه‌های Institute of Medicine در جدول ۷-۴۱۱ ذکر شده است. در اسناد NHANES دائم ذکر می‌شود که میانگین مصرف کلسیم مردم، بسیار کمتر از آن توصیه‌ها است.

جدول ۷-۴۱۱- مصرف کلسیم به مقدار کافی	
مصرف شبانه روزی کلسیم مقدار تخمینی کافی، mg/d	گروه سنی
۵۰۰	کودکان خردسال ۱-۳ ساله
۸۰۰	کودکان بزرگ‌تر ۴-۸ ساله
۱۳۰۰	نوجوانان و جوانان ۹-۱۸ ساله
۱۰۰۰	مردان و زنان ۱۹-۵۰ ساله
۱۲۰۰	مردان و زنان ۵۱ ساله و مسن‌تر

بهترین منبع کلسیم، کلسیم موجود در غذاها است. لیکن بسیاری از مردم نیاز دارند مکمل کلسیم بخورند تا مقدار مصرف کلسیم خود را به حدود ۱۰۰۰ میلی‌گرم در شبانه روز برسانند.

بهترین منبع کلسیم عبارتند از لبنیات ( شیر، ماست، و پنیر)، شیرهای غیر لبنیاتی (بادام، برنج، سویا)، و غذاهای غنی شده (مثل غلات، آب میوه، شیرینی، بیسکویت، و نانک و نظایر آن). هر وعده بعضی از این غذاهای غنی شده به اندازه شیر، کلسیم دارند. سبزیجات و میوه‌های مختلف هم به اندازه قابل قبولی پُرکلسیم هستند، گرچه ممکن است همه کلسیم موجود در آن‌ها قابل جذب نباشد. در بین آن‌ها می‌توان از نوعی کاهو (Kale)، کلم بروکلی، و انجبر خشک نام برد.



در دو سایت [NOF.org](http://NOF.org) و [NYSOPEP.org](http://NYSOPEP.org) می‌توان **حسابگر مصرف کلسیم** را پیدا کرد. با کمک آن می‌توانید حدود کلی کلسیم مورد نیاز خود را محاسبه کنید. اگر لازم شد از مکمل کلسیم استفاده شود، مقدار آن باید کافی باشد و در شبانه روز نیاز حدود ۱۰۰۰ میلی‌گرمی را تامین کند. هر دوز کلسیم نباید از ۶۰۰ میلی‌گرم تجاوز کند، زیرا هر چقدر دوز آن زیادتر باشد، آن بخشی که جذب می‌شود، کاهش می‌یابد. مکمل کلسیم را باید با کلسیم عنصری موجود در آن فراورده، محاسبه کرد، نه بر مبنای

وزن نمک کلسیم موجود در آن (جدول ۴۱۱-۸). بهترین زمان برای خوردن مکمل‌های حاوی کربنات کلسیم، خوردن آن همراه غذا است، زیرا برای جذب باید در معده اسید وجود داشته باشد؛ در محیط اسیدی به صورت قابل جذب در می‌آید. مکمل‌های حاوی سیترات کلسیم را می‌توان هر وقت خورد. برای آن که بفهمید مکمل کلسیم شما قابل جذب هست، آن را در سرکه خالص قرار بدهید. یاید در عرض ۳۰ دقیقه حل شود.

حدول ۴۱۱-۸- مقدار کلسیم عنصری فراورده‌های کلسیم خوراکی مختلف	
مقدار کلسیم عنصری	فراورده کلسیم
۶۰ mg در ۳۰۰ mg	سیترات کلسیم
۸۰ mg در ۶۰۰ mg	لاکتات کلسیم
۴۰ mg در ۵۰۰ mg	گلوکونات کلسیم
۴۰۰ mg در ۱۰۰۰ mg	کربنات کلسیم
۲۵۰ mg در هر قرص	کربنات کلسیم + ۵ میکروگرم ویتامین D <sub>2</sub> (OsCal 250)
۵۰۰ mg در هر قرص	کربنات کلسیم (Tums 500)

در چندین کارآزمایی بالینی شاهددار ثابت شد مصرف کلسیم (در اکثر موارد توام با ویتامین D) شکستگی‌های بالینی، از جمله خطر شکستگی‌های سر ران را (تا حدود ۲۰ الی ۳۰

درصد) کم می‌کند؛ این تاثیر خوب مخصوصاً در افراد سال‌خورده که با احتمال بیشتری کمبودهای غذایی دارند، عیان‌تر بود. تمام مطالعات دارویی اخیر در حالی انجام شده‌اند که افراد، مکمل کلسیم (با یا بدون ویتامین D) هم می‌خوردند. بنابراین تجویز کلسیم و ویتامین D کافی به همه افراد مبتلاء به استئوپوروز به صورت کاری استاندارد در آمده است، چه آن‌ها داروهایی برای درمان پوکی استخوان بخورند یا نخورند. در یک مرور سیستماتیک تأیید شد که اگر مقدار کلسیم مصرفی کافی باشد، داروهای ضد استخوان‌خواری تاثیر بهتری بر تراکم مواد معدنی استخوان دارند.

عوارض ناخواسته مکمل‌های کلسیم، جزئی‌اند (اکثر کربنات کلسیم است که باعث آروغ و یبوست می‌شود). لیکن در افرادی که سابقه سنگ کلیه دارند، پیش از تجویز این مکمل‌ها باید کلسیم ادرار ۲۴ ساعته را اندازه بگیرد تا با خوردن کلسیم اضافه، هیپرکلسیوری شان بدتر نشود. یک تجزیه و تحلیل داده‌های منتشر شده قبلی، حاکی از آن بود که خوردن دوز زیاد مکمل‌های کلسیم، با افزایش خطر بروز سنگ ادراری، کلسیفیکاسیون در شریان‌ها، و بالقوه با افزایش خطر بیماری قلبی و سکتة مغزی همراه بوده است. این داستانی است در مورد داده‌های موجود، که

دهان به دهان می چرخد؛ یافته‌ها هم تائید می‌شود و هم رد. چون خوردن کلسیم زیاد، خطر بروز سنگ کلیه را زیاد می‌کند، توصیه خوردن کلسیم به مقدار ۱۰۰۰ الی ۱۵۰۰ میلی گرم در شبانه روز، توصیه‌ای قابل قبول است.

## ویتامین D

غذاها به ندرت آن‌قدر ویتامین D در خود دارند که قادر باشند دائم سطح سرمی  $25[\text{OH}]\text{D}$  را در مقدار هدف بیش از ۳۰ ng/mL تامین کنند. ویتامین D تحت تاثیر گرما و پرتو فرابنفش در زیر پوست از تبدیل پیشتازی به آن، ساخته می‌شود (فصل ۴۰۹). استفاده از کرم‌های ضد آفتاب جلوی تولید آن را می‌گیرد و اگر در معرض آفتاب هم نباشید، قادر به ساختن ویتامین کافی نیستید. بخش مهمی از مردم نه به قدر کافی ویتامین D از غذا دریافت می‌کنند، نه از پوست - آفتاب. مکمل ویتامین D که سطح خونی آن را به حد مطلوب برساند، هم ایمن است هم ارزان، آکادمی ملی طب (که قبلاً موسسه طب = IOM نامیده می‌شد) در باره مقدار مصرف روزانه، موارد زیر را پیشنهاد می‌کند: ۲۰۰ واحد برای افراد با سن کمتر از ۵۰ سال، ۴۰۰ واحد برای افراد با سن ۵۰ الی ۷۰ سال، ۶۰۰ واحد برای افراد مسن‌تر از ۷۰ سال. (این ارقام به این منظور انتخاب شده است که سطح سرمی  $25[\text{OH}]\text{D}$

را به ۲۰ ng/mL برساند؛ این سطح کمتر از سطحی است که اکثر دستورالعمل‌های دیگر پیشنهاد کرده‌اند).

قرص‌های مولتی‌ویتامین معمولاً حاوی ۴۰۰ واحد ویتامین D هستند، بسیاری از مکمل‌های کلسیم هم مقداری ویتامین D دارند. طبق بعضی از داده‌ها، سال‌خورده‌ها و افراد دچار ناخوشی‌های مزمن ممکن است به دوزهای بالاتر ویتامین D، مثلاً ۱۰۰۰ واحد یا بیشتر نیاز داشته باشند. در آن‌هایی که استئوپوروز دارند یا در معرض ابتلاء به استئوپوروز هستند، دوزهای ۱۰۰۰ الی ۲۰۰۰ واحد در شبانه روز معمولاً می‌تواند سطح 25(OH)D سرم را بالاتر از ۳۰ ng/mL نگه دارد. به نظر نمی‌رسد تامین ویتامین D کافی به تنهایی بتواند خطر شکستن استخوان را کم کند، ولی تجویز توأم آن با مقدار کافی کلسیم، خطر شکستگی‌ها را کاهش می‌دهد.

به نظر می‌رسد کمبود سطح ویتامین D با سیر و خیم‌تر COVID-19 همراه است. هنوز معلوم نیست این رابطه، رابطه‌ای علت و معلولی است، یا رویدادی است اتفاقی. به هر حال مطمئناً تاکید می‌کند که باید سطح ویتامین D خون را به حد طبیعی رسانید.

## سایر مواد مغذی

مواد مغذی دیگر نظیر نمک، پروتئین حیوانی زیاد، کافئین ممکن است بر دفع یا جذب کلسیم تاثیراتی داشته باشند.

برای کربوکسیلاسیون مطلوب استئوکلین، وجود مقدار کافی ویتامین K لازم است. در موقعیتهائی که در اثر اختلال تغذیه‌ای، ویتامین K کافی به بدن نمی‌رسد یا به دلایلی متابولیسم ویتامین K مختل می‌شود (مثلا در کسانی که مدتی طولانی تحت درمان با وارفارین بوده‌اند)، توده استخوان کاهش می‌یابد.

نتیجه تحقیقات در مورد تاثیر نوشابه‌های گازدار حاوی کولا، ضد و نقیض است و حاکی از آن است که احتمالا با کاهش توده استخوان رابطه‌ای دارد، ولی به نظر می‌رسد مستقل از تاثیر کافئین باشد.

منیزیم به مقدار فراوان در غذاها وجود دارد و کمبود منیزیم بسیار نادر است و تنها افرادی که بیماری مزمن وخیم دارند، ممکن است دچار آن باشند. به بیمارانی که دچار بیماری التهابی روده، بیماری سلیاک، تحت شیمی درمانی، اسهال شدید، سوء تغذیه، یا الکلیسم هستند، جادارد مکمل منیزیم داده شود.



استروژن‌های گیاهی (فیتواستروژن‌های) موجود در غذاها تا اندازه‌ای اثر استروژنی دارند، ولی تاثیرشان آن‌چنان قوتی ندارد که در درمان استئوپوروز بخواهند به جای داروهای اختصاصی از آن‌ها استفاده کنند. استروژن‌های گیاهی اصولاً در فراورده‌های سویا یا حبوباتی مثل نخود و عدس وجود دارد.

بیمارانی که دچار شکستگی سر ران هستند، اغلب افرادی هستند نحیف و دچار سوء تغذیه. نتایج چند تحقیق حاکی از آن است که اگر به این بیماران کالری و پروتئینی تکمیلی برسانید، نتیجه بهتر می‌شود.

خوردن پروتئین زیاد ممکن است دفع کلسیم از ادرار را زیاد کند و چنین وضعی را می‌توان با خوردن کلسیم کافی اصلاح کرد. استرنسیوم به عنوان یکی از مواد معدنی غذا نیز مقصر شناخته شده است و در بعضی از کشورها برای درمان استئوپوروز، تجویز strontium ranelate مجوز گرفته است. هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان بدهد استرنسیوم با آن دوزی که در مکمل‌ها وجود دارد، بتواند خطر شکستن استخوان‌ها را کم کند. لیکن از راه جایگزین شدن اتم‌های بزرگ استرنسیوم به جای اتم‌های کلسیم،

این مکمل‌ها می‌توانند تراکم استخوان را زیاد کنند، ولی معلوم نیست این تغییر تا چه اندازه با اهمیت است.

## فعالیت بدنی / ورزش

اوج توده استخوان را ژن آدم‌ها تعیین می‌کند و جوانان اگر ورزش بکنند می‌تواند توده استخوان خود را به آن قله برسانند. متاآنالیز نتایج تحقیقاتی که روی زنان یائسه انجام شده است نشان می‌دهد که ورزش‌های تحمل‌کننده وزن، مانع ازدست رفتن استخوان می‌شود، ولی به نظر نمی‌رسد که توده استخوان را چندان افزایش بدهد. اگر فرد دست از فعالیت/ورزش بکشد، این تاثیر مفید از بین می‌رود. اکثر این مطالعات کوتاه مدت هستند و اگر فعالیت بدنی/ورزش مدت طولانی‌تری ادامه یابد احتمال دارد تاثیر بر توده استخوان قابل ملاحظه تر باشد. ورزش تاثیر خوبی هم بر کار عصب-عضله دارد، هماهنگی، تعادل و قدرت بدن را بهتر می‌کند،

برنامه پیاده‌روی شروع خوبی برای ورزش است. فعالیت‌های دیگر، بسته به علاقه و شرایط و امکانات فرد، شامل رقصیدن، بازی با راکت، اسکی در سطوح کم شیب، و استفاده از وسایل باشگاهی هم توصیه می‌شود. حتی زنانی که قادر به راه رفتن نیستند، از شنا یا ورزش‌های آبی سود می‌برند. البته این گونه ورزش‌ها فایده چندان برای استخوان ندارند. تاثیرشان روی

اسختوان جزئی است، ولی تاثیر خوبی بر عضله‌ها دارند. ورزش باید به صورت عادت در آید و بهتر است لااقل سه بار در هفته انجام شود. ما توصیه می‌کنیم فرد، ورزشی را شروع کند که از آن لذت می‌برد تا مشتاق ادامه آن باشد. ما همچنین تاکید می‌کنیم که ورزش را به صورت فعالیتی اجتماعی در بیاورید تا پابندی به آن بیشتر شود. بسیاری از مردم از سقوط می‌ترسند و به همین خاطر از دیگران دوری می‌کنند و منزوی می‌شوند و افسردگی پیدا می‌کنند. ورزش گروهی این مشکلات را تخفیف می‌دهد و در بین شرکت‌کننده‌ها احساس نزدیکی به وجود می‌آورد.

## استئوپوروز: درمان دارویی

در چند سال اخیر چند دستورالعمل برای درمان استئوپوروز منتشر شده است. هر بیماری که با شکستگی سران و ستون مهره‌ها مراجعه می‌کند، باید برای درمان مورد ارزیابی قرار بگیرد. هر بیماری که با ضربه‌های خفیف، دچار شکستگی شده و در زمینه، تراکم استخوانش در حد کمبود توده استخوان یا در حدود استئوپوروز است، باید با دارو درمان شود. اکثر دستورالعمل‌ها می‌گویند هرگاه در بیماری BMD T-score مساوی یا کمتر از  $-2/5$  بود، که با تشخیص استئوپوروز مطابقت دارد،

باید درمان وی را در مدنظر داشت. همه زنان یائسه‌ای که با شکستگی یا با چند عامل خطر مراجعه می‌کنند و حتی اگر BMD شان در حدود استئوپوروز نباشد باید درمان با داروها را در مدنظر داشت. آستانه‌های شروع درمان استئوپوروز به نتیجه تجزیه تحلیل هزینه - فایده، بستگی دارد و در ایالات متحده این آستانه عبارتست از احتمال خطر شکستن استخوانی مهم در ده سال آینده بیش از ۲۰ درصد یا احتمال خطر شکستن سر ران در ده سال آینده بیش از ۳ درصد. در اینجا هم مثل همه بیماری‌های دیگر، زمانی که یک بیمار خاص مورد نظر است، ارزیابی خطر، دانشی است نادقیق. شکستن استخوان حادثه‌ای است از روی بدشانسی که می‌تواند برای هر کسی اتفاق بیفتد با نیفتد. بیماران اغلب میزان خطر بیشتری را می‌پذیرند؛ بیشتر از آن حدی که پزشکان بدون نگرانی از خطر عوارض ناخواسته ( که معمولا میزان خطرش خیلی کمتر است) داروئی را به بیمار می‌دهند.

داروهای مورد استفاده در درمان استئوپوروز دو دسته‌اند:

**یا ضد استخوان‌خواری‌اند یا آنابولیک.**

داروهای ضد استخوان‌خواری شامل داروهائی می‌شود که تاثیرات گسترده دارند، مثل هورمون/استروژن و دگرگون‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERMS) و هم چنین شامل داروهائی

است که اختصاصاً برای درمان استئوپوروز به کار می‌رود ( مثل بی فسفونات‌ها، دنوسوماب، کلسیتونین).

داروهای آنابولیک عبارتند از تری‌پاراتید، آبالوپاراتید، و روموسوزوماب.

### داروهای مورد استفاده در درمان استئوپوروز

The antiresorptive agents= ضد استخوان‌خواری

With broad effects

Hormone/estrogen therapy

Selective estrogen receptor modulators  
(SERMS)

Specific for the treatment of osteoporosis

Bisphosphonates

Denosumab

Calcitonin

The anabolic agents

Teriparatide

Abaloparatide

Rromosozumab

دنوسوماب که دارویی ضد استخوان‌خواری به حساب می‌آید، شرایط را برای ادامه استخوان‌سازی فراهم می‌کند، لذا تراکم استخوان را به مقداری زیاد افزایش می‌دهد، زیاده‌تر از آنچه که از تاثیر مستقیم داروهای ضد استخوان‌خواری دیگر انتظار

می‌رود؛ این داروهای دیگر تنها استخوان‌خواری را کم می‌کنند، و استخوان‌سازی همچنان در حد پائین باقی می‌ماند.

## داروهای ضد استخوان‌خواری استروژن‌ها

انبوهی از داده‌های به‌دست آمده از کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد که انواع مختلف استروژن تبادلات استخوانی را کاهش می‌دهند، از نابودی استخوان جلوگیری می‌کنند، بر توده استخوان مهره‌ها، سر ران، و کل بدن اندکی می‌افزایند. ترکیبات استروژنی زیر مورد بررسی قرار گرفته‌اند: استروژن‌های کنزوگه اسب، استرادیول، استرون، استروژن‌های استریفیه، اتینیل-استرادیول، و مسترانول.

Conjugated equine estrogens  
Estradiol  
Estrone  
Esterified estrogens  
Ethinyl estradiol  
Mestranol

این اثرات استروژن‌ها در یائسگی طبیعی یا جراحی زنان، و در زنان یائسه قدیمی‌تر با یا بدون استئوپوروز دیده می‌شود. استروژن‌ها از هر راهی به بیمار داده شوند (خوراکی، از ورای پوست، یا به صورت کشت زیر پوستی) اثربخش هستند. اکنون

در بسیاری از کشورها برای مصارف خوراکی و ورای پوست، فراورهای ترکیبی استروژن/پروژستین در اختیار بیماران است و دیگر لازم نیست بیمار به زحمت بیفتد این داروها را جداگانه به صورت دو قرص، یا یک چسبانه پوستی و یک قرص پروژستین مصرف کنند

دوز پیشنهادی استاندارد استروژن‌های خوراکی عبارتست از

استروژن‌های استریفیه .....	۰/۳ میلی گرم در شبانه روز
استروژن‌های کنزوگه اسب.....	۰/۶۲۵ میلی گرم در شبانه روز
اتینیل استرادیول.....	۵ میکروگرم در شبانه روز

استروژن‌های ورای پوست با آن دوزهای رایج، ۵۰ میکروگرم استرادیول در شبانه روز به بیمار می‌رسد و برای برخی از افراد دوزهای کمتر مناسب‌تر است.

داده‌های دوز/پاسخ برای استروژن‌های کنزوگه اسب نشان می‌دهد که دوزهای کمتر ( ۰/۳ و ۰/۴۵ میلی گرم در شبانه روز) هم اثربخشند. معلوم شده حتی دوزهای کمتر هم از دست رفتن استخوان را آهسته می‌کنند.

### داده‌ها در مورد شکستگی‌ها

طبق داده‌های اپیدمیولوژیک در زنانی که استروژن می‌خورند، شکستگی‌های مرتبط با استئوپوروز، از جمله شکستگی سر ران، به طور متوسط، ۵۰ درصد کم می‌شود. این اثر خوب

استروژن در آن زنانی بیشتر از همه است که درمان جایگزینی را زود شروع کرده و مصرف آن را ادامه داده‌اند. پس از قطع مصرف استروژن، آن تاثیر مفید کاهش می‌یابد به نحوی که در سال دهم پس از قطع، در کاستن از شکستگی‌ها دیگر هیچ اثری از آن باقی نمی‌ماند.

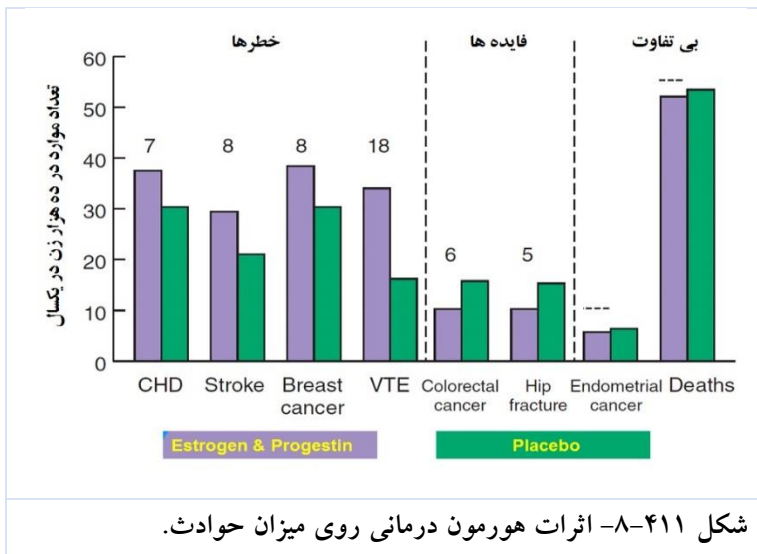
کارآزمایی HERS، اولین کارآزمایی بالینی بود که شکستگی‌ها را به عنوان پی‌آمد ثانویه مورد بررسی قرار داد. در این بررسی معلوم شد در زنانی که همان موقع بیماری کرونری قلب داشته‌اند، درمان با هورمون، هیچ تاثیری بر شکستگی سر ران یا هر شکستگی بالینی دیگر ندارد. این داده‌ها نتایج **ابتکار تندرستی زنان** (Women's Health Initiative =WHI) را فوق‌العاده پراهمیت کرد (فصل ۳۹۵). از روی نتایج گروه استروژن- پروژستین مطالعه WHI، شامل ۱۶۰۰۰ زن یائسه سالم معلوم شد که درمان با هورمون، خطر شکستن سر ران و خطر شکستن بالینی ستون مهره را ۳۴ درصد و خطر شکستگی بالینی کل استخوان‌ها را ۲۴ درصد کم می‌کند.

در چند کارآزمایی بالینی کوچک‌تر، وقوع شکستگی ستون مهره به‌عنوان پی‌آمد درمان با استروژن بررسی شد. آن‌ها موکداً نشان دادند که درمان با استروژن میزان بروز شکستگی فشرده‌گی مهره‌ها را کاهش می‌دهد.



در مطالعه WHI انبوهی از داده‌ها درباره اثرات هورمون درمانی بر دستگاه‌های مختلف بدن به دست آمد. گرچه از روی نتایج مطالعات مشاهدگرانه قلبی گفته شده بود که درمان جانشینی با استروژن ممکن است خطر بروز بیماری قلبی را کم کند، لیکن در مطالعه WHI معلوم شد درمان با ترکیب استروژن- پروژستین، خطر بروز انفارکتوس میوکار کشنده و غیر کشنده را حدود ۲۹ درصد زیاد می‌کند؛ یعنی آن‌که نتایج مطالعه HERS را تأیید کرد. خطرات نسبی پراهمیت دیگر عبارتند از ۴۰ درصد افزایش در سکتة مغزی، صد درصد افزایش در بیماری ترومبوآمبولی، و ۲۶ درصد افزایش در خطر بروز سرطان پستان. تجزیه تحلیل بعدی نتایج، افزایش خطر بروز سکتة مغزی را تأیید کرد، و در بررسی زیر گروه از شرکت کنندگان معلوم شد خطر بروز زوال عقل دو برابر می‌شود. فواید، غیر از کاهش در میزان شکستگی‌ها، عبارت بود از کاهش خطر سرطان کولون به مقدار ۳۷ درصد. این خطرهای نسبی را باید در سایه خطرهای مطلق تفسیر کرد (شکل ۸-۴۱۱). به عنوان مثال ذکر می‌شود. با درمان ده هزار زن با استروژن - پروژستین به مدت یک سال، ۸ حمله قلبی بیشتر، ۸ سرطان پستان بیشتر، ۱۸ حادثه ترومبوآمبولی بیشتر، ۵ شکستگی سر ران کمتر، ۴۴ شکستگی بالینی کمتر، و ۶ سرطان کولورکتال کمتر خواهیم داشت. این ارقام را باید در تعداد سال‌های درمان با

این ترکیب هورمونی ضرب کرد. این ترکیب هورمونی هیچ تاثیری بر میزان خطر بروز سرطان زهدان یا مرگ و میر کلی نداشت.



به نکته مهمی باید اشاره بکنیم. این یافته‌ها، در مورد درمان هورمونی با ترکیبی از استروژن کنزوگه اسب به اضافه استات مدروکسی پروژسترون صدق می‌کند. فایده‌ها و خطرهای نسبی استروژن تنها و بدون مخالف در زنانی که هیستریکتومی شده‌اند، تا اندازه‌های متفاوت است. در اینجا هم به همان اندازه هورمون درمانی ترکیبی، وقوع شکستگی‌ها کم، و خطر بروز ترومبوز وریدی و سکته مغزی زیاد می‌شود. برعکس، در گروه تنها استروژن مطالعه WHI، معلوم شد خطر بروز حمله قلبی یا سرطان پستان زیاد نمی‌شود. این داده‌ها حاکی از آن است که

لااقل برخی از این اثرات زیانبار درمان ترکیبی، به پروژستین موجود در آن مربوط است. علاوه بر آن از روی داده‌هایی که در مطالعه روی میمون‌ها به دست آمده است، احتمالاً این خطرات عمدتاً در زنانی رخ می‌دهد که پیش از شروع درمان، چندسالی دچار کمبود استروژن بوده‌اند. با این حال بسیاری از زنان از درمان ترکیبی استروژن/پروژستین اجتناب می‌کنند و کمیته‌کاری خدمات پیشگیری آمریکا، مخصوصاً پیشنهاد می‌کند از استروژن درمانی/هورمون درمانی، به عنوان دارویی برای پیشگیری از بیماری استفاده نشود.

## راه اثر

هر دو نوع گیرنده  $\alpha$  و  $\beta$  استروژن ( Estrogen Receptor= ER ) در استخوان و بافت‌های دیگر وجود دارد. یاخته‌های رده مونوسیتی و هم چنین استئوبلاست‌ها هر دو ER  $\alpha$  و ER  $\beta$  را دارند. هر نوع گیرنده استروژن، میانجی تأثیرات مخصوصی است. موش‌هایی را با دست‌کاری ژنتیکی، فاقد گیرنده استروژن کرده‌اند. حذف ER  $\alpha$ ، توده استخوان را در حد متوسط کم می‌کند، ولی تأثیر جهش ER  $\beta$  روی استخوان ناچیز است. مرد بیماری که از نظر جهش ER  $\alpha$  هوموزیگوت است، دچار کاهش قابل ملاحظه تراکم استخوان می‌شود و ناهنجاری‌هایی در

بسته شدن اپی‌فیزها دارد؛ این هر دو یافته اهمیت نقش  $ER \alpha$  در بیولوژی استخوان را نشان می‌دهد. مکانیسم اثر استروژن یکی از میدان‌های پژوهش‌های فعالانه است (شکل ۴۱۱-۵).

استروژن‌ها ممکن است مستقیماً استئوکلاست‌ها را مهار کنند. البته در این باره هنوز اختلاف نظر وجود دارد. با این حال اکثریت اثرات استروژن‌ها ( و آندروژن‌ها ) بر روی استخوان-خواری با میانجی‌گری غیر مستقیم آن فاکتورهای پاراکرینی انجام می‌گیرد که توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شوند. این اثرات عبارتند از:

(۱) - افزایش تولید استئوپروتئین‌تگرین توسط استئوبلاست‌ها

(۲) - افزایش IGF-1 و  $TGF-\beta$  ، و

(۳) - سرکوب سنتز انترلوکین ۱ (  $\alpha$  و  $\beta$  ) ، انترلوکین ۶ ،

$TNF-\alpha$  ، و استئوکلسین.

اثرات غیرمستقیم استروژن‌ها، اصولاً استخوان‌خواری را کاهش می‌دهد.

## پروژستین‌ها

به زنی که زهدان خود را دارد، همراه با استروژن‌ها، هر روز یا دوره‌ای لااقل ۱۲ روز در هر ماه، پروژستین می‌دهند تا

خطر بروز سرطان زهدان کاهش یابد. مدروکسی پروژسترون استات یا نوراتین درون استات، واکنش HDL به استروژن را کم می‌کند، ولی پروژسترون میکرونیزه فاقد این اثر است. به نظر می‌رسد هیچ کدام از مدروکسی پروژسترون استات و نوراتین-درون استات، تاثیری مستقل بر استخوان ندارند. وقتی دوز استروژن تجویزی کم است، نوراتین-درون استات ممکن است فایده اضافه‌تری داشته باشد. در بافت پستانی، پروژستین‌ها هنگامی که توام با استروژن‌ها مصرف می‌شوند، ممکن است نقشی در افزایش خطر بروز سرطان پستان داشته باشند.

## SERM ها

### (Selective estrogen receptor modulators)

اکنون دو داروی SERM در زنان یائسه قابل استفاده است؛ FDA آن‌ها را برای پیش‌گیری و درمان استئوپوروز و همچنین برای پیش‌گیری از سرطان پستان تأیید کرده است. به تاموکسیفن هم برای پیش‌گیری و درمان سرطان پستان مجوز داده است. یک SERM سوم به نام Bazedoxifene توام با استروژن کنژوگه عرضه شده است که برای درمان علائم یائسگی و پیش‌گیری از نابودی استخوان مصرف می‌شود. بازدوکسیفن زهدان و پستان را در برابر تاثیرات استروژن محافظت می‌کند، لذا دیگر لازم نیست بیمار پروژستین بخورد.

*Tamoxifen* در مقایسه با دارونما، در زنان یائسه، تبادلات استخوانی و ازدست رفتن استخوان را کاهش می‌دهد. این یافته‌ها موید همان نظری است که می‌گوید تاموکسیفن مثل یک استروژن بر استخوان اثر می‌کند. در مورد تاثیر تاموکسیفن بر خطر شکستن استخوان‌ها، اطلاعات موجود کم است، ولی در مطالعه پیش‌گیری از سرطان پستان، معلوم شد احتمالاً خطر شکستن مهره، سر ران، و مچ دست (Colles) را کاهش می‌دهد. FDA استفاده از تاموکسیفن را برای پیشگیری یا درمان استئوپوروز تأیید نکرده است. فایده اصلی تاموکسیفن روی وقوع و عود سرطان پستان در زنانی است که تومورشان ER مثبت است.

کارآزمایی پیشگیری از سرطان پستان نشان داد که مصرف ۴ الی ۵ ساله تاموکسیفن در زنانی که بیش از اندازه در معرض ابتلاء به سرطان پستان هستند، میزان بروز سرطان پستان تازه مهاجم و غیرمهاجم را حدود ۴۵ درصد کم می‌کند. میزان بروز سرطان ER مثبت را تا ۶۵ درصد کم کرد.

تاموکسیفن خطر بروز سرطان زهدان را در زنان یائسه زیاد می‌کند، به همین دلیل مصرف آن برای پیش‌گیری از سرطان

پستان در زنانی که خطر بروز این سرطان در آنان کم یا متوسط است، محدودیت‌هایی دارد.

*Raloxifene* (۶۰ میلی گرم در شبانه روز) تاثیری که بر

تبادلات استخوان و توده استخوان دارد خیلی شبیه اثرات تاموکسیفن است و این نشان می‌دهد که تاثیر رالوکسیفن بر استخوان، ماهیتی استروژنی دارد. اثر رالوکسیفن بر تراکم استخوان (افزایش ۱/۴ الی ۲/۸ درصد در مقایسه با دارونما بر مهره، سر ران، و کل بدن) تا اندازه‌ای کمتر از آن مقداری است که با دوزهای استاندارد استروژن‌ها دیده می‌شود. رالوکسیفن وقوع شکستگی مهره‌ها را ۳۰ الی ۵۰ درصد کم می‌کند و این اثر بستگی دارد به جمعیت مورد مطالعه. با این حال داده‌هایی در دست نداریم که تأیید کند رالوکسیفن می‌تواند در یک نظارت ۸ ساله، خطر بروز شکستگی‌های غیر مهره‌ای را کاهش دهد.

رالوکسیفن همانند تاموکسیفن و استروژن تاثیراتی بر اعضاء دستگاه‌های دیگر دارد. به نظر می‌رسد سودمندترین اثر آن (در مقایسه با دارونما)، ۶۵٪ کاهش در وقوع سرطان مهاجم پستان در زنان است؛ این تاثیر عمدتاً در مواردی است که تومور

ER مثبت است. در یک مطالعه سر به سر، رالوکسیفن در زنان پرخطر، در پیش‌گیری از سرطان پستان به اندازه تاموکسیفن موثر بود و FDA تجویز آن را به این منظور اجازه داده است. در یک مطالعه دیگر، تاموکسیفن در کسانی که از نظر بیماری قلبی در معرض خطر بودند، هیچ تاثیری بر چنین پی‌آمدی نداشت. برخلاف تاموکسیفن، رالوکسیفن با افزایش خطر بروز سرطان زهدان یا بیماری خوش خیم زهدان همراه نیست. رالوکسیفن وقوع گرگرفتگی را زیاد می‌کند، ولی سطح کلسترول توتال و LDL، و لیپوپروتئین (a)، و فیبرینوژن سرم را کاهش می‌دهد. رالوکسیفن با آن تاثیر خوب بر سرطان پستان و شکستگی‌های مهره‌ها، برای درمان زنان یائسه کم سن و سال فاقد علامت، داروی سودمندی است. در برخی از این زنان ممکن است علائم یائسگی برگردد، این وضع معمولاً زودگذر است، لیک گاهی آنقدر شدید می‌شود که زندگی روزمره و خواب زن را خراب می‌کند و ناگزیر مصرف آن را قطع می‌کنند. رالوکسیفن ممکن است خطر ترومبوز وریدهای عمقی را زیاد کند و در زنان مسن سیگاری ممکن است



میزان مرگ و میر را افزایش دهد. به همین دلیل معمولاً توصیه می‌شود آن را به زنان مسن تر از ۷۰ سال ندهند.

## طرز اثر SERMها

تمام SERMها به گیرنده استروژن می‌چسبند، لیکن چسبیدن هر یک از آنها به گیرنده به نحوی خاص انجام می‌گیرد و شکل فضائی منحصر به فردی به وجود می‌آید. به همین دلیل موجب چسبیدن پروتئین‌های فعال‌کننده مشترک و سرکوب‌کننده مشترک ویژه‌ای به گیرنده می‌شود (فصل ۳۷۷). در نتیجه آن، بسته به سایر فاکتورهای رونویسی حاضر در آن یاخته‌ها، تاثیری متفاوت بر رونویسی ژن‌ها دارد. جنبه دیگر انتخابی بودن این داروها، میل متفاوت آن‌ها در چسبیدن به  $ER\alpha$  و  $ER\beta$  است. بیان این دونوع گیرنده در یاخته‌های مختلف، متفاوت است. با تاثیر اختصاصی متفاوت بر بافت‌های مختلف، امکان آن فراهم می‌شود که برحسب نیازهای هر فرد و عامل‌های خطر موجود، بتوان این یا آن دارو را انتخاب کرد.

## بی‌فسفونات‌ها

بی‌فسفونات‌ها به صورت ستون اصلی درمان استئوپوروز درآمده‌اند. بخشی از این مقبولیت، قیمت ارزان نوع ژنریک این

داروهاست. Alendronate، Risedronate، Ibandronate، و Zoledronic acid برای پیش‌گیری و درمان استئوپوروز پس از یائسگی مجوز گرفته‌اند. آلدروونات، ریزدروونات، و اسید زولدرونیک برای درمان استئوپوروز ناشی از استروئید، و ریزدروونات، و اسید زولدرونیک برای پیش‌گیری از استئوپوروز ناشی از استروئید نیز تائید شده‌اند. آلدروونات، ریزدروونات، و اسید زولدرونیک برای درمان استئوپوروز در مردان هم دارای مجوز شده‌اند.

آلدروونات، تبادل استخوانی را کم و درمقایسه با دارونما، توده استخوان را در مهره‌ها تا ۸ درصد و در سرران تا ۶ درصد زیاد می‌کند. در چندین کارآزمایی بالینی، تاثیر آن بر میزان وقوع شکستگی‌ها را بررسی کرده‌اند. در کارآزمایی مداخله در شکستگی در بیش از ۲۰۰۰ زن با شکستگی‌های مهره‌ای فراوان معلوم شد که خوردن ۵ میلی‌گرم آلدروونات در روز به مدت دو سال و در پی آن با خوردن ۱۰ میلی‌گرم آن به مدت ۹ ماه پس از آن، خطر شکستن مهره تا حدود ۵۰ درصد، خطر شکستن چند مهره تا ۹۰ درصد، و خطر شکستن سرران تا ۵۰ درصد کم می‌شود. چندین کارآزمایی بعدی این نتایج را تائید کردند (شکل ۹-۴۱۱). به عنوان مثال در یک مطالعه با بیش از ۱۹۰۰ زن مبتلا به کمبود توده استخوان، درمان با آلدروونات (۱۰ میلی‌گرم در

شبانه روز) در مقایسه با دارونما، میزان بروز تمام شکستگی‌های غیرمهره‌ها را پس از تنها یک سال، تا ۴۷ درصد کاهش داد. در ایالات متحده بر مبنای تبادل استخوان و پاسخ توده استخوان مصرف قرص‌های ۷۰ میلی‌گرمی یکبار در هفته برای درمان استئوپوروز، و دوز ۳۵ میلی‌گرم در هفته برای پیش‌گیری، که معادل همان دوزهای روزانه این دارو است، تأیید شده است.

بنابراین کلاً درمان با یک دوز در هفته را ترجیح می‌دهند، زیرا میزان بروز عوارض جانبی گوارشی آن کمتر و مصرفش راحت‌تر است.

آلندرونات از دستگاه گوارش جذب خوبی ندارد، به همین دلیل باید معده خالی باشد و صبح ناشتا با یک لیوان پر آب، آن را خورد. آلندرونات ممکن است مری را تحریک کند، به همین دلیل تجویز آن به بیماران دچار تنگی مری یا اختلال در تخلیه مری، ممنوع است. توصیه می‌شود بیمار پس از خوردن قرص لااقل نیم ساعت راست بایستد یا راست بنشیند تا دارو مری را تحریک نکند و در همین مدت از خوردن هر چیز و نوشیدن غیر از آب هم خودداری کند. در کارآزمایی‌های بالینی علائم گوارشی آلندرونات فرقی با دارونما نداشت، ولی در کار طبابت تمام بی-فسفونات‌ها با تحریک و التهاب مری همراه بوده‌اند.

## آداب خوردن قرص آندرونات

### Alendronate

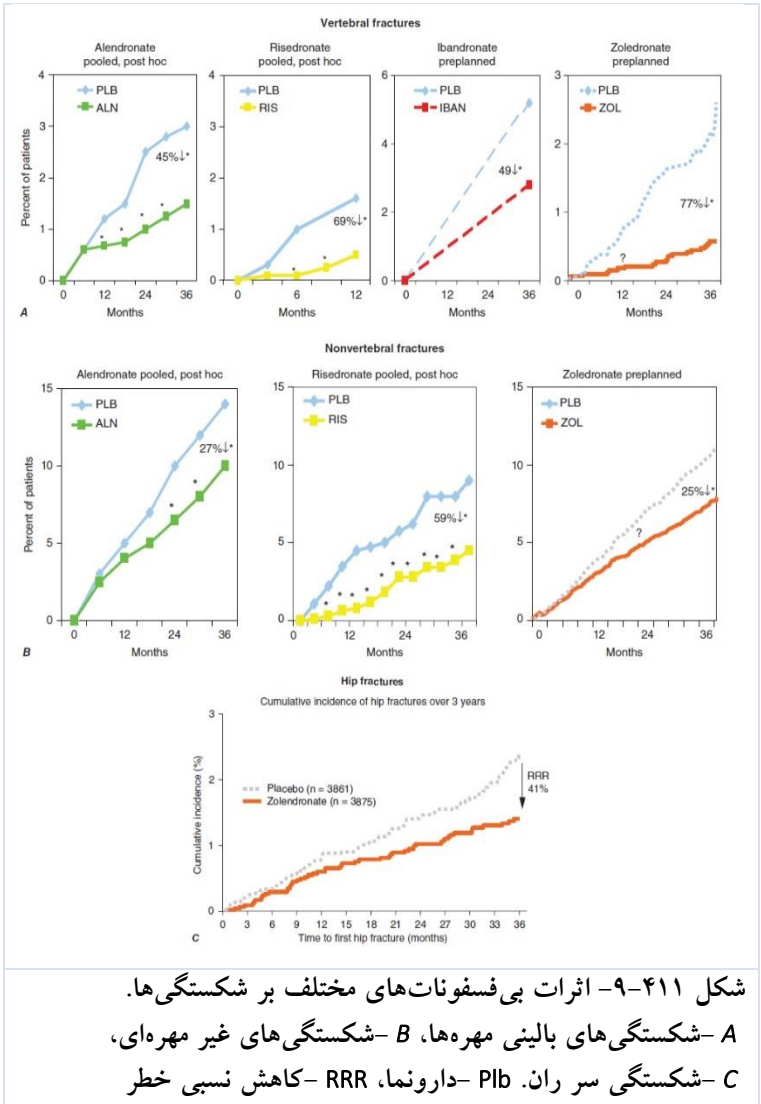
#### هفته‌ای یک قرص ۷۰ میلی‌گرمی آندرونات

برای درمان پوکی استخوان طبق دستور پزشک

- یک روز ثابت هفته را برای خوردن این قرص انتخاب کنید.
- شام که خوردید، جزء آب خالی هیچ چیز دیگر، نه بخورید و نه بنوشید.
- صبح باید ناشتا بمانید.
- پس از بیدار شدن از خواب و انجام کارهای شخصی، یک لیوان را پر آب کنید. قرص را بخورید، آب را هم رویش بنوشید. همه یک لیوان آب را بنوشید.
- خم نشوید. دراز نکشید. می‌توانید راست بنشینید یا بایستید.
- کاری نکنید که به شکم شما فشار وارد شود. مثلاً زور نزنید، چیز سنگین بلند نکنید.
- نیم ساعت بعد می‌توانید صبحانه یا داروهای دیگران را بخورید. و طبق روال معمول به کار و زندگی خود ادامه بدهید.

همه این احتیاط‌ها برای آن است

که قرص آندرونات به مری شما آسیب وارد نکند.



**ریزدروونات** هم، تبادلات استخوان را کم و توده استخوان را زیاد می‌کند. کارآزمایی بالینی شاهددار نشان داده با خوردن

ریزدروانات، در عرض سه سال، ۴۰ الی ۵۰ درصد از خطر شکستن مهره‌ها کم می‌شود و همراه با آن شکستگی بالینی غیرمهره‌ها هم ۴۰ درصد کاهش می‌یابد. یک کارآزمایی بالینی، اختصاصاً برای بررسی از نظر پی‌آمد شکستن سر ران، در زنانی انجام شد که همان موقع استئوپوروز مُسَلَّم داشتند (به نام HIP). در این مطالعه معلوم شد ریزدروانات در دهه هفتاد زندگی، شکستن سر ران را تا ۴۰ درصد کم می‌کند. لیکن در زنان مسن‌تر (هشتاد ساله و بالاتر) بدون استئوپوروز مُسَلَّم، تاثیری در کم کردن شکستگی سر ران نداشت. در مطالعات معلوم شد دوز ۳۵ میلی گرم ریزدروانات در هفته معادل دوز ۵ میلی گرم آن در شبانه روز است.

هنگام خوردن هر سه بی فسفونات باید همان احتیاط‌های ذکر شده برای آلدروانات را رعایت کرد. یک فراورده از ریزدروانات عرضه می‌شود که می‌توان آن را پس از صبحانه خورد. در بین بی فسفونات‌ها تنها همین ریزدروانات است که این مزیت را دارد.

**ایباندروانات** سومین بی فسفونات آمین‌داری است که در ایالات متحده اجازه مصرف گرفته است. در کارآزمایی‌های بالینی معلوم شد ایباندروانات (به مقدار ۲/۵ میلی گرم در شبانه روز) خطر شکستن مهره‌ها را تا ۴۰ درصد کم می‌کند، لیکن بر

شکستگی‌های غیرمهره‌ای کلا فاقد تاثیر است. پس از اتمام کارآزمایی، در تجربه تحلیل داده‌های مربوط به افرادی که T-score گردن ران‌شان  $\leq -3$  بود، ایباندرونات خطر شکستگی غیرمهره‌ها را تا ۶۰ درصد کاهش داده‌بود. در کارآزمایی‌های بالینی، ایباندرونات با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی ماهی یک‌بار یا ۳ میلی‌گرم تزریق وریدی هر سه ماه یک‌بار، بیش از خوردن ۲/۵ میلی‌گرم آن در هر شبانه روز، بر تبادلات استخوان و توده استخوان اثر دارد. هنگام خوردن ایباندرونات باید همان احتیاط‌های مذکور را رعایت کرد و در ضمن به جای نیم ساعت باید یک ساعت صبر کرد بعد چیزی خورد یا نوشید (البته غیر از آب خالی).

اسید زولدرونیک، بی‌فسفوناتی پر قدرت با طرز مصرف منحصر به فرد است. پنج میلی‌گرم آن را در نهایت سالی یک‌بار در عرض ۳۰ دقیقه در ورید انفوزیون می‌کنند. داده‌های مربوط به اسید زولدرونیک موید آن است که خیلی خوب خطر شکستن استخوان‌ها را کم می‌کند. در یک مطالعه روی بیش از ۷۰۰۰ زن با پی‌گیری سه ساله، با ۵ میلی‌گرم وریدی سالی یک‌بار، خطر شکستن مهره‌ها را تا ۷۰ درصد، خطر شکستگی‌های غیر مهره‌ای را تا ۲۵ درصد و خطر شکستن سر ران را تا ۴۰ درصد کاهش

می‌دهد. همراه این نتایج، قد افراد هم کم نشده بود و ناتوانی هم پیدا نکرده بودند. در بیمارانی که قبلاً هیچ بی‌فسفوناتی مصرف نکرده بود، تزریق اسید زولدرونیک در ۲۵ درصد موارد با واکنش فاز حاد (تب، درد عضله، سردرد، کسالت عمومی) همراه بود، ولی این واکنش کوتاه مدت بود و دوسه روز بیشتر طول نکشید. در ارزیابی مفصل تمام بی‌فسفونات‌ها ثابت نشد که این داروها خطر بروز فیبریلایسیون را زیاد می‌کنند.

اسید زولدرونیک را در زنان و مردانی که در سه ماه اخیر سرشان به‌طور حاد تازه شکسته بود، آزمایش کردند؛ در این کار آزمائی بالینی شاهددار با دارونما، خطر شکستن دوباره سران ۳۵ درصد کم شد و مرگ و میر هم ۲۸ درصد کاهش یافت که خیلی بیشتر از حدی است که تنها از کاهش شکستگی سران انتظار می‌رود.

### عوارض ناخواسته شایع بی‌فسفونات‌ها

همه بی‌فسفونات‌ها با دردهائی در عضلات، استخوان‌ها، و مفصل‌ها همراه بوده‌اند؛ علت آن‌ها روشن نیست. این دردها گاهی شدید است. بالقوه امکان آسیب به کلیه‌ها وجود دارد. و در آن‌هائی که GFR تخمینی‌شان کمتر از ۳۰ الی ۳۵ میلی‌لیتر در



دقیقه است، تجویز بی فسفونات‌ها ممنوع است. بیمار ممکن است دچار اُفت کلسیم شود.

نگرانی‌هایی در باره دو عارضه جانبی بالقوه استفاده از بی فسفونات‌ها وجود دارد.

اولی **استئونکروز فک** است. استئونکروز فک در مواردی اتفاق می‌افتد که با اقدامی دندان‌پزشکی (مثلاً کشیدن دندان یا گذاشتن ایمپلانت) استخوان عیان می‌شود. معتقدند استخوان عیان شده عفونی می‌شود و می‌میرد. استئونکروز فک در بیماران سرطانی که به خاطر متاستازهای استخوانی تحت درمان با دوزهای زیاد بی فسفونات‌ها قرار می‌گیرند، شایع‌تر است. در افرادی که تنها استئوپوروز معمولی دارند و دوزهای معمول بی فسفونات‌ها را مصرف می‌کنند، رویدادی نادر است. اگر فکر می‌کنید احتمال وقوع این عارضه مخصوصاً زیاد است، تجویز دهان‌شویه آنتی-بیوتیک دار و آنتی‌بیوتیک خوراکی یا تزریقی ممکن است سودمند باشد.

دومین عارضه را **شکستگی غیرمعمول ران** می‌نامند. در این نوع شکستگی غیر معمول، استخوان ران یا در زیر تروکانترها می‌شکند یا تنه ران پائین‌تر از تروکانتر کوچک، عرضی دچار

شکستگی می‌شود. اغلب پیش از وقوع این شکستگی، بیمار چند هفته، یا چند ماه، یا حتی چندسال در طرف بیرونی ران یا در کشاله ران درد حس می‌کند. ضربه‌ای که منجر این شکستگی می‌شود، معمولاً ضربه‌ای ضعیف است. شکستگی عرضی است و در طرف داخل ممکن است نوک داشته باشد. دو سر استخوان از هم جدا شده‌اند.

کمپته‌ای که متخ‌ب انجمن آمریکائی پژوهش‌های استخوان و مواد معدنی است، معیار اصلی و فرعی این شکستگی را مشخص کرده‌است. به نظر می‌رسد این شکستگی با مدت مصرف بی-فسفونات ارتباط دارد. مخصوصاً اگر در سایه نجات بیماران از تعداد زیاد شکستگی‌های ران مورد توجه قرار بگیرد، خطر کلی کاملاً اندک است. با این حال برای درمان اقدام جراحی لازم است. جوش خوردن استخوان هم چندان خوب نیست. مدارکی حاکی از آن است که اگر این بیماری زود تشخیص داده شود، یعنی زمانی که نشانه‌های واکنش استرسی پریوست یا شکستگی استرسی آشکار شده است و هنوز استخوان ران نشکسته است، با درمان با تری‌پاراتید می‌توان از کامل شدن شکستگی جلوگیری

کرد. این دارو ممکن است شکستگی را ترمیم کند. بدین ترتیب بیمار دیگر نیاز به جراحی نخواهد داشت.

روال معمول کار ما آن است که هنگام شروع درمان با بی فسفونات‌ها، به همه بیماران سفارش می‌کنیم که اگر دردی در ران یا کشاله ران خود حس کردند، به ما خبر بدهند. در رادیوگرافی معمولی ممکن است کلفت شدن قشر استخوان یا حتی شکستگی استرسی دیده شود، ولی با احتمال بیشتر، انجام MRI یا اسکن تکنسیوم استخوان لازم می‌شود. در صورت وجود ناهنجاری، حداقل باید فشار وزن بر آن اندام را کم کرد و ممکن است گذاشتن پیشگیرانه میله در استخوان ران لازم شود. باید توجه داشت که این ضایعه ممکن است دو طرفه باشد (در نزد حدود ۵۰٪ بیماران چنین است). اگر در یک ران ضایعه‌ای یافتند، باید ران دیگر را هم بررسی کنید. آیا پس از وقوع این بیماری باز هم می‌توان در آینده به بیمار داروی ضد استخوان‌خواری داد؟ در این باره هنوز مدرک مستدلی ندارم. ولی صلاح است که از تجویز این نوع داروها به اکثریت این بیماران اجتناب کنیم.

### طرز اثر بی فسفونات‌ها

بی فسفونات‌ها از نظر ساختمانی با پیروفسفات‌ها شباهت دارند. پیروفسفات‌ها ترکیباتی هستند که در ماتریکس استخوان

وجود دارند. بی فسفونات‌ها مخصوصاً کار استئوکلاست‌ها را مختل می‌کنند، تعداد استئوکلاست‌ها را، تا اندازه‌ای با ایجاد مرگ خودخواسته، کم می‌کنند. مدارک اخیر حاکی از آن است که بی فسفونات‌های ازت دار، با مهار آنزیمی به نام synthase Farnesyl pyrophosphate، مانع پرنیلاسیون پروتئین‌ها را می‌شود. پرنیلاسیون پروتئین‌ها یکی از محصولات نهائی راه اسید موالونیک است. در نتیجه این اثر مهاری، جابجائی پروتئین‌ها در درون یاخته مختل و سرانجام به مرگ خودخواسته آن یاخته‌ها منتهی می‌شود. برخی از بی فسفونات‌ها مدت‌های طولانی در استخوان باقی می‌مانند و ممکن است تاثیری درازمدت برجای بگذارند؟ آیا چنین امری اهمیتی دارد؟ اگر هم پی‌آمدی داشته‌باشد، ابعادش نامعلوم است.

## کلستونین

کلستونین هورمونی پلی‌پتیدی است که در غده تیروئید توسط یاخته‌های C ساخته می‌شود. (فصل ۴۱۰). نقش فیزیولوژیک آن معلوم نیست، زیرا نه زیادی آن با بیماری خاصی همراه است، نه کمبود آن. FDA فراورده‌های کلستونین را برای بیماری پازه، هیپرکلسمی، برای استئوپوروز در زنانی که بیش از ۵ سال از شروع یائسگی‌شان می‌گذرد، تأیید کرده است.

کلستونین تزریقی توده استخوان ستون مهره را اندکی افزایش می‌دهد. ولی دشواری تجویز و واکنش‌های فراوان، از جمله تهوع و گرگرفتگی چهره، کاربرد وسیع‌تر آن را محدود کرده است. کلستونین به صورت افشانه بینی نیز وجود دارد. در زنان یائسه برای درمان استئوپوروز با دوز ۲۰۰ واحد در شبانه روز، از آن استفاده می‌شود. در یک مطالعه معلوم شد کلستونین به صورت افشانه بینی در بیمارانی که (با یک دوز) کلستونین درمان می‌شدند، افزایش اندکی در توده استخوان و کاهش اندکی در شکستگی تازه مهره ایجاد کرد. گروه شاهد کسانی بودند که تنها قرص کلسیم می‌خوردند. در مورد شکستگی‌های غیرمهره‌ای هیچ تاثیر ثابت شده‌ای دیده نشده است. تجویز کلستونین برای پیشگیری از استئوپوروز جایز نیست و تاثیرش آن‌قدر قوی نیست که از ازدست رفتن استخوان در ابتدای دوره پس از یائسگی جلوگیری کند. کلستونین، هم نوع زیر پوستی و احیانا هم نوع افشانه بینی، ممکن است اثر ضد درد استخوان داشته باشد. نگرانی‌هایی در مورد افزایش میزان بروز سرطان در کسانی که از کلستونین استفاده بکنند، وجود دارد. ابتدا سرطانی که ذکر شد، سرطان پروستات بود، ولی تجزیه تحلیل داده‌ها حاکی از آن بود

که افزایش خطر بروز سرطان عمومی تر است. در اروپا، اژانس طب اروپا، استئوپوروز را از موارد مجاز استفاده از کلسیتونین حذف کرده است و کمیته مشورتی FDA به نفع چنین نظری رای داده است.

### طرز اثر کلسیتونین

کلسیتونین با تاثیر مستقیم بر گیرنده کلسیتونین استئوکلاست، فعالیت استئوکلاست‌ها را سرکوب می‌کند. استئوکلاستی که در معرض کلسیتونین قرار می‌گیرد، قادر نیست لبه دنداندار خود را حفظ کند. استئوکلاست‌ها با همین لبه دنداندار است که در حال طبیعی تماس خود با استخوان زیرین را برقرار نگه می‌دارند.

### دنوسوماب Denosumab

دنوسوماب یکی از داروهای نوین است. در یک کارآزمایی اتفاقی شده شاهددار در زنان یائسه مبتلاء به استئوپوروز، معلوم شد تزریق زیرپوستی دو بار در سال دنوسوماب، BMD مهره، سر ران، و ساعد را افزایش می‌دهد و شکستگی مهره، سر ران، و غیر مهره را در یک دوره سه ساله به ترتیب ۷۰، ۴۰، و ۲۰ درصد کاهش می‌دهد (شکل ۴۱۱-۱۰). کارآزمایی‌های بالینی دیگر نشان داد که دنوسوماب می‌تواند در

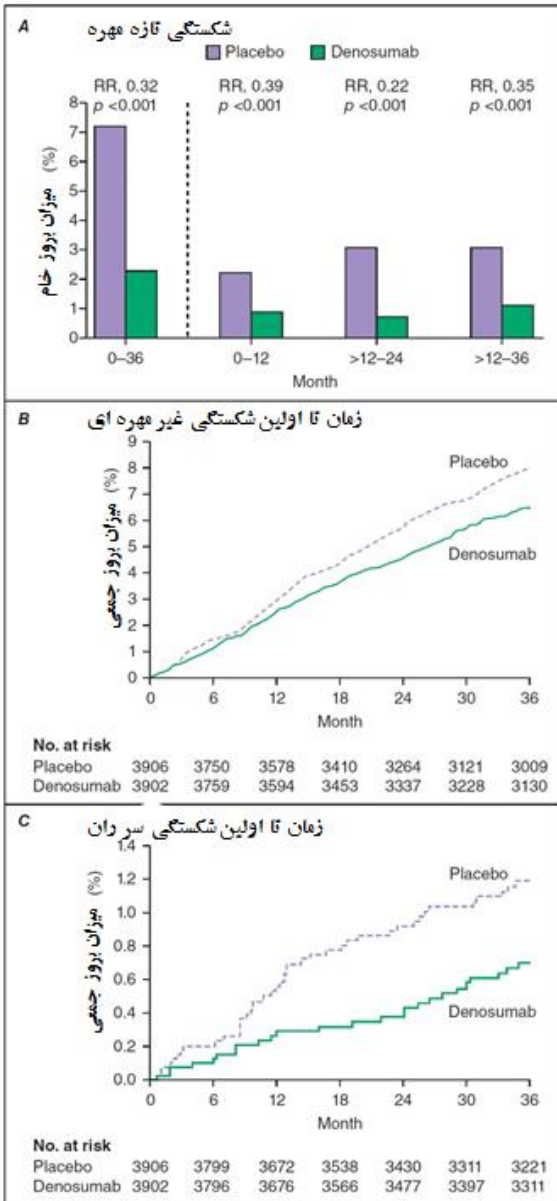
زنان یائسه دارای کمبود توده استخوان (کمبودی فراتر از حدود استئوپوروز) و در زنان یائسه مبتلاء به سرطان پستان تحت درمان با مهارکننده آروماتاز قادر است توده استخوان را زیاد کند. در نشریات سرطان شناسی گزارش می‌شود که دنوسوماب در زنان تحت درمان با آروماتاز، خطر شکستن استخوان را کاهش می‌دهد. در یک مطالعه روی مردان مبتلاء به سرطان پروستات تحت درمان با حذف آندروژن، دنوسوماب توده استخوان را زیاد و وقوع میزان شکستگی را کم می‌کند. تجزیه و تحلیل پنج مطالعه شاهددار با دارونما حاکی از آن بود در بیماران مبتلاء به استئوپوروز تحت درمان با دنوسوماب، خطر سقوط کم شد.

FDA در سال ۲۰۱۰ دنوسوماب را برای موارد زیر تأیید کرد: درمان زنان یائسه که خطر شکستن ناشی از استئوپوروز در آنان خیلی زیاد است، از جمله زنانی که سابقه شکستگی دارند یا دارای چند عامل خطر شکستگی هستند، و آنهایی که به سایر داروهای ضد استئوپوروز جواب نداده‌اند و یا قادر به تحمل آنها نبودند.

دنوسوماب برای درمان استئوپوروز در مردانی که خطر شکستن در آنان زیاد است، در زنانی که سرطان پستان دارند و تحت درمان با مهارکننده‌های آروماتاز هستند، و در مردان مبتلاء به سرطان پروستات که تحت درمان حذف آندروژن هستند. مجوز مصرف گرفته است. در یک مطالعه مشاهده‌گرانه، دنباله یک کارآزمایی مقدماتی در زنان یائسه، شواهدی به دست آمد که با ۳ الی ۱۰ سال درمان با دنوسوماب، افزایش BMD هم در مهره‌ها و هم در سر ران همچنان ادامه پیدا می‌کند و میزان شکستگی لاقل به همان اندازه‌ای است که در دوره فعال آن کارآزمایی بالینی شاهددار با دارونما دیده شده بود.

دنوسوماب همانند بی‌فسفونات‌ها ممکن است استئونکروز فک و شکستگی غیرعادی ران را زیاد کند. میزان تخمینی استئونکروز فک ۵ در ده‌هزار بیمار-سال و برای شکستگی غیرعادی ران یک در ده‌هزار بیمار-سال است دنوسوماب ممکن است باعث واکنش‌های حساسیتی، اُفت کلسیم، و واکنش‌های پوستی از جمله درماتیت، بثورات، و اکزما شود. نگرانی‌های اولیه در باره تاثیر دنوسوماب در برهم زدن تعادل عفونت‌ها، عمدتاً برطرف شده است.





شکل ۴۱۱-۱۰- تاثیر دنوسوماب بر (A) شکستگی تازه مهره، و زمان تا (B) اولین شکستگی غیر مهره و (C) سر ران. RR = خطر نسبی

پس از قطع مصرف دنوسوماب، تبادلات استخوان واکنشی اوج می‌گیرد و ازدست رفتن استخوان آشکارا پرشتاب می‌شود. علت آن احتمالاً بالغ شدن پیشتازهای استئوکلاست-هاست. این پیشتازها همان‌هایی هستند که در دوران مصرف دنوسوماب، متوقف و در مغز استخوان انبار شده بودند و حال پس از قطع مصرف دارو، راه بلوغ را در پیش گرفته و به یاخته‌های استخوان‌خوار بالغ تبدیل شده‌اند. نتیجه این افزایش واکنشی بازسازی و از دست رفتن استخوان آن است که خطر شکستن استخوان‌ها، مخصوصاً شکستن مهره‌ها به سرعت زیاد می‌شود، و اختصاصاً احتمال شکستن چند مهره افزایش می‌یابد. در بیمارانی که قطع مصرف دنوسوماب لازم می‌شود، یا در بیمارانی که BMD به مقدار هدف رسیده و خطر شکستن هم به حد مورد نظر کاهش یافته است، لذا ادامه درمان با دنوسوماب متوقف می‌شود، استفاده کوتاه مدت از بی‌فسفونات‌ها ممکن است از این افزایش واکنشی بازسازی استخوان و از دست رفتن سریع استخوان جلوگیری کند. یک کار بالینی مناسب، انفوزیون یک دوز اسید زولدرونیک است که BMD را به مدت ۱ الی ۲ سال ثابت نگه می‌دارد، ولی ممکن است تکرار آن لازم باشد. بی‌فسفونات خوراکی هم می‌توان به بیمار داد. در هر دو مورد هنوز نمی‌دانیم بی‌فسفونات را باید چه

مدت ادامه بدهیم تا اثر آن اوجگیری واکنشی حذف شود، ولی این امر بین افراد مختلف بسیار متفاوت است.

## طرز اثر دنوسوماب

دنوسوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال کاملاً انسانی ضد RANKL است؛ RANKL عامل تاثیر گذار مشترک نهائی است که بر تولید، فعالیت و بقاء استئوکلاست‌ها اثر دارد. دنوسوماب به RANKL می‌چسبد و توانائی‌های آن را مهار می‌کند، لذا پیشتازهای استئوکلاست دیگر به استئوکلاست بالغ تبدیل نمی‌شوند، استئوکلاستی به سطح استخوان نمی‌آید و استخوانی خورده نمی‌شود. دنوسوماب همچنین نقشی در بقاء استئوکلاست دارد. دنوسوماب از طریق همین اثرات خود بر استئوکلاست‌ها، اثر پر قدرتی در جلوگیری از استخوان خواری دارد؛ این اثر هم از نظر بیوشیمیائی و هم از نظر بافت شناسی، قابل ارزیابی است.

## داروهای آنابولیک

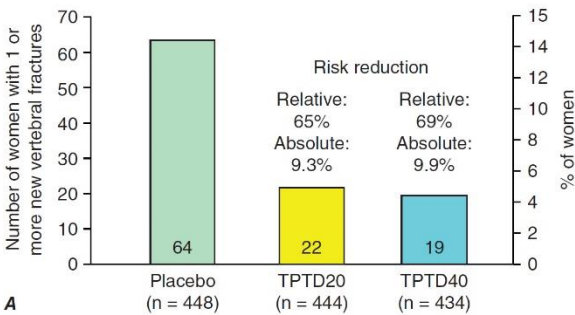
### هورمون پاراتیروئید (PTH)

هورمون پاراتیروئید درون‌زاد، پپتیدی است با ۸۴ اسید آمینه؛ کار عمده آن تنظیم هوموستاز کلسیم است (فصل ۴۱۰). گرچه افزایش مزمن هورمون پاراتیروئید، مثل آنچه در پرکاری

پاراتیروئید رخ می‌دهد، با از دست رفتن استخوان (مخصوصاً استخوان‌های قشری) همراه است، لیکن این هورمون اثرات آنابولیکی هم بر استخوان‌ها دارد. مطابق این اثر چند مطالعه مشاهده‌گرانه انجام شد و آن‌ها نشان دادند که پرکاری خفیف پاراتیروئید درون زاد، با حفظ توده استخوان تیغه‌ای و از دست رفتن استخوان قشری همراه است. برپایه این یافته‌ها چند مطالعات مشاهده‌گرانه کوچک مقدماتی نشان داد که همسان‌های PTH می‌توانند BMD استخوان تیغه‌ای را افزایش دهند. در چند کارآزمایی بالینی شاهددار بعدی ثابت شد PTH می‌تواند توده استخوان را افزایش و وقوع شکستگی را کاهش دهد. در اولین کارآزمایی بالینی اتفاقی شده شاهددار در زنان یائسه‌ای که تحت درمان با استروژن قرار داشتند، معلوم شد اگر تری‌پاراتید (PTH 1-34) به آن اضافه شود، توده استخوان به مقداری قابل ملاحظه افزایش می‌یابد (۱۳ درصد در عرض یک دوره سه ساله در مقایسه با استروژن تنها) و خطر تغییرشکل ناشی از فشردگی استخوان هم کم می‌شود. در یک مطالعه مقدماتی با میانه مدت ۱۹ ماهه، تزریق روزانه ۲۰ میکروگرم PTH 1-34 در زیر پوست بدون هیچ درمانی دیگر، شکستگی مهره‌ها را تا ۶۵٪ و شکستگی غیر مهره‌ها را تا ۴۰ الی

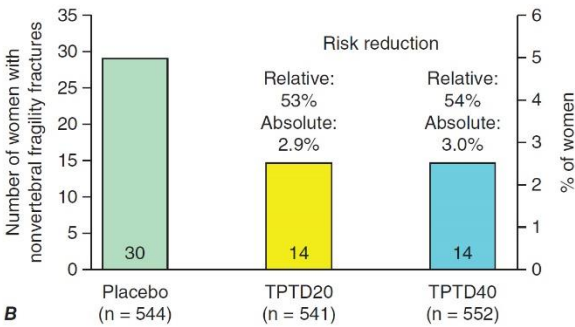
۵۰ درصد کاهش داد (شکل ۴۱۱-۱۱). تری پاراتید باعث افزایش سریع و چشمگیر استخوان سازی در پی آن بازسازی کلی استخوان می شود و از این راه توده استخوان را به مقداری قابل ملاحظه زیاد می کند و ساختمان میکروسکوپی استخوان، از جمله تداوم استخوان اسفنجی و پهنای استخوان قشری را بهتر می کند. وقتی داروی بیماران از بی فسفونات ها به تری پاراتید تغییر داده شد، اثرات بر BMD کمتر بود، احیاناً علت آن بخشی مربوط به قدرت ضد استخوان آن است. وقتی هم، درمان از دنوسوماب به تری-پاراتید تغییر داده شد، اثر بر سر ران مخصوصاً مختل شد. در بیمارانی که تحت درمان با دنوسوماب هستند و نیاز به تری پاراتید پیدا می کنند، ممکن است بهترین گزینه تجویز توام این هر دو دارو باشد. در بیمارانی که تحت درمان قبلی نبوده اند، می توان از تری پاراتید به عنوان تک دارو استفاده کرد و در پی آن به بیمار داروی ضد استخوان خواری پر قدرتی مثل دنوسوماب یا بی-فسفونات داد. کلاً از درمان ترکیبی اجتناب می کنند، هم به خاطر هزینه زیاد این کار و هم به خاطر این که بالقوه احتمال دارد اثر آنابولیک تری پاراتید را خنثی کند.

### Effect of teriparatide on the risk of new vertebral fractures



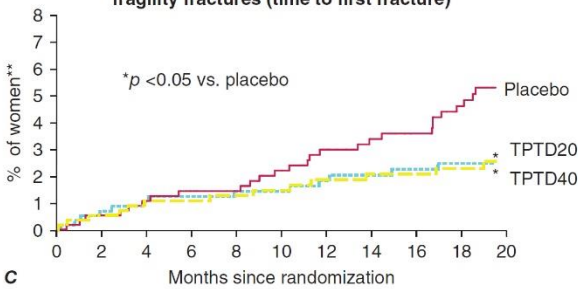
**A**

### Effect of teriparatide on the risk of nonvertebral fragility fractures



**B**

### Effect of teriparatide on the risk of nonvertebral fragility fractures (time to first fracture)



**C**

شکل ۴۱۱-۱۱ اثرات تریپاراتید بر (A) شکستگی‌های تازه مهره‌ها، و (B و C) شکستگی‌های استئوپوروزی استخوان‌هایی غیر از مهره.

در زنانی که دچار شکستگی‌های حاد دردناک استئوپوروتیک مهره‌ها هستند، تری‌پاراتید در مقایسه با ریزدروونات شکستن بعدی مهره‌ها را تا ۵۰ درصد کم می‌کند. از نظر پی‌آمد شکستن استخوان‌هائی غیر از مهره، بین این دو دارو تفاوتی وجود نداشت. در بیمارانی که شکستگی‌های مهره‌ها در آنان فراوان بود تاثیر تری‌پاراتید و ریزدروونات را باهم مقایسه کردند. در این مطالعه معلوم شد تری‌پاراتید تاثیر خوب قابل ملاحظه‌ای بر علیه شکستگی‌های مهره‌ها و تاثیر خوب نسبتاً قابل ملاحظه‌ای بر علیه شکستگی‌های غیر مهره‌ای دارد.

عوارض جانبی تری‌پاراتید کلاً خفیف است و ممکن است شامل درد، ضعف، منگی، سردرد، و تهوع باشد. به جوندگان به مدتی طولانی دوزهای زیاد ( ۳ الی ۶۰ برابر دوز انسان‌ها) را دادند، پس از حدود ۱۸ ماه درمان دچار سارکوم‌های استئوژنیک شدند. موارد نادری از استئوسارکوم در بیمارانی که تحت درمان با تری‌پاراتید بوده‌اند، شرح داده‌اند که مطابق با همان میزان بروز استئوسارکوم در جمعیت بزرگ‌سال بوده است. هم در آمریکا و هم در اسکانديناوی بخش بزرگی از بیماران دارای تشخیص استئوسارکوم را به مدتی طولانی تحت نظر داشته‌اند و معلوم شد که هیچ‌یک از آنان قبلاً تری‌پاراتید دریافت نکرده بودند.

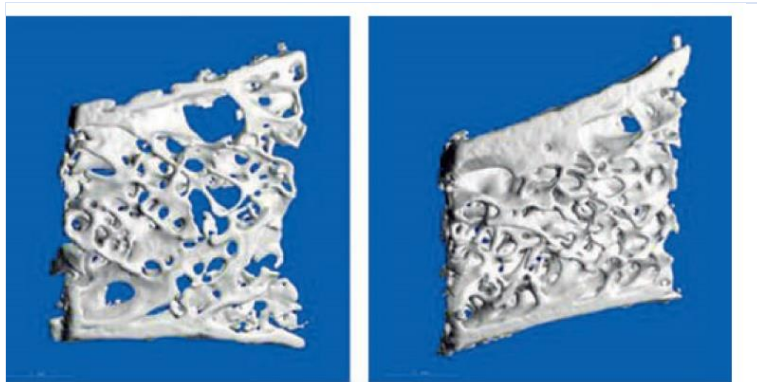
دو چیز مصرف تری پاراتید را محدود می‌کند: یکی هزینه زیاد آن است و دیگری دشواری مصرف، زیرا باید هر روز یک بار زیر پوست تزریق شود. راه‌های دیگری برای تجویز مورد بررسی قرار گرفته است، ولی هیچیک قرین موفقیت نبوده است. با توجه به داده‌های مربوط به استئوسارکوم در جواندگان و حداکثر مدت دو ساله تجویز تری پاراتید در مطالعات مقدماتی، FDA طول مدت درمان با تری پاراتید را به دو سال محدود کرده است و این مدت حداکثر مصرف آن در تمام عمر بیمار است. به همین دلیل اغلب می‌گویند ابتدا درمان به مدت یکسال ادامه یابد، (برای مشاهده نتیجه درمان، تراکم استخوان اندازه‌گیری شود) و یکسال بعدی را برای استفاده ضروری در آینده کنار بگذارند.

### طرز اثر تری پاراتید

به نظر می‌رسد PTH تجویزی مستقیماً بر فعالیت استئو کلاست‌ها اثر می‌کند و از روی شواهد بیوشیمیایی و بافت‌شناسی می‌توان فهمید که در عرض یکی دو هفته درمان با تری پاراتید، استخوان‌سازی تازه‌ای به جریان افتاده است. در پی آن استخوان-خواری آغاز می‌شود. پس از آن تری پاراتید بازسازی استخوان را



فعال می‌کند، به نحوی که هنوز استخوان‌سازی بر استخوان‌خواری برتری دارد.



شکل ۴۱۱-۱۲- تاثیر درمان با هورمون پاراتیروئید (PTH) بر ساختمان میکروسکوپی استخوان. هر دو نمونه از استخوان‌های زنی ۶۴ ساله (A) پیش از درمان و (B) پس از درمان با PTH.

تزریق روزانه تری‌پاراتید باعث می‌شود که استئوکلاست‌های بیشتری وارد میدان کار شوند و بر فعالیت‌شان هم افزوده شود؛ این تاثیر از طریق راه صدور و اجرای دستورات Wnt انجام می‌گیرد. تری‌پاراتید بافت استخوان را واقعاً زیاد می‌کند و ساختمان میکروسکوپی استخوان را هم به حال عادی بر می‌گرداند (شکل ۴۱۱-۱۲).

## آبالوپاراتید Abaloparatide

آبالوپاراتید همسان صناعی PTHrP است. PTHrP شباهت زیادی با PTH دارد و به گیرنده PTH نوع ۱ هم می‌چسبد. گیرنده PTH نوع ۱ دارای دو شکل فضائی متفاوت می‌شود: RO و RG. آبالوپاراتید و تری‌پاراتید با میل ترکیبی متفاوتی به این دو شکل فضائی مختلف می‌چسبند. در مقایسه با تری‌پاراتید، آبالوپاراتید با میل ترکیبی زیاد مشابه با تری‌پاراتید، به شکل فضائی RG می‌چسبد، ولی میل ترکیبی آن به شکل فضائی RO بسیار کمتر است. به نظر می‌رسد این تفاوت‌ها منجر به آن می‌شود که تحریک استخوان‌سازی دو ماده مشابه هم باشد ولی آبالوپاراتید محرک کمتری برای استخوان‌خواری است. آبالوپاراتید را از میان تعداد فراوانی همسان PTH و PTHrP انتخاب کردند و تغییراتی در آن دادند تا تاثیر آنابولیک مناسبی داشته باشد.

### Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints (ACTIVE)

در مطالعه ACTIVE، ۲۴۶۳ زن یائسه مبتلاء به استئوپوروز را در یک کارآزمایی اتفاقی شده دو سو بی‌خبر بررسی کردند. به این زنان آبالوپاراتید روزانه زیر پوستی یا دارونما دادند و ولی

در صورت تزریق تریپاراتید، همه از ماهیت آن خبر داشتند. پس از ۱۸ ماه، افزایش BMD مهره‌ها با آبالوپاراتید و تریپاراتید شبیه هم بود (۱۱/۲ در صد برای آبالوپاراتید، و ۱۰/۵ درصد برای تریپاراتید). افزایش BMD در توتال سرران، با آبالوپاراتید، اندکی بیشتر بود (۴/۲ در برابر ۳/۳ درصد).

میزان شکستن تازه مهره‌ها با آبالوپاراتید، ۸۶ درصد، و با تریپاراتید ۸۰٪ درصد (هر دو در مقایسه با دارونما) کاهش یافت. از نسبت خطر آبالوپاراتید در برابر تریپاراتید چیزی ذکر نشده بود. میزان خطر شکستگی غیر مهره‌ها با آبالوپاراتید ۴۳ درصد ( $p = .05$ ) و با تریپاراتید ۲۸ درصد ( $p = .22$ )، بی-اهمیت آماری) کم شد. مطالعه را ادامه دادند و ۹۲ درصد شرکت کنندگان مجاز آن، از آن‌هایی که آبالوپاراتید و دارونما خورده بودند، در این دنباله تحقیق شرکت داشتند. به این افراد آلدروونات دادند. همه از ماهیت این ادامه درمان باخبر بودند. درمان با آلدروونات ۲۴ ماه تمام ادامه یافت. در آن گروهی که آبالوپاراتید قطع و آلدروونات شروع شده بود، هم شکستگی مهره‌ها و هم شکستگی غیر مهره‌ها خیلی کمتر شد؛ این آمار حاکی از آن است

که تاثیر خوب آبالوپاراتید بر شکستگی را می توان با تجویز داروی ضد استخوان خواری، برقرار نگه داشت.

### روموزوزوماب *Romozozumab*

روموزوزوماب آنتی بادی انسانی شده ایست که مانع تولید *Sclerostin* از استئوسیت ها می شود و از این راه تولید استخوان را زیاد و استخوان خواری را کم می کند. در یک کار آزمائی مقدماتی ( به نام *FRAME* ) ۷۱۸۰ زن یائسه مبتلاء به استئوپوروز را اتفاقی به دو گروه تقسیم کردند. هر دو گروه از ماهیت ماده ای که می گرفتند بی خبر بودند. به مدت یک سال، ماهی یکبار زیر پوستی به یک گروه ۲۱۰ میلی گرم روموزوزوماب تزریق کردند، به گروه دیگر دارونما. در پایان یک سال، روموزوزوماب را دیگر ادامه ندادند و به جای آن در یکسال بعدی هرشش ماه یک بار جمعا دو بار، دنوزوماب ۶۰ میلی گرم زیر پوستی به بیمار (که از ماهیت دارو باخبر بود) تزریق کردند. در یکسال درمان با روموزوزوماب، *BMD* در مهره ها، ۱۳ درصد و در سر ران ۷ درصد اضافه شد. در همان یکسال درمان با روموزوزوماب، میزان شکستگی تازه مهره ها در مقایسه با دارونما، به مقدار قابل ملاحظه

۷۳ درصد کاهش یافت. خطر شکستگی بالینی (مجموع شکستگی - های غیر مهره‌ای و شکستگی‌های بالینی مهره‌ها) به مقدار قابل ملاحظه ۳۶ درصد کم شد. شکستگی‌های غیرمهره‌ای نیز کاهش یافت، ولی شاید به خاطر تفاوت‌های جغرافیائی، تفاوت آن قدر نبود که ارزش آماری پیدا کند. در منطقه آمریکای لاتین که بیشتر شرکت‌کنندگان از آنجا بودند، کاهش قابل ملاحظه‌ای در شکستگی‌های غیرمهره‌ای پیدا نشد، احتمالاً به این علت بود که کلاً در آن منطقه میزان بروز این شکستگی‌ها کم است. در بقیه دنیا شکستگی غیرمهره‌ای به مقدار قابل ملاحظه بیش از ۴۰ درصد کاهش داشت. در سال دوم مطالعه *FRAME* به هر دو گروه دنوسوماب داده بودند. طی ۲۴ ماه، زنانی که در دوازده ماه اول روموزوماب دریافت کرده بود و در پی آن دنوسوماب، در مقایسه با زنانی که ۱۲ ماه اول دارونما دریافت کرده بود و در پی آن در یکسال بعدی دنوسوماب تزریق کرده بودند، ۷۵ درصد کمتر شکستگی تازه مهره‌ها داشتند. در گروه روموزوماب / دنوزوماب روند شکستگی‌های بالینی و شکستگی غیرمهره‌ای خیلی شبیه وضعیت مذکور بود. در گروه روموزوماب

دنوزوماب در مقایسه با آمار پایه، *BMD* در مهره‌ها ۱۷/۶ درصد و در توتال سر ران ۸/۸ درصد افزایش نشان داد.

ایمنی هر دو دارو شبیه هم بود و بیماران هر دو دارو را به یکسان تحمل کردند. ولی واکنش در محل تزریق در گروه دنوزوماب بیشتر بود. دنباله مطالعه *FRAME* اکنون ادامه دارد، و همه شرکت کنندگان یکسال دیگر دنوزوماب دریافت خواهند کرد. یک کارآزمایی موازی شامل بیماران بسیار پرخطر که همه فراوان دچار شکستگی‌های مهره‌ها بودند، در جریان است. در این مطالعه روموزوماب را با آلدرونات مقایسه می‌کنند و در پی آن به مدت یکسال به شرکت کنندگان تنها آلدرونات خواهند داد. در یک مطالعه، عوارض قلبی عروقی زیاد شده بود و به همین دلیل دستور دادند روی برچسب دارو این موضوع را هشدار بدهند.

## داروهای دیگر؛ فاقد مجوز در امریکا

*Odanacatib* یکی از مهارکننده‌های *Cathepsin K* است. آنزیم کلاژناز استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند. استئوکلاست به زندگی خود ادامه می‌دهد، ولی از استخوان‌خواری آن جلوگیری می‌شود. در یک کارآزمایی بالینی شاهددار بسیار بزرگ (شامل

حدود ۱۷۰۰۰ زن یائسه دچار استئوپوروز) توده استخوان در ستون مهره و سر ران به مقداری زیاد افزایش یافت و شکستگی‌های مهره، سر ران و همه شکستگی‌های غیر مهره‌ای هم کم شد. چیزی نمانده بود که این ماده به صورت دارو عرضه شود. متأسفانه *Odanacatib* با افزایش قابل ملاحظه سکنه مغزی همراه بود. در سپتامبر ۲۰۱۶ این ماده را کنار گذاشتند.

در مردان دچار استئوپوروز وابسته به کمبود سطح تستوسترون، برای درمان استئوپروزشان از تستوسترون استفاده شده است. مدارکی داریم که نشان می‌دهد تستوسترون تراکم استخوان را زیاد می‌کند، ولی هیچ آماری نداریم که نشان بدهد وضع استخوان‌ها از نظر شکستگی بهتر شده باشد. تستوسترون مخصوصاً در مردان مسن اثرات متعدد دیگری (از جمله هیپروفی پروستات) دارد، و در هنگام تصمیم برای درمان استئوپوروز با تستوسترون، باید همه جنبه‌های اثرات عمومی چنددستگاهی آن را در مد نظر داشت.

فلوراید سدیم در دو کارآزمایی موازی بزرگ، در اواخر دهه ۱۹۸۰ مورد آزمایش قرار گرفت. گرچه BMD به مقداری زیاد افزایش یافت، ولی این افزایش تا اندازه‌ای ناشی از ورود

فلوراید در کریستال هیدروکسی آپیتات بود. خطر شکستن استخوان‌ها کاهش نیافت و در واقع در استخوان‌های غیر از مهره، شکستگی‌ها زیاد هم شد. بنابراین فلوراید دیگر انتخابی موجود برای درمان استئوپوروز نیست.

### Strontium ranelate هیچ‌وقت در آمریکا مجوز

استفاده در استئوپوروز را دریافت نکرد، ولی در اروپا و چند کشور دیگر برای این منظور اجازه مصرف دارد. توده استخوان سرتاسر بدن را زیاد می‌کند، ولی بخش مهم این افزایش مربوط به وارد شدن استرنسیوم در هیدروکسی آپیتات است. در کارآزمایی بالینی این دارو خطر شکستن مهره‌ها را ۳۷ درصد و شکستن استخوان‌های غیر مهره را ۱۴ درصد کم می‌کند. تاثیر ضد استخوان‌خواری آن در حد متوسط است، ولی به همان اندازه استخوان‌سازی (طبق بررسی بیوشیمیائی) را افزایش نمی‌دهد. در ۲۰۱۴ مصرف استرنسیوم را محدود کردند زیرا خطر بیماری قلبی عروقی را زیاد می‌کرد و گاه واکنش پوستی شدید پیدا می‌شد. ترومبوز وریدی هم اندکی افزایش می‌یافت.

چندین مطالعه کوچک در مورد هورمون رشد، چه به تنهایی و چه به همراه داروهای دیگر، انجام شده است. نتایج در



همه آنها همخوان نبود و تاثیر مثبت بر استخوان‌ها هم چندان زیاد نبود.

## راه‌هایی غیر از دارو

بستن بالشتک حفاظتی در اطراف ران که ناحیه تروکانتری سر ران را بپوشاند، از شکستن سر ران در سال‌خورده‌های ساکن آسایشگاه‌ها جلوگیری می‌کند. استفاده از حفاظ سر ران چندان زیاد نیست، زیرا پرزحمت و همکای افراد هم کم است. با ساختن وسایل نوین، این موانع برطرف می‌شود و به عنوان وسایل کمکی درمان می‌توان از آنها استفاده کرد.

## *Vertebroplasty* و *Kyphoplasty* نیز از راه‌های غیر

دارویی درمان شکستگی‌های دردناک مهره‌ها هستند. داده‌های موجود به نفع اقدام جراحی برای شکستگی مهره‌ها نیست، زیرا این اعمال گرچه درد را کم می‌کنند، ولی نگرانی‌هایی در مورد افزایش خطر شکستن مهره‌ها در درازمدت وجود دارد.

## نظارت بر درمان

برای نظارت بر درمان استئوپوروز، اکنون هیچ دستورالعمل مورد قبول مناسبی وجود ندارد. چون اکثر درمان‌های استئوپوروز، به‌طور میانگین توده استخوان را به مقداری اندک تا

متوسط زیاد می‌کنند، معقولانه به نظر می‌رسد که سنجش تراکم استخوان را ابزاری برای نظارت بر امر درمان استئوپوروز به حساب بیاوریم.

تغییرات در مهره باید از حدود ۴ درصد و در سر ران باید از ۶ درصد بیشتر شود تا بتوانیم بگوئیم در آن فرد تغییر قابل ملاحظه‌ای رخ داده است. سر ران جای مناسب‌تری است، زیرا هم وسعت سطح مورد بررسی، زیادتر است و هم نتایج اندازه‌گیری‌های مختلف، همخوانی قابل قبول بیشتری با هم دارند. چند سال وقت لازم است تا داروها، تغییراتی به این اندازه (آن هم اگر بتوانند) ایجاد کنند. در نتیجه ممکن است مخالفت کنند که سنجش تراکم استخوان هر دو سال یکبار تکرار شود. تنها کاهش قابل ملاحظه BMD باید انگیزه‌ای باشد برای تغییر برنامه درمان طبی، زیرا همان‌طور که انتظار می‌رود در بسیاری از افراد پاسخ‌ها زیادتر از حدی نیست که تکنیک‌های اندازه‌گیری فعلی قادر به یافتن آن هستند.

در نظارت بر درمان می‌توان از مارکرهای بیوشیمیایی تبدالات استخوان کمک گرفت. در عرض سه ماه از آغاز درمان با داروهای مجاز، تغییرات قابل ملاحظه‌ای در آن‌ها پیدا می‌شود، فایده دیگر این مارکرهای بیوشیمیایی آن است که می‌تواند

همکاری بیمار را جلب کند. معلوم نیست کدام نقطه پایانی بیشترین فایده را دارد. اگر از مارکرهای تبادلات استخوان استفاده کردید، پیش از شروع درمان باید آن‌ها را اندازه بگیرید و بعد از ۳ الی ۴ ماه یا بیشتر بعد یا دیرتر آن را تکرار کنید. در کل تغییر در مارکرهای تبادلات استخوان باید ۳۰ الی ۴۰ درصد کمتر از مقدار پایه باشد، تا قابل ملاحظه به حساب بیاید، زیرا این آزمون-ها، هم از نظر بیولوژیک و هم از نظر تکنیک اندازه‌گیری بسیار متغیری هستند. چون مارکرها سریع‌تر از تراکم استخوان تغییر می‌کنند، اغلب از نشانه‌های زودرس تاثیر درمان هستند. در حال حاضر Collagen C- telopeptide مارکر مقبول‌تر استخوان-خواری است. آن را در نمونه سرم صبح ناشتا اندازه می‌گیرند. استئوکلسین یا P1NP = Propeptide of type 1 collagen مارکرهای مورد قبول استخوان‌سازی هستند.

### استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید (GCIO)

شکستگی‌های استئوپوروزی، از پی‌آمدهای کاملاً مشخص زیادی کورتیزول در سندروم کوشینگ است. داروهای گلوکوکورتیکوئیدی، شایع‌ترین شکل استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید را ایجاد می‌کنند. برای درمان انواع مختلف

بیماری‌ها از جمله بیماری‌های مزمن ریه، آرتريت روماتوئيد، و ساير بیماری‌های بافت همبند، بیماری التهابی روده، و پس از پیوند اعضا از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌شود. استئوپوروز و شکستگی‌های مرتبط با آن از عوارض وخيم درمان مزمن با گلوکوکورتیکوئیدهاست. اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر استخوان‌ها اغلب روی تغییرات ناشی از افزایش سن و یائسگی سوار می‌شود، عجيب نیست اگر بیشترین کسانی که دچار چنین وضعی می‌شوند، زنان و سالخورده‌ها هستند. واکنش استخوان به استروئیدها بسیار نامتجانس است، ولی حتی افراد جوان در حال رشد و نمو هم اگر تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها قرار بگیرند، ممکن است با شکستگی مراجعه کنند.

خطر شکستن استخوان به دوز و مدت درمان با گلوکوکورتیکوئید بستگی دارد؛ داده‌های اخير حاکی از آن است که هیچ دوزی بی‌خطر نیست. در اولین ماه‌های پس از شروع درمان، استخوان سریع‌تر از دست می‌رود و استخوان تیغه‌ای شدیدتر از استخوان قشری آسیب می‌بیند. به همین دلیل نشان داده شده که شکستگی در سه ماه اول درمان با استروئید، افزایش می‌یابد. خطر شکستن هر دو منطقه، هم استخوان‌های محوری، هم استخوان‌های اندام‌ها از جمله خطر شکستن سر ران زیاد می‌شود. استروئید به هر راهی مصرف شود، از جمله به صورت دوز بالای

استنشاقی یا داخل مفصلی، باعث ازدست رفتن استخوان می‌شود. تجویز آن به صورت یک روز درمیان هم تاثیر ویرانگر گلوکوکورتیکوئیدها بر استخوان را تخفیف نمی‌دهد.

## پاتوفیزیولوژی

گلوکوکورتیکوئیدها از طریق چند مکانیسم زیر باعث از دست رفتن استخوان می‌شوند:

(۱) - کار استئوبلاست‌ها را مهار می‌کنند و مرگ خود خواسته برنامه ریزی شده استئوبلاست‌ها را افزایش می‌دهند و در نتیجه این تغییرات، استخوان‌سازی تازه مختل می‌شود.

(۲) - استخوان‌خواری افزایش می‌یابد، که احتمالاً تاثیری ثانویه است.

(۳) - جذب کلسیم از روده کم می‌شود؛ این کاهش احتمالاً اثری است که ربطی به ویتامین D ندارد.

(۴) - دفع کلسیم با ادرار زیاد می‌شود، شاید درجاتی از هیپرپاراتیروئیدی ثانویه پیدا می‌شود.

(۵) - آندروژن‌های آدرنال کم می‌شود و ترشح استروژن‌ها و آندروژن‌ها هم، از تخمدان و بیضه کاهش می‌یابد، و

(۶) - گلوکوکورتیکوئید میوپاتی ایجاد می‌کند که هم تاثیرات بر استخوان‌ها و هوموستاز کلسیم را شدت می‌بخشد و هم خطر سقوط را افزایش می‌دهد.

استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید شایع است، لذا در تمام بیمارانی که قرار است درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئید شروع شود یا هم اکنون هم تحت این نوع درمان هستند، باید بررسی پُراهمیت وضع استخوان‌ها را انجام داد. عامل‌های خطر قابل تغییر را پیدا کنید، از جمله به عواملی که خطر سقوط را زیاد می‌کنند، توجه نمائید. هنگام معاینه، قد بیمار و قدرت عضلات او را اندازه بگیرید. آزمایشات باید شامل اندازه-گیری مقدار کلسیم ادرار ۲۴ ساعته هم باشد. تمام بیمارانی که تحت درمان درازمدت (بیش از سه ماه) با گلوکوکورتیکوئیدها هستند باید با DXA، تراکم استخوان هم مهره‌ها و هم سر ران را اندازه بگیرید. اگر تنها امکان انجام سنجش فقط یک ناحیه وجود داشته باشد، ترجیحا در افراد کمتر از ۶۰ سال، ستون مهره و در افراد مسن‌تر از ۶۰ سال، سر ران را اندازه بگیرید.

## پیش‌گیری

می‌توان جلوی ازدست رفتن استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئید را گرفت، و خطر شکستن استخوان‌ها را به

مقداری قابل ملاحظه کاهش داد. هدف‌های کلی این کار باید شامل تجویز کمترین دوز ممکن برای درمان بیماری زمینه‌ای باشد. در مواردی که امکان دارد، گلوکوکورتیکوئید را به صورت مالیدنی یا استنشاقی به بیمار بدهید. نکته پراهمیت دیگر کاستن از عامل-های خطر است. کشیدن سیگار را کنار بگذارد، نوشیدن الکل را محدود کند، و در حد امکان ورزش تحمل وزن یا مقاومتی انجام بدهد. تمام بیماران باید کلسیم و ویتامین D کافی، خواه با غذا، خواه به صورت مکمل دریافت کنند.

### درمان استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید

در کارآزمایی‌های بالینی معلوم شده که چندین بی-فسفونات از جمله آلدروونات، ریزدروونات، و اسید زولدرونیک در بیماران که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید هستند، خطر شکستن استخوان‌ها را کم می‌کنند. FDA این داروها را برای استفاده در درمان GCIO تأیید کرده است. تری‌پاراتید هم برای درمان GCIO مجوز گرفته است. در یک کارآزمایی تری‌پاراتید و آلدروونات را باهم مقایسه کردند؛ معلوم شد در کسانی که تری-پاراتید مصرف می‌کردند، در مقایسه با گروه تحت درمان با آلدروونات بودند، BMD خیلی بیشتر افزایش یافته بود و خطر شکستن استخوان هم به مقداری چشمگیرتر کم شده بود. یک

مطالعه در مورد دنوزوماب نشان داد که در درمان GCIO، این دارو خیلی بیشتر از ریزدرونات موثر است. کالج آمریکائی روماتولوژی، دستورالعملی برای درمان GCIO منتشر کرده است.



## ■■FURTHER READING

Black DM, Rosen CJ: Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 374:2096, 2016.

Black DM et al: Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med* 383:743, 2020.

Compston J: Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *Endocrine* 61:7, 2018.

Cosman F et al: Spine fracture prevalence in a nationally representative sample of US women and men aged  $\geq 40$  years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013–2014. *Osteoporos Int* 28:2319, 2017.

Cosman F et al: Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 32:198, 2017.

Khosla S, Hofbauer LC: Osteoporosis treatment: Recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:898, 2017.

Reid IR: A broader strategy for osteoporosis interventions. *Nat Rev Endocrinol* 16:333, 2020.

Roux C, Briot K: Imminent fracture risk. *Osteoporos Int* 28:1765, 2017.

[https://t.me/MHAN\\_Endpublic](https://t.me/MHAN_Endpublic)

[https://t.me/MHAN\\_Endocrine](https://t.me/MHAN_Endocrine)

[www.hedayatiomami.com](http://www.hedayatiomami.com)