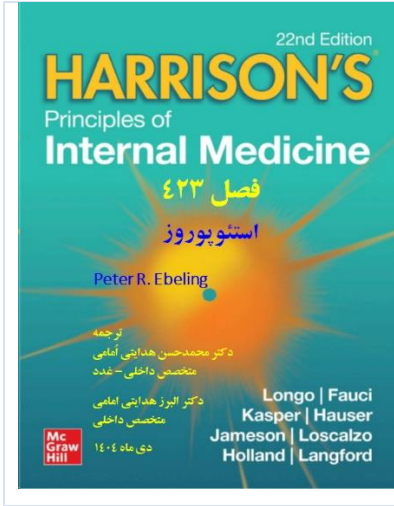


قسمت ۱۲: اندوکرینولوژی و متابولیسم
بخش ۴- بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی

فصل ۴۲۳- استئوپوروز



فصل ۴۲۳

استئوپوروز

Peter R. Ebeling

از کتاب هاریسون ۲۲،

۲۰۲۵

ترجمه

دکتر محمدحسن هدایتی امامی
متخصص داخلی - غدد

دکتر البرز هدایتی امامی
متخصص داخلی

دی ماه ۱۴۰۴

https://t.me/MHAN_Endopublic

https://t.me/MHAN_Endocrine

www.hedayatiomami.com

فهرست	
۵	مقدمه
۵	تعریف
۸	اپیدمیولوژی
۱۸	پاتوفیزیولوژی
۱۸	بازسازی استخوان
۳۰	کلسیم غذا
۳۲	ویتامین D
۳۵	وضع استروژن
۳۸	فعالیت بدنی
۴۱	بیماریهای مزمن
۴۳	داروها
۴۶	سیگار
۴۶	عامل های بالقوه دیگر
۴۷	تشخیص
۴۷	اندازه گیری تراکم استخوان
۵۳	در چه کسانی توده استخوان را اندازه بگیریم؟
۵۷	تصویربرداری از مهره ها
۵۹	بیمار دچار استئوپوروز را چگونه رسیدگی کنیم؟
۶۲	ارزیابی روتین آزمایشگاهی
۶۷	بیوپسی استخوان
۶۸	مارکرهای بیوشیمیائی
۷۱	درمان استئوپوروز
۷۱	شکستگی ها را چگونه درمان کنیم؟
۷۵	فرصت های ازدست رفته
۷۶	درمان بیماری زمینه ای
۷۶	کم کردن عامل های خطر
۷۸	توصیه های تغذیه ای
۷۸	کلسیم
۸۳	ویتامین D

۸۵	سایر مواد مغذی		
۸۷	فعالیت بدنی / ورزش		
۸۰	درمان داروئی استنوپوروز		
۹۲	داروهای ضد استخوان خواری		
۹۲	استروژن‌ها		
۹۴	داده‌ها در مورد شکستگی‌ها		
۹۸	راه اثر		
۱۰۰	پروژستین‌ها		
۱۰۰	SERM ها		
۱۰۴	طرز اثر		
۱۰۵	بی‌فسفونات‌ها		
۱۱۳	عوارض ناخواسته شایع بی‌فسفونات‌ها		
۱۱۷	طرز اثر بی‌فسفونات‌ها		
۱۱۸	کلستونین		
۱۲۰	طرز اثر کلستونین		
۱۲۶	دنوسوماب Denosumab		
۱۱۵	طرز اثر دنوسوماب		
۱۲۷	داروهای آنابولیک		
۱۲۷	هورمون پاراتیروئید (PTH)		
۱۳۰	مقایسه با درمان‌های ضد استخوان خواری		
۱۳۳	طرز اثر تریپاراتید		
۱۳۴	آبالوپاراتید Abaloparatide		
۱۳۶	روموزوماب Romosozumab		
۱۳۸	مقایسه با درمان‌های ضد استخوان خواری		
۱۴۱	مقایسه با سایر درمان‌های آنابولیک		
۱۴۲	توالی درمان		
۱۴۵	داروهای دیگر؛ فاقد مجوز در امریکا		
۱۴۶	راه‌هایی غیر از دارو		
۱۴۷	نظارت بر درمان		
۱۴۹	استنوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید (GCIOP)		
۱۵۰	پاتوفیزیولوژی		

۱۵۱	ارزیابی بیمار			
۱۵۲	پیشگیری			
۱۵۳	درمان استنوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید			
۱۵۴	FURTHER READING			

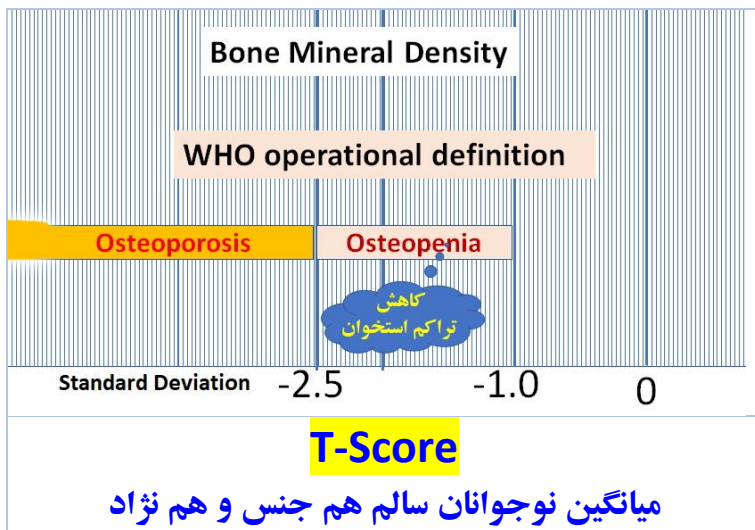
مقدمه

استئوپوروز حالتی است که در آن استحکام استخوان کم شده و شکنندگی آن افزایش یافته است. در زنان یائسه شایع تر از همه است، ولی ۳۰٪ شکستگی های ناشی از افزایش شکنندگی استخوان، در مردان رخ می دهد. سایر بیماری های زمینه ساز، منجر به استئوپوروز ثانویه می شوند. تظاهرات بالینی استئوپوروز اصولاً عبارتند از شکستگی هائی در مهره ها، استخوان های غیر از مهره، و شکستگی های سر ران. بیش از ۱۰ میلیون آمریکائی دچار استئوپوروز هستند، لیکن اکنون تنها بخشی قلیلی از آن موارد را تشخیص می دهند و درمان می کنند.

تعریف

استئوپوروز عبارتست از کاهش استحکام استخوان به نحوی که آن را شکننده می کند و منجر به افزایش خطر شکستن شود. برای تعریف استئوپوروز از «تراکم مواد معدنی» استخوان استفاده می کنیم، لیکن عوامل پراهمیت دیگری هم وجود دارند، نظیر درهم ریختگی ساختمان میکروسکوپی و ناهمترازی اجزاء

استخوان. بنابراین تکیه تنها بر «تراکم مواد معدنی استخوان» ممکن است شکنندگی استخوان را کمتر از واقع برآورد کند.



سازمان بهداشت جهانی تعریفی عملی برای استئوپوروز ارائه داده است: هر کس تراکم استخوانش کمتر از $2/5$ انحراف معیار (Standard Deviations=SD) از میانگین نوجوانان سالم هم جنس و هم نژاد خودش باشد، دچار استئوپوروز است. این معیار را $T\text{-score}$ هم می‌نامند که به صورت $-2/5$ ($T\text{-score}$ of -2.5) نمایش می‌دهند. در مورد زنان یائسه‌ای که تراکم استخوانشان در حد پائینی جوانان سالم است [در حد $T\text{-score}$ مساوی یا کمتر از $-1/0$ تا $-2/5$) ($T\text{-score} < -1.0$ to $-2/5$)

2.5-) می گویند دچار **کاهش تراکم استخوان** یا استئوپنی 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 ۵۰ 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. به‌همین دلیل بیشتر بر خطر مطلق شکستگی تاکید کردند، و سن، جنس، و سایر عامل‌های خطر بالینی با یا بدون تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) را با هم تلفیق کردند تا خطر ده ساله شکستن سر ران یا شکستگی استئوپوروزی مهم را محاسبه کنند. با ابزارهایی نظیر **FRAX** یا محاسبه‌گر خطر شکستگی **Gravan** توانستند برای **درمان** استئوپوروز آستانه‌ی مداخله تعیین کنند؛ این آستانه ممکن در هر کشور فرق کند و با آستانه **تشخیصی** (مثلاً تی اسکور مساوی یا کمتر از ۲/۵) تفاوت داشته باشد.

شکستگی‌های مرتبط با استئوپوروز عبارتست از شکستن هر استخوان در بزرگ‌سالان در اثر ترومایی که معادل سقوط از

وضعیت ایستاده یا ارتفاعی کمتر روی بدهد؛ در این مورد، شکستن انگشتان دست و پا، صورت، یا جمجمه به حساب نمی-آید. لیکن در مطالعات اخیر معلوم شد هر نوع شکستگی ترومائی را باید نشانه‌ای احتمالی از وجود مشکلی زمینه‌ای در استخوان‌ها تلقی کرد و آنان را موردی ارزیابی بیشتری قرار داد.

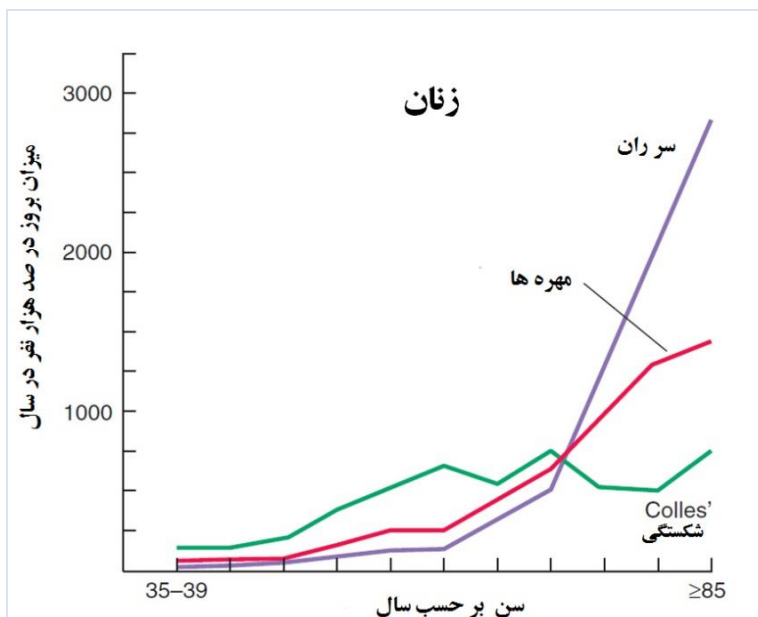
اپیدمیولوژی

در ایالات متحده آمریکا تا ۱۰/۸ میلیون زن و ۲/۵ میلیون مرد (بر مبنای سنجش تراکم استخوان در مهرهای کمری، کُل سر ران یا گردن سر ران، T-score کمتر از ۲/۵-) دچار استئوپوروزند. 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 ۱۹ میلیارد دلار است. طبق برآوردها، این مشکل بیشتر خواهد شد، زیرا مردم سالخورده‌تر می‌شوند. در جهان نیز شکستگی سر ران رو به افزایش است و همراه با آن هزینه‌ها هم زیادتر می‌شود. تخمین

می‌زنند که غفلت در تشخیص و درمان شکستگی استئوپوروزی اول، تنها به خاطر شکستگی دوم، شش میلیارد خرج روی دست Medicare می‌گذارد. چهل میلیون آمریکائی دیگر دچار **استئوپنی** هستند؛ این افراد بالقوه بیش از معمول در معرض شکستن استخوان‌ها هستند و با احتمال زیاد وضع‌شان به استئوپوروز منتهی می‌شود. گرچه استئوپوروز اکثراً وابسته به سن است، لیکن افرادی هستند که خطر پیدایش استئوپوروز در آنان زیاد است. در زمان تعطیل شدن کار تخدامان در زمان یائسگی (به‌طور میانگین در حوالی ۵۰ سالگی) توده استخوان در ۵ الی ۷ سال بعدی، به سرعت از دست می‌رود، به‌نحوی که اکثر زنان در سنین ۷۰ الی ۸۰ سالگی به آن‌چنان وضعیتی می‌رسند که معیارهای تشخیص استئوپوروز در موردشان صدق می‌کند. با مسن‌تر شدن جمعیت‌ها، تعداد افراد مبتلاء به استئوپوروز و مبتلاء به شکستگی‌ها هم زیاد می‌شود. چون بسیاری از شکستگی‌های منصوب به استئوپوروز در کسانی اتفاق می‌افتد که دچار **استئوپنی** هستند، یافتن آن افرادی که خطر مطلق شکستن استخوان‌ها در آنان زیاد است و ارزیابی و درمان آنان، به صورت مسئله بسیار مهم درآمده‌است.

اکثر شکستگی‌ها، مخصوصاً شکستگی‌های سر ران و مهره با افزایش سن به‌طور نمائی زیاد می‌شود (شکل ۴۲۳-۱).



شکل ۴۲۳-۱- اپیدمیولوژی شکستگی سر ران، مهره‌ها و میچ دست بر حسب سن

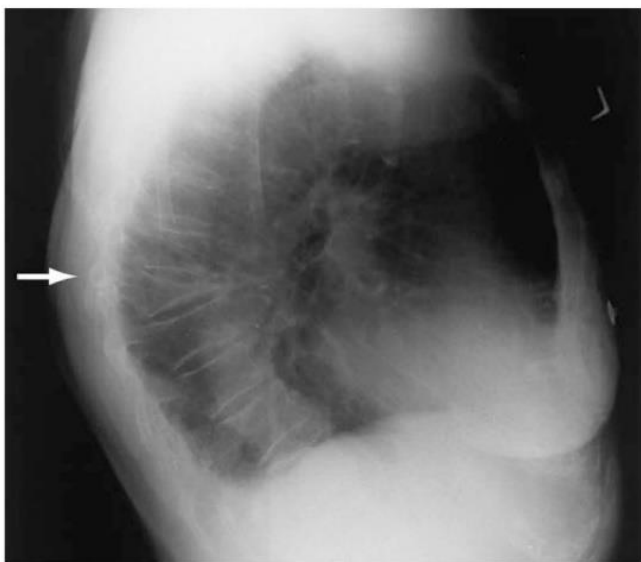
خطر شکستن استخوان در سرتاسر زندگی زن سفید پوستی که به ۵۰ سالگی رسیده است، حدود ۵۰ درصد است و در حالیکه در مردان ۵۰ ساله همین خطر حدود ۲۵ درصد است. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که علی‌رغم کاهش میزان شکستگی وابسته به سن، تعداد شکستگی‌ها از جمله شکستگی سر ران، روبه افزایش است که ممکن است به سالخورده‌تر شدن مردم جهان

یا غفلت در ارزیابی و درمان بیمارانی که خطر مطلق شکستگی در آنان زیاد است، ربط داشته باشد.

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. شکستگی سر استخوان ران با رنجوری و آزرده‌گی و مرگ 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 و 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. بیشترین ترس بیماران همین مسئله است.

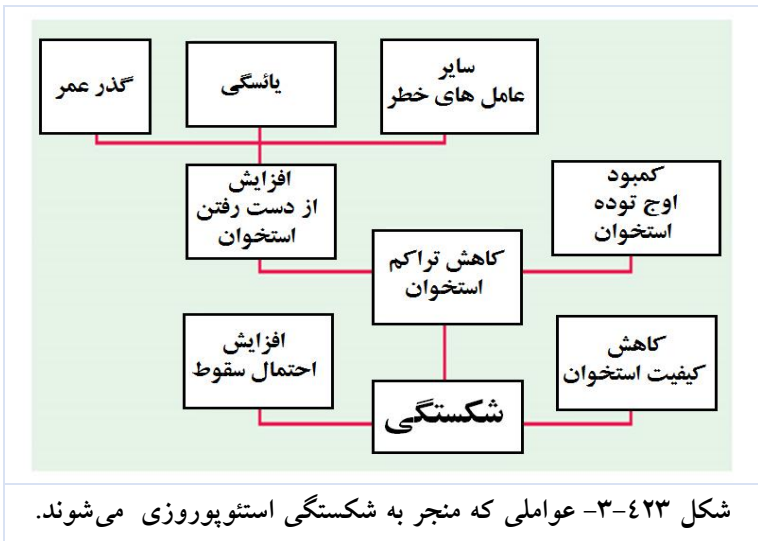
در آمریکا هر سال حدود پانصد هزار شکستگی علامت-دار مهره‌ها اتفاق می‌افتد، ولی در واقع سالیانه ممکن است بیش از یک میلیون شکستگی مهره رخ بدهد، زیرا در زمان وقوع تنها به یک سوم آن‌ها پی می‌برند. بسیاری از این شکستگی‌های خاموش

مهره‌ها اتفاقی، در زمان انجام رادیوگرافی برای مقاصد دیگر کشف می‌شوند (شکل ۲۳-۲). یا از روی کاهش قابل ملاحظه قد (بیش از ۴ سانتیمتر) به آن توجه می‌کنند. این مهره‌های شکسته بدون علامت، نشانه مهمی از شکننده بودن استخوان‌ها هستند و خطر شکستگی‌های بعدی را زیاد می‌کند. شکستگی مهره، همانند سایر شکستگی‌های استئوپوروزی، رنجوری درازمدتی ایجاد می‌کند و مرگ و میر را افزایش می‌دهد. وقوع اولین شکستگی، احتمال شکستگی‌های بعدی را مخصوصاً در همان یک سال اول، زیاد می‌کند.



شکل ۲۳-۲- رادیوگرافی نمای نیم‌رخ ستون مهره‌ها: استئوپنی چندین مهره، تغییر شکل شدید مثلثی مهره‌ها با فشردگی قدام مهره.

عواقب آن عبارتند از کوتاه شدن قد، 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 میچ دست نزدیک به ۴۰۰ هزار آمریکائی می‌شکند. در مبتلایان به استئوپوروز، استخوان‌های دیگر (حدود ۱۵۰ هزار شکستگی لگن، و بیش از ۱۰۰ هزار شکستگی ابتدای بازو) هم دچار شکستگی می‌شود. در اثر افزایش شکنندگی استخوان‌ها، در استخوان‌های دچار استئوپوروز، آستانه شکستن پائین آمده است

(شکل ۴۲۳-۳). در بیمارانی که دارای خطر استئوپوروز هستند، شکستگی ناشی از تروما هم زیاد می‌شود. در حال حاضر کمتر از ۲۰٪ مبتلایان به شکستگی در همان شش ماه اول، از نظر استئوپوروز بررسی می‌شوند یا تحت درمان قرار می‌گیرند. برای شکستگی تعدادی عامل خطر بالینی وجود دارد؛ موارد شایع در جدول ۴۲۳-۱ ذکر شده‌است.

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
بالتوجه 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

شکستگی استئوپوروزی قبلی، سابقه خانوادگی شکستگی سران، شاخص توده بدن پائین، استعمال دخانیات، و نوشیدن الکل زیاد همگی پیش‌گوکننده مستقل شکستن استخوان‌ها هستند. بیماری‌های مزمن، مثل آرتریت روماتوئید، خطر بروز استئوپوروز را زیاد می‌کنند؛ بیماری‌های مرتبط با سوءجذب (مثل بیماری سلیاک) و هیپوگنادی مردان 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 ۴۲۳-۱). برای استئوپوروز عامل‌های خطر زیادی مطرح کرده‌اند، از جمله گلوکوکورتیکوئیدها، مهارکننده‌های آروماتاز، درمان به صورت حذف آندروژن‌ها، آلودگی هوا، تریکلوزان، جراحی ضدچاقی، دیابت شیرین، حوادث عروقی مغز، زوال عقل (از جمله بیماری آلزایمر)، مرگ همسر، و افسردگی و درمان آن با SSRI، و مهارکننده‌های پمپ پروتون را می‌توان نامبرد.

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 تمام جهان شکستگی‌های استئوپوروزی، در زنان شایع تر از مردان است؛ و با احتمال زیاد ناشی از آن است که نقطه اوج توده استخوان زنان ارتفاع کوتاه‌تری دارد و دیگر آن‌که زنان پس از یائسگی به سرعت 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 استئوپوروزی، عامل خطر شکستگی‌های بعدی است (جدول ۴۲۳-۱). شکستگی مهره‌ها خطر شکستن مهره‌های دیگر و استخوان‌های محیطی نظیر سر ران و مچ دست را افزایش می‌دهد. شکستگی مچ 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. هر شکستگی در زنان مسن‌تر از ۵۰ سال و در مردان مسن‌تر از ۶۰ سال باید مشوقی باشد برای بررسی آنان از نظر استئوپوروز. اما این اقدام در اکثریت موارد انجام نمی‌شود، زیرا امکانات موجود بسیار تبعض‌آمیز است. 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 استئوپروز خوب ارزیابی و خوب درمان می‌شود. با این اقدامات، نتایج بهتر شده‌است. لیکن در کشورهایی که نظام پرداخت یگانه‌ای برای پرداخت هزینه‌ها وجود ندارد یا نظام مراقبت‌های بهداشتی بسته‌ای دارند، کاربرد آن بسیار دشوار است.

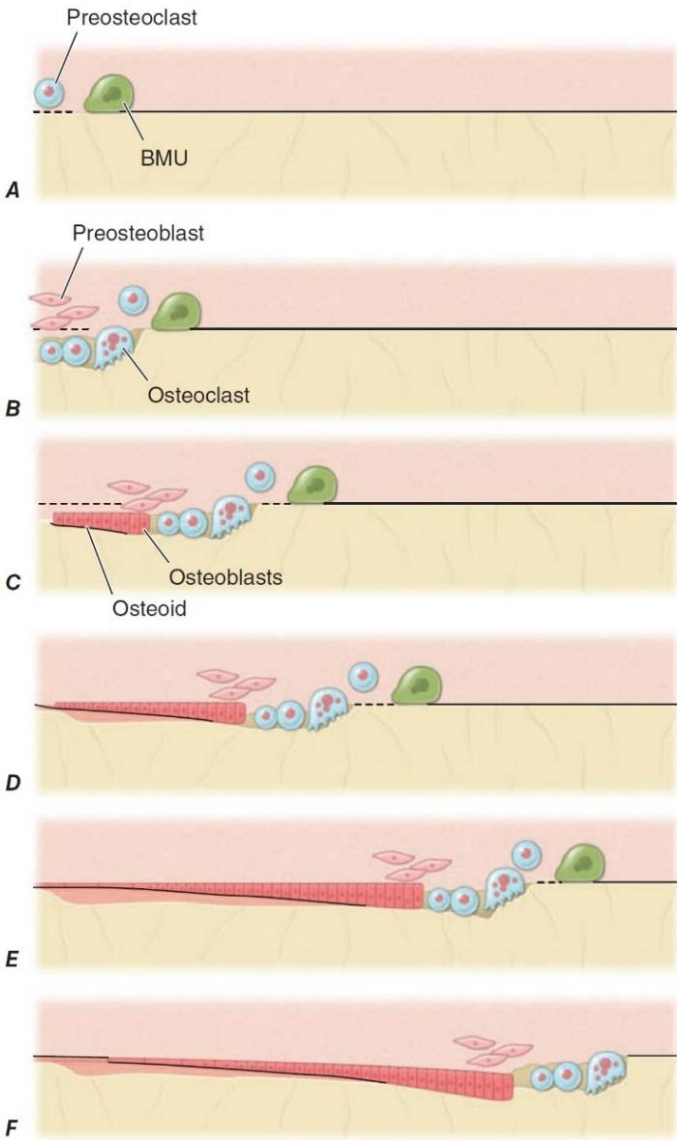
منحنی خطر شکستن استخوان بعدی در پی شکستگی اول، خطی نیست. خطر شکستگی دوم در همان ۱۲ - ۲۴ ماه اول پس از شکستگی اول به صورت نمایی زیاد می‌شود. بر این مبنا، مفهوم **خطر قریب الوقوع شکستگی** را مطرح کرده‌اند. در مطالعه‌ای اخیر روی داده‌های بزرگ مقیاس Medicare معلوم شد تقریباً ۲۰ درصد زنان در عرض دو سال اول 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

اوج توده استخوان اگر کم باشد زمینه ساز بروز استئوپوروز می‌شود، البته با دخالت عوامل هورمونی، ژنتیکی، و تغذیه‌ای. تاثیر گذر عمر بر بازسازی استخوان و دخالت عوامل درون‌زاد و بیرونی هم، بر آن سوار می‌شود. بنابراین برای دانستن پاتوفیزیولوژی ازدست رفتن استخوان (فصل ۴۲۱) و دانستن اثرات داروهای تجویزی، باید بنیان‌های همین جریان بازسازی استخوان را خوب یاد بگیریم.

در دوران رشد، با رشد خطی و اضافه شدن بافت استخوانی بر پریوست قشری، اندازه استخوان زیاد می‌شود. (شکل ۴۲۳-۴). این جریان اخیر 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 تطبیق بدهند. افزایش تولید هورمون جنسی در دروان بلوغ برای به کمال رسیدن اسکلت استخوانی بدن لازم است؛ در اثر آن در ابتدای بزرگسالی، اوج توده استخوانی حاصل می‌شود.



شکل ۴-۲۳-۴- 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 پیدا و 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 محرک‌هایی، پرواستئوبلاست‌ها را وادار به تکثیر می‌کند.

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

D- استئوبلاست‌ها به ساختن و افزودن مواد معدنی به ساخته-های خود ادامه می‌دهند. استوئیدهای قبلی شروع به کانی‌شدن می‌کنند (خطوط 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 کوتاه‌تر شدن اوج توده استخوان همراه است و این کمبود در هر دو جنس در

دوره بزرگسالی هم باقی می‌ماند. تفاوت **اندازه** اسکلت در زن و مرد، پس از بلوغ روی می‌دهد، و استخوان‌ها در مردان بزرگتر از زنان است؛ ولی تراکم واقعی مواد معدنی استخوان در دو جنس شبیه هم است. تغذیه و فعالیت بدنی نقشی مهم در رشد دارند، ولی در اصل، این فاکتورهای ژنتیکی هستند که اوج توده 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-1. هیچ مجموعه مارکرهای ژنتیکی وجود ندارد که بتوان با کمک آن‌ها استئوپوروز را تشخیص داد. 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 فعال‌کننده 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

۲- نقشی به عنوان خزانه کلسیم بدن تا در هنگام نیاز سطح کلسیم سرم را در حد طبیعی برقرار نگه دارد.

بازسازی استخوان ممکن است توسط آسیب‌های میکروسکوپی استخوان فعال شود؛ این آسیب‌ها در اثر استرس‌های زیاد یا تجمع استرس‌ها ایجاد می‌شوند. برداشت حاد کلسیم شامل دو علت است: یکی استخوان‌خواری با میانجی‌گری استئوکلاست‌ها و دیگر برداشت کلسیم توسط استئوسیت‌ها. برداشت مزمن کلسیم علل دیگری دارد از جمله هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، افزایش بازسازی استخوان، و ازدست رفتن 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- β ، PTHrP، انترلوکین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، و اعضاء خانواده TNF)، همگی در امر تنظیم بازسازی استخوان دخالت دارند. این فاکتورها در اصل سرعت فعال‌شدن 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 ۴۲۱)

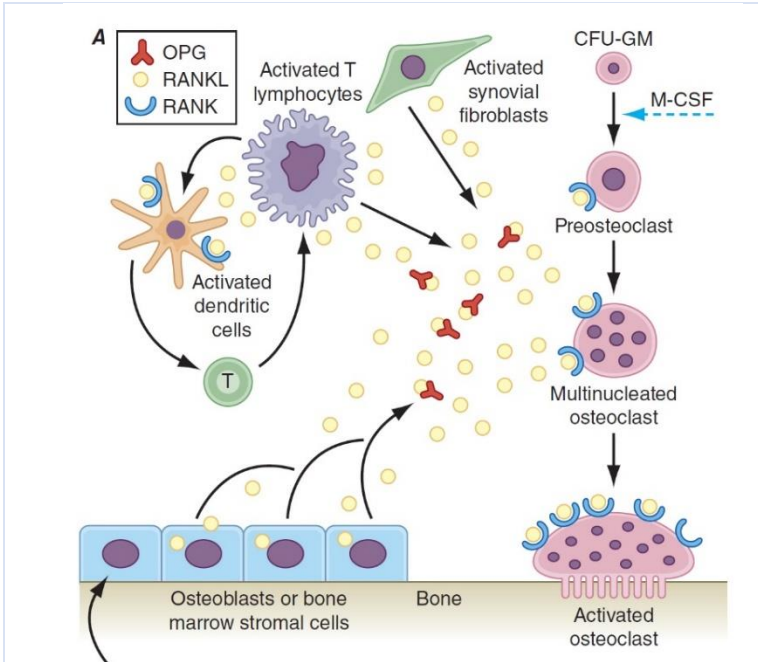
یک سیتوکین مسئول برقرار کردن ارتباط بین استئوبلاست‌ها، سایر یاخته‌های مغز استخوان، و استئوکلاست‌ها است؛ این سیتوکین همان چسبانه گیرنده RANK است و RANKL نامیده می‌شود. RANKL یکی از اعضاء خانواده TNF است توسط استئوسیت‌ها، استئوبلاست‌ها، و یاخته‌های معینی از دستگاه ایمنی ترشح می‌شود. گیرنده موجود روی استئوکلاست‌ها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

Receptor Activator of Nuclear factor- κ B (RANK)

RANKL به RANK می چسبد و راه نهائی مشترکی را فعال می کند که طی آن استئوکلاست ها ساخته می شوند، رشد و نمو می کنند و به فعالیت در می آیند. رقیبی هم برای RANKL وجود دارد. این رقیب را استئوبلاست ها ترشح می کنند و *osteoprotegerin* نامیده می شود (شکل ۴۲۳-۵). به نظر می رسد که با کنش/واکنش این سه عامل (RANK، RANKL، *osteoprotegerin*) است که تعداد و فعالیت استئوکلاست ها کم و زیاد می شود. عوامل موثر دیگر عبارتند از تغذیه (مخصوصا مقدار کلسیم غذاها)، سطح فعالیت بدنی. بخشی از کار تولید RANKL توسط راه اصلی صدور و اجرای دستورات Wnt انجام می گیرد.

فشار بار مکانیکی یا فاکتورهای هورمونی یا سیتوکینی، راه Wnt را به فعالیت در می آورد و با فعال شدن این راه، بر استخوان سازی افزوده می شود؛ این کار از دو طریق انجام می شود. از یک طرف استئوبلاست های بیشتری ساخته می شوند و بر فعالیت شان هم افزوده می شود و از طرف دیگر ترشح RANKL را کم می کنند که منجر به کاهش تولید استئوکلاست ها و کاهش فعالیت آن ها می شود. Sclerostin یکی از پروتئین های استئوسیت ها، مهارکننده اصلی راه Wnt است و از استخوان سازی جلوگیری می کند. ترشح آن توسط فعالیت های بدنی برداشتن وزنه، و PTH

مهار می‌شود. معلوم است که دانشمندان داروساز سروقت RANKL و راه‌های Wnt رفته‌اند و برای درمان استئوپوروز آن‌ها را هدف اصلی ساخت داروهای تازه قرار داده‌اند (به پائین مراجعه شود).



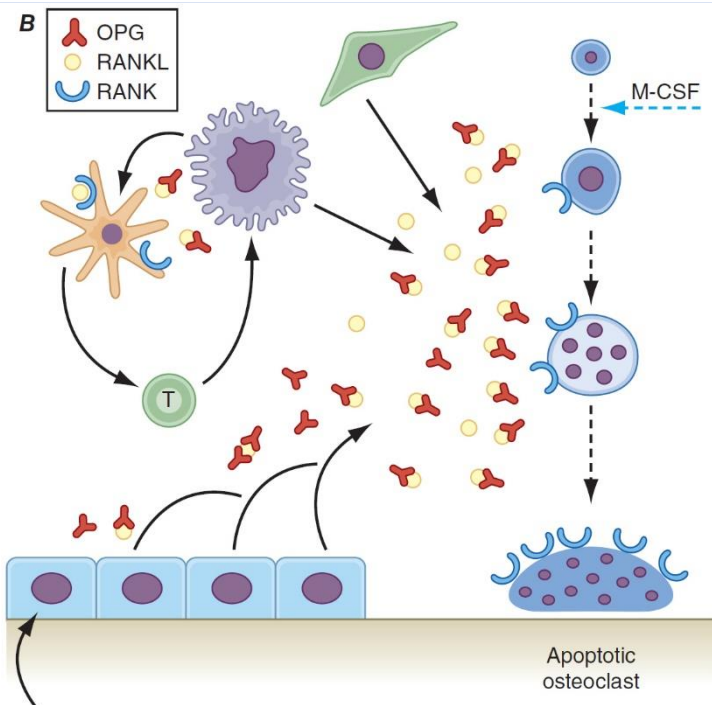
فاکتورهای افزایش-
دهنده استخوان خواری
و فاکتورهای موثر بر
کلسیم

1,25(OH)₂ vitamin D₃, PTH, PTHrP, PGE₂, IL-1, IL-6, TNF, prolactin, corticosteroids, oncostatin M, LIF

شکل ۴۲۳-۵ (بالا و پائین) نقش هورمون‌ها در استخوان خواری

در استئوبلاست‌ها، T cell های فعال شده، فیروبلاست‌های 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
یا ضد استخوان خواری

Estrogens, calcitonin, BMP 2/4, TGF- β ,
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; PGE₂, prostaglandin E₂; PTH, parathyroid hormone; RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B; TGF- β , transforming growth factor β ; TNF, tumor necrosis factor; TPO, thrombospondin.

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 مقداری ثابت باقی می‌ماند. لیکن پس از ۳۰ الی ۴۵ سالگی بدن دیگر قادر نیست استخوان‌خواری و استخوان‌سازی را متعادل نگه‌دارد؛ استخوان-خواری بر استخوان‌سازی فزونی می‌گیرد و استخوان ازدست می‌رود. این عدم تعادل در سنین مختلف شروع می‌شود. در استخوان‌های مختلف متفاوت است، در زنان پس از تعطیل شدن کار تخمدان (یا کمبود استروژن به هر علت دیگر)، شتاب می‌گیرد. ازدست‌رفتن زیاد استخوان ممکن است ناشی از افزایش کار استئوکلاست‌ها و/یا کاهش کار استئوبلاست‌ها باشد. علاوه بر آن افزایش در تعداد فعالیت‌های بازسازی استخوان، و بنابراین افزایش تعداد جایگاه‌هایی که مشغول بازسازی هستند، ممکن است عدم تعادل اندک هر واحد بازسازی را برجسته‌تر و عیان‌تر کند. افزایش تعداد جایگاه‌های مشغول به بازسازی استخوان در اثر وجود عدم تعادل بین استخوان‌خواری و استخوان‌سازی درون هر چرخه، موجب کاهش دائمی بافت استخوانی و درهم‌ریختگی ساختمان میکروسکوپی استخوان می‌شود.

در استخوان تیغه‌ای اگر استئوکلاست‌ها به درون تیغه‌ها رسوخ کنند، 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 اضافی 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 استخوانک

اکنون تنها ابزار بالینی که در اختیار ما است، یعنی همان DXA، تنها توده استخوان (به عنوان تخمینی از مواد معدنی استخوان) را اندازه می‌گیرد، نه ساختمان میکروسکوپی آن را.

چند ابزار تازه ساخته شده است تا بتوان با آن‌ها ساختمان میکروسکوپی استخوان را تخمیناً تعیین کرد. یکی از آن‌ها به نام **نمره استخوان تیغه‌ای** به عنوان ضمیمه‌ای غیرتهاجمی به DXA مهره‌ها عرضه شده است. یکی دیگر HR-pQCT (توموگرافی کامپیوتری کمی با رزولوشین بالای استخوان محیطی) است که هنوز در خیلی جاها در دسترس نیست.

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، بدن 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 استخوان-خواری 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. 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. تامین کلسیم مورد نیاز با غذا ارجحیت دارد. هرگاه بخش عمده کلسیم مصرفی از مکمل‌ها تامین شود به نظرمی‌رسد خطر پیدایش سنگ کلیه و شاید حوادث عروقی قلبی زیاد می‌شود (گزارشات پزشکی در این باره ضد و نقیض است و همه بررسی‌ها هم آن‌ها را تأیید نکرده‌است). دوز کلسیم مکمل کمتر از ۷۰۰ میلی‌گرم در شبانه روز با حوادث عروقی قلبی همراه نبوده است. مصرف کلسیم فراتر از مقادیر مذکور، فایده بیشتری ندارد. تنها با افزودن بر مقدار کلسیم مصرفی هم نمی‌توان جلوی تخریب استخوان ناشی از علل دیگر (مثلاً یائسگی) را گرفت.

ویتامین D

(به فصل ۴۲۱ هم مراجعه شود)

کمبود شدید ویتامین D در کودکان باعث راشی‌تیسزم 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 راشی‌تیسزم 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 و جنوبی 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 ۲۵-هیدروکسی ویتامین D برای تندرستی 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 (تجهره و اندام‌های فوقانی را خمیناً لااقل به مدت نیم ساعت در روز در معرض آفتاب قرار بدهند)، یا لااقل ۸۰۰ الی ۱۰۰۰ واحد ویتامین D در شبانه روز بخورند. در افرادی که پرخطر هستند (طبق آنچه در بالا ذکر شد)، مخصوصاً برای چاق‌ها، نیاز روزانه ممکن است حتی بیشتر از این مقدار باشد.

ویتامین D ناکافی منجر به هیپرپاراتیروئیدی 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 و جنوبی زمین در فصل زمستان، اگر مکمل
نخورند، سطح ویتامین D کاهش می‌یابد، زیرا در معرض مقدار
کافی پرتو فرابنفش B قرار نمی‌گیرند. 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 خفیف
ویتامین D رو به افزایش است. علت بخشی از آن کاهش تماس
با نور خورشید است. درمان با ویتامین D، سطح آن را به حد
طبیعی (بیش از ۳۰ ng/mL) می‌رساند، از افزایش بازسازی
استخوان ملایم آن، از دست رفتن استخوان، و شکستگی‌ها
جلوگیری می‌کند. ثابت شده 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.)

می‌گویند سطح ویتامین D بر خطر بروز و/یا شدت بیماری‌های دیگر، از جمله بر سرطان‌ها (کولون-رکتوم، پروستات، و پستان)، بیماری‌های خودایمنی، اسکروز متعدد، بیماری قلبی عروقی تاثیر دارد، لیکن اکثر کارآزمایی‌های بالینی شاهددار وجود چنین تاثیراتی را تأیید نکرده‌اند. در کسانی که کمبود ویتامین D دارند (با سطح ویتامین D کمتر از ۱۲ ng/mL)، مصرف ویتامین از تبدیل پیش‌دیابت به دیابت جلوگیری می‌کند. درمان افراد مبتلاء به کمبود ویتامین D با ویتامین D، خطر شکستگی‌ها را کاهش نمی‌دهد. برای اکثر بزرگسالان خوردن مکملی حاوی ۱۰۰۰ الی ۲۰۰۰ واحد در شبانه روز، هم کافی است هم ایمن.

وضع استروژن

کمبود استروژن از راه دو مکانیسم مجزا، ولی در هم تنیده، باعث از دست رفتن استخوان می‌شود. (۱) - جایگاه‌های تازه‌ی بازسازی استخوان را فعال می‌کند، 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 استخوان-خواری شکل بگیرد. این جریان پیش از یائسگی، پیش از قطع قاعدگی‌ها ظاهر می‌شود. به‌رحال عدم تعادل موجود در بازسازی منجر به کاهش دائمی توده استخوان می‌شود. علاوه بر آن خود همان وجود تعداد زیادتر جایگاه‌های بازسازی در استخوانبندی بدن، احتمال پیدایش تخلخل در تیغه‌ها را زیادتر می‌کند و قالب-های 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 سریع استخوان شده‌اند، بیشتر باشد (در مقایسه با افرادی که همان مقدار تراکم استخوان، برای‌شان طبیعی به حساب می‌آید). افزودن اخیر **نمره استخوان تیغه‌ای (TBS)** به اندازه‌گیری‌های DXA، تلاشی است برای یافتن همین تغییرات در شالوده و ساختمان استخوان. با اسکن HR-pQCT هم می‌توان مستقیماً آن را اندازه‌گیری کرد.

شایع‌ترین علت کمبود استروژن، همان تعطیل شدن کار تخمدان‌ها در زمان یائسگی است. در این وقت میانگین سن زنان

۵۱ سال است (فصل ۴۰۷). بنابراین با امید به زندگی کنونی، زنان پس از یائسگی به طور میانگین حدود ۳۵ سال، فاقد تخمدانی هستند که استروژن بسازد.

درمان سرطان پستان با برداشتن هر دو تخمدان یا با تجویز مهارکننده‌های آروماتاز بیش از پیش رواج می‌باید و حتی کمبود استروژنی که ایجاد می‌کند، شدیدتر از یائسگی است. کمبود استروژن چگونه باعث ازدست رفتن استخوان‌ها می‌شود؟ خلاصه‌ای از آن در شکل ۴۲۳-۵ 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 استئوبلاست‌ها 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 بینند. 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.

فعالیت بدنی

بی‌حرکتی، مثلاً بستری ماندن طولانی یا فلج شدن، باعث از دست رفتن قابل ملاحظه استخوان می‌شود. بر همین مبنا است که

توده استخوان ورزشکاران بیشتر از غیر ورزشکاران است. این افزایش توده استخوان، زمانی به بیشترین حد خود می‌رسد که محرک ورزشی در دوران رشد سال‌های پیش از بلوغ، یعنی در همان دورانی که ساختن استخوان در جریان است، شروع شود و در این صورت در هر دو جنس، ارتفاع اوج توده استخوان بالاتر خواهد رفت. بزرگسالان پس از از سرگیری فعالیت بدنی، قادر نیستند توده استخوان خود را چندان زیاد کنند. داده‌های اپیدمیولوژی اثرات مفید فعالیت بدنی شدید درازمدت را تأیید کرده است. در جوامع روستائی و در کشورهایی که مردم در سنین بالا هم همچنان به فعالیت بدنی خود ادامه می‌دهند، خطر شکستن استخوان کمتر است. هرگاه فعالیت بدنی در بزرگسالی شروع شود اثرات فعالیت‌های ورزشی مقاومتی پیشرونده بر استخوان‌ها در حد متوسط است؛ در یک کارآزمائی اتفاقی شده کوتاه مدت کمتر از دو ساله، افزایش توده استخوان در مهره‌ها و سران ۲ - ۴ درصد بوده است. قدرت عضلانی هم زیاد می‌شود، و فعالیت‌های تعادلی و عملکردی توام نیز خطر سقوط را تا حدود ۲۵ درصد کاهش می‌دهد. در یک مقاله مروری کوکران ذکر شده که فعالیت ورزشی تعادلی و عملکردی تعداد افرادی که دچار یک یا دو شکستگی مرتبط با سقوط می‌شوند را کم می‌کنند ادامه فعالیت بدنی در سال‌های بعد هم ممکن است شتاب اُفت توان شناختی

فرد را آهسته کند و این یکی دیگر از دلایلی است که به افراد سالخورده توصیه می‌کنند طبق برنامه ورزش کنند.

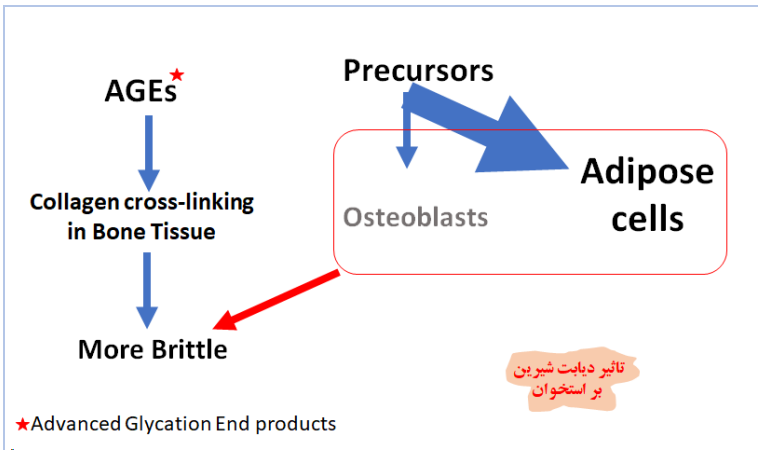
جدول ۴۲۳-۲- بیماری‌های همراه

با افزایش خطر استئوپوروز منتشر در بزرگسالان

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

بیماری‌های مزمن

بیماری‌های ژنتیکی و اکتسابی گوناگونی با افزایش خطر بروز استئوپوروز همراهند (جدول ۴۲۳-۲). 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 یا کیفیت 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 شکستگی همراهند؛ این افزایش خطر در شرایطی روی می‌دهد که تراکم استخوان دیابتی‌ها بیشتر از غیر دیابتی‌هاست. علت آن ممکن است

تفاوت در درهم‌تنیدگی الیاف کلاژن در بافت استخوان باشد که در اثر تجمع محصولات نهائی پیشرفته‌ی گلیکاسیون (AGEs) ایجاد می‌شود، که آن را بیش از حالت طبیعی شکننده می‌کند، و دیگر آن‌که پیشتاها به جای استئوبلاست، بیشتر به یاخته‌های چربی تبدیل می‌شوند، و عواقب دیابت که خطر سقوط و آسیب‌ها را زیاد می‌کند، هم نقش دارند.

در افرادی که از هر دو اندام یا از هر چهار اندام فلج هستند، در نواحی پائین‌تر 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 سکتة 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 سکتة 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 ۴۲۳-۳).

جدول ۴۲۳-۳- داروهای افزایش‌دهنده خطر استئوپوروز منتشر در بزرگسالان

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

گلوکوکورتیکوئیدها در بین داروهائی که استئوپوروز ایجاد می‌کنند، در ردیف اول قرار دارد. شایع‌ترین آن‌هاست. اغلب نمی‌توان مشخص کرد که وسعت استئوپوروز حاصله چقدر مربوط به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها است، جقدر مربوط به عامل‌های دیگر، زیرا تاثیر مخرب این دارو روی تاثیرات همان

بیماری اولیه (مثلا آرتریت روماتوئید) که ممکن است موجب ازدست رفتن استخوان شود، سوار می‌شود.

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. می‌گویند ضدتشنجی‌ها خطر بروز
استئوپوروز را زیاد می‌کنند، گرچه بسیاری از این بیماران دچار
کمبود ۱، ۲۵-دی‌هیدروکسی 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 سرکوب کننده‌های ایمنی، نظیر سیکلوسپورین و
تاکرولیموس (FK506) هم تاثیری مشابه دارند. علاوه بر آن این
بیماران اغلب ناهنجاری‌های متابولیکی مثلا نارسائی کبد یا
نارسائی کلیه هم در زمینه دارند که ازدست رفتن استخوان را
تشدید می‌کند.

مصرف درازمدت و بسیار رایج مهارکننده‌های پمپ
پروتون و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، در مطالعات

مشاهده‌گرانه، با افزایش خطر شکستن استخوان‌ها همراه بوده است. با توجه به استفاده گسترده آن‌ها، آن‌هم 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. آنزیم مربوطه، 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.

داروهای ضد دیابت (از جمله تیازولیدین‌دیون‌ها و انسولین)، نیز خطر شکستن استخوان را افزایش می‌دهند، ولی متفورمین و آگونیست‌های گیرنده پپتید گلوکاگن مانند ۱ این خطر را کم می‌کنند. در برخی موارد نمی‌توان خطر ناشی از بیماری زمینه‌ای را از خطر منسوب به دارو جدا کرد. به‌عنوان مثال، هم

افسردگی و هم دیابت شیرین، هر دو 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). همه‌ی این عوامل خطر شکستن استخوان را زیاد 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

- Dual-energy x-ray absorptiometry= DXA
- Quantitative computed tomography=QCT
- Peripheral QCT
- HR-pQCT
- Ultrasound

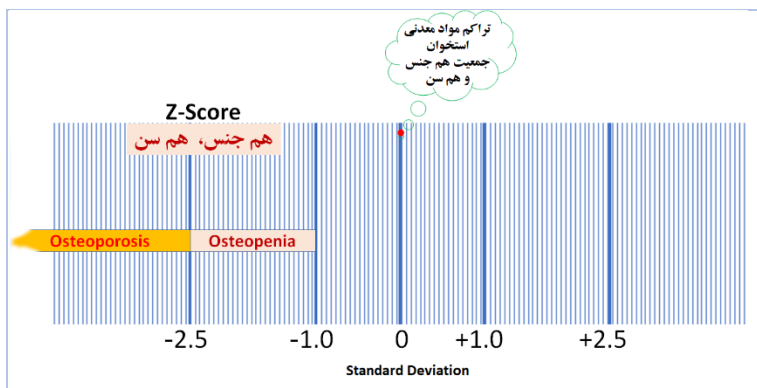
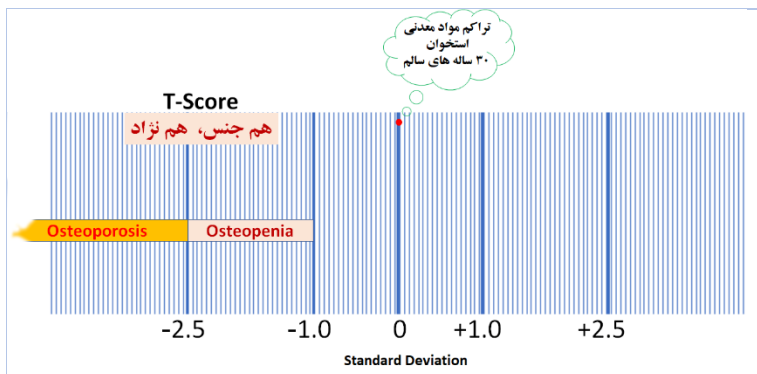
در بین آن‌ها، تکنیک رادیولوژیک DXA بسیار دقیق است
و به صورت روشی استاندارد برای اندازه‌گیری تراکم استخوان
درآمده است. با آن می‌توان تراکم هر استخوانی را اندازه گرفت،
ولی برای کارهای بالینی معمولا آن را برای اندازه‌گیری تراکم
مهره‌های کمر و سرران به کار می‌برند. برای اندازه‌گیری تراکم مچ
دست، توده کلی بدن، و ترکیب بدن (توده با چربی و بدون چربی
بدن) هم مورد استفاده است. دستگاه 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. به هر حال 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 لاغر اندام 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 (اسپوندیلوز ستون مهره‌ها) 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.

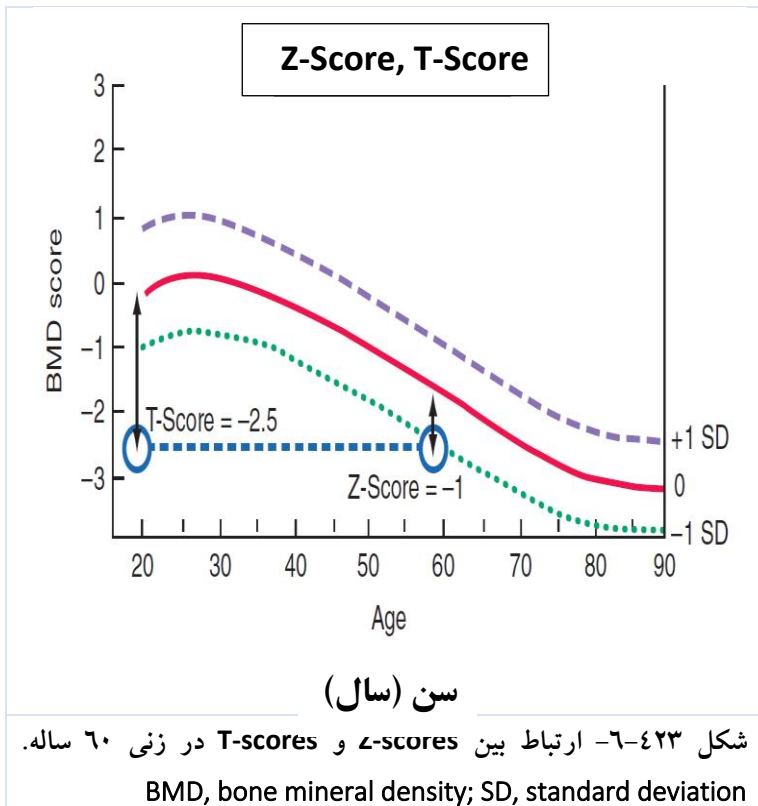
چند سازنده این دستگاه‌ها را می‌سازند، لذا برون‌ده آن‌ها قاعدتاً باید باهم و با تراکم مطلق استخوان فرق داشته باشد. نتایج تراکم مطلق استخوان را با استفاده از T-score (نمره T)، به ارقام "طبیعی" ربط می‌دهند. T-score یک، مساوی یک انحراف معیار است. با این T-score، نتایج این فرد را با نتایج یک جمعیت بزرگ سال جوان (۳۰ ساله) هم‌نژاد و هم‌جنس مقایسه می‌کنند. به

میانگین نمره صفر می دهند و دامنه آن، $+2/5$ الی $-2/5$ است (به معنی $2/5$ انحراف معیار بالاتر و پائین تر از میانگین). با Z-score (این هم بر اساس انحراف معیار) نتایج این فرد را با نتایج جمعیت هم سن و هم جنس مقایسه می کنند.



بنابراین زنی 60 ساله با Z-score -1 (یک انحراف معیار پائین تر از میانگین هم سن های وی)، داری T-score $-2/5$

(۲/۵ انحراف معیار پائین تر از میانگین گروه جوان شاهد) است
(شکل ۴۲۳-۶).



اگر در مهره‌های کمر، یا گردن ران، یا تمام سر استخوان ران، T-score کمتر از ۲/۵- 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 می‌افتد. به همین دلیل توصیه می‌شود که اندازه گیری‌های بعدی هم با همان دستگاه و چه بهتر توسط همان تکنسین انجام شود.

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 مطلق شکستن** را هم گزارش می‌کنند. رایج‌ترین ابزار برای ارزیابی خطر مطلق شکستن استخوان، FRAX است. FRAX با در نظر گرفتن

چندین متغیر، با یا بدون استفاده از نتایج تراکم استخوان ران، خطر مطلق شکستن استخوان را ارزیابی می‌کند. این متغیرها در

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

جدول روبرو ذکر شده‌اند. سپس این برنامه میزان تخمینی خطر شکستن استخوان اصلی مرتبط با استئوپوروز (در مهره، سر ران،

میچ دست، و ابتدای بازو که بالینی عیان باشد) و برای شکستگی سر ران را در یک بازه زمانی ده ساله محاسبه می کند.

برای اندازه گیری تراکم استخوان مهره ها و سر ران از CT اسکن هم می توان استفاده کرد، ولی دو عیب دارد؛ هم مقدار پرتوی که به بیمار تابانده می شود، خیلی بیشتر از DXA است و هم خیلی از آن گران تر 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 میکروسکوپی استخوان به دست آورد.

از MRI هم می توان اطلاعاتی در مورد ساختمان ساعد و شاید سر ران به دست آورد، ولی در اصل در کارهای پژوهشی از آن 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 فروشگاه ها و نمایشگاه ها می خورد.

همه این دستگاه‌ها مورد تأیید FDA قرار گرفته اند؛ همه می‌توانند خطر شکستن استخوان را پیش‌بینی کنند.

بهترین جای بدن 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 تراکم مهره‌ها را هم اندازه می‌گیرند. در افراد جوانتر یا در زنان در همان زمانی که در حال یائسه شدن هستند، یا زنان یائسه، 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 مچ 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 ۴۲۳-۴). 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 اندازه گیری شود. این دستور العمل بعداً توصیه کرد که در تمام زنان ۶۵ ساله یا بیشتر، اندازه گیری توده استخوان را در مد نظر داشته باشید. این توصیه توسط **کمیته کاری خدمات بهداشتی پیشگیرانه آمریکا** هم تأیید شد. در مردان در غیاب چند عامل خطر یا بدون سابقه شکستگی مرتبط با استئوپوروز، پیش از ۷۰ سالگی اندازه گیری توده استخوان پیشنهاد نمی شود.

جدول ۴۲۳-۴- موارد مجاز برای سنجش تراکم معدنی استخوان

- زنان ۶۵ ساله یا مسن تر، مردان ۷۰ ساله یا مسن تر؛ بدون توجه به بود و نبود عامل های خطر بالینی
- زنان یائسه جوان تر، زنان در حال یائسه شدن، و مردان ۵۰ الی ۶۵ ساله که دارای عامل های خطر بالینی شکستن استخوان هستند.
- بزرگ سالانی که در ۵۰ سالگی یا پس از آن، دچار شکستگی شده اند
- بزرگ سالانی که دچار وضعیتی هستند که توده استخوان شان را کم می کند یا در اثر آن، استخوان شان از دست می رود. مثلاً دچار آرتروز روماتوئید هستند یا داروهای مثل گلوکوکورتیکوئید مصرف می کنند به مقدار بیش از ۵ میلی گرم 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 بدن، استعمال سیگار، زیاده روی در مصرف الکل، استفاده از استروئید، و آرتريت روماتوئید) را با BMD ادغام می کند تا احتمال خطر شکستن استئوپوروزی استخوان (سر ران، بالینی مهره، میچ دست، یا بازو) و شکستگی سر ران 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 ۴۲۳-۷).

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

FRAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool - Windows Internet Explorer

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

File Edit View Favorites Tools Help

Google frax fracture risk

enahced by Google Search 207 New New IM 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:

- Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: 60 Y: M: D:
- Sex: Male Female
- Weight (kg): 83.5
- Height (cm): 167.6
- Previous fracture: No Yes
- Parent fractured hip: No Yes
- Current smoking: No Yes
- Glucocorticoids: No Yes
- Rheumatoid arthritis: No Yes
- Secondary osteoporosis: No Yes
- Alcohol 3 more units per day: No Yes
- 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

100% 2:52 PM

شکل ۴۲۳-۷- ابزار محاسبه FRAX. با پرکردن 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. دوز گلوکوکورتیکوئید و دیابت شیرین را هم منظور نمی‌کند. یک عیب مهم دیگر هم دارد. اهمیت افزایش خطر مطلق شکستگی تازه اخیر را نادیده می‌گیرد، در حالی که به سابقه شکستگی کم اهمیت‌تر دور دست قدیمی بهای زیادی می‌دهد، و علاوه بر آن تاکید بر اقدام برای تشخیص شکستگی مهره‌ها ندارد، و برای تخمین خطر افزون‌تر شکستن استخوان‌ها، در بیماری که چندین استخوانش شکسته است هم توجه‌ای نمی‌کند. بسیاری از این نواقص محتملاً در ویرایش بعدی FRAX (FRAX plus و FRAX 2.0) برطرف خواهد شد.

تصویربرداری از مهره‌ها

با دستگاه DXA می‌توان تصویری نیم‌رخ از ستون مهره - های 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 (۷۰٪ شان) فاقد علامتند. علاوه بر آن از VFA می - توان 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 این تشخیص از دقیق‌ترین معیارها استفاده شده‌بود.

جدول ۴۲۳-۵- موارد مجاز برای بررسی مهره‌ها

در افراد زیر تصویربرداری از مهره‌ها را در مدنظر داشته باشید **a**:
تمام زنان با سن ≥ 70 سال و تمام مردان با سن ≥ 80 سال،
اگر T-score تراکم استخوان‌شان در ستون مهره‌ها، کامل سر
ران، یا گردن سر ران 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 ≥ 50 سال دارای عامل خطر خاص
باشند:

- شکستن استخوان با ترومای ضعیف در دوران
بزرگسالی (با سن ≥ 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 بوده‌است. **c**

- درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئید، اخیراً یا در حال مصرف

- a اگر تراکم استخوان اندازه‌گیری نشده‌است، 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

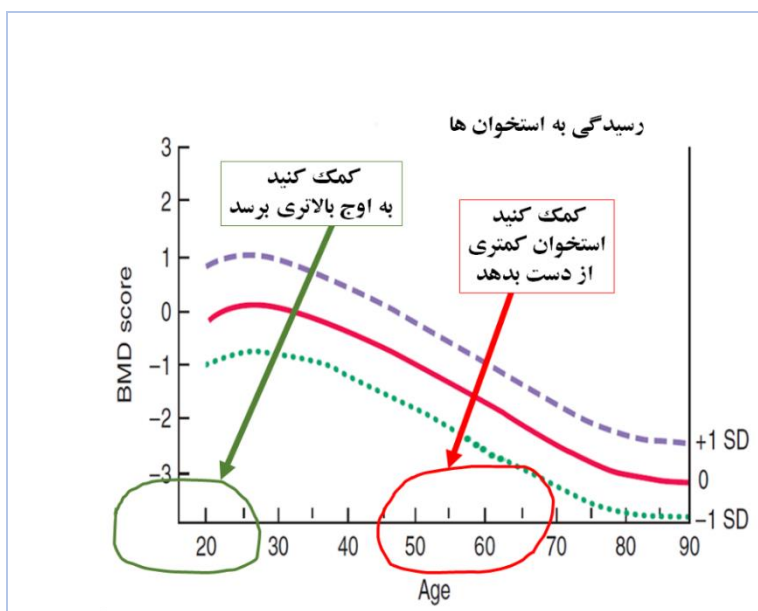
توصیه کرده‌اند که اگر در مهره، سر ران، یا گردن ران T-score $\leq -1/5$ بود، در زنان از سن ۶۵ سالگی به بالا و در مردان از سن ۷۰ سالگی به بالا از مهره‌ها تصویربرداری انجام شود. اگر در زنان از ۷۰ سالگی به بعد و در مردان از ۸۰ سالگی به بعد T-score $< -1/0$ بود، توصیه می‌شود از ستون مهره‌ها تصویربرداری شود. 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 ۴۲۳-۵ مراجعه شود).

بیمار دچار استئوپوروز

را چگونه رسیدگی کنیم؟

پیدایش استئوپوروز، جریانی تدریجی است که تحت تاثیر عوامل مختلف، در سرتاسر دوران بزرگسالی ادامه دارد. درست

پیش از بلوغ و در زمان بلوغ دوران پراهمیتی است برای کمک به دست یافتن فرد به بالاترین اوج تراکم استخوان، و دوران پیش-از یائسگی و دوران یائسگی زمانی است که باید کمک کنیم از دست رفتن توده استخوان به کمترین حد برسد. با شناخت این تاثیرات، در چند نقطه امکان می یابیم 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 عامل های 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 تمرین ورزش‌های مقاومتی تمرکز کنید. اگر علائم یائسگی شدید بود و به این خاطر تجویز استروژن لازم شد، می‌توانید با تاکید یادآوری کنید که این دارو از استخوان‌هایش هم محافظت می‌کند، مانع از دست رفتن استخوان می‌شود و احتمال شکستگی‌های استئوپوروزی را کاهش می‌دهد.

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 امریست روشن و متکی برشواهد است، لیکن باید به یکایک بیماران، پزشکان، و پرداخت کنندگان هزینه‌ها با تاکید اهمیت آنرا 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 (مثلا 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 بینید تا از تکرار سقوط در آینده جلوگیری شود. در این باره باید با همه بیماران گفتگو کرد.

ارزیابی روتین آزمایشگاهی

برای ارزیابی زن یا مردی که با استئوپوروز مراجعه کرده- است، 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 می کنند؛ همان علت هائی که باعث کاهش توده استخوان می شوند. این آزمایش ها مخصوصاً مناسب حال زنانی است که با شکستگی مراجعه می کنند یا Z-score شان به -
طور غیر منتظره ای 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 اندازه گیری سطح PTH سرم، می توان هیپرپاراتیروئیدی (با PTH↑) را از هیپرکلسمی مربوط به بدخیمی (با PTH↓) تمیز داد، و با بالا بودن سطح PTHrP، تائید می شود که سرطانی وجود دارد که این ماده را ترشح کرده، سطح کلسیم را بالا برده است (فصل ۴۲).

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 می خورد (لااقل از یک هفته پیش از جمع آوری ادرار، خوردن مکمل کلسیم را کنار گذاشته است) نشانه ایست از هیپرکلسیوری. هیپرکلسیوری اصولاً در سه موقعیت زیر روی می دهد:

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

شایع تر است

(۲) - هیپرکلسیوری جذبی که ممکن است ایدیوپاتیک

باشد یا با زیادی $1,25(OH)2D$ ای که در بیماری‌های
گرانولوماتوز روی می‌دهد، همراه شود.

(۳۹) - سرطان‌های خون یا بیماری‌هایی که در آن‌ها

تبادلات استخوانی افزایش می‌یابد، نظیر بیماری پاژه،
هیپرپاراتیروئیدی و هیپرتیروئیدی، و درمان حذف آهن در مبتلایان
به تالاسمی (با Desferoxamine).

هیپرکلسیوری کلیوی را با دیورتیک‌های تیازیدی درمان

می‌کنند. این داروها کلسیم ادرار را کم و تعادل کلسیم را بهتر
می‌کنند. در این زمینه تیازیدها به تنهایی می‌توانند باعث افزایش
توده استخوان شوند، و احیاناً خطر شکستن استخوان را کم کنند.
ممکن است خطر بروز سنگ کلیه را هم کاهش دهند.

در افرادی که دچار شکستگی‌های استئوپوروزی هستند،

یا تراکم استخوان‌شان در حد استئوپوروز است، باید سطح
 $25(OH)D$ را اندازه گرفت، زیرا سطح سرمی $25(OH)D$ کمتر

از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (کمبود ویتامین D)، مخصوصاً در بزرگسالان، شایع 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 یک میلی‌گرم دگزامتازون در نیمه‌شب، 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 هرکدام 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

ترانس گلوتامیناز 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 ۳۳۶).

اگر استئوپوروز با علائمی از بشورات، آلرژی‌های متعدد، اسهال، یا گرگرفتگی 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.

در مردان مبتلا به استئپوروز باید تستوسترون را چک کنید. 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، با رسوب محصولات نهائی گلیکاسیون پیشرفته، استخوان‌ها هم آسیب دیده و شکننده شده باشند.

بیوپسی استخوان

با نشانه‌گذاری دو مرحله‌ای 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 بیوشیمیائی 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.

مارک‌های بیوشیمیائی

با چند آزمایش بیوشیمیائی موجود، شاخص‌هایی از میزان کلی بازسازی استخوان به دست می‌آوریم (جدول ۶-۴۲۳).

جدول ۶-۴۲۳- مارک‌های بیوشیمیائی 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

مارک‌های بیوشیمیائی 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 و مصرف غذا است) و از طرف دیگر خطاهائی است که در هنگام آزمایش روی می‌دهد؛ البته این خطاها روزبه-روز کمتر می‌شود.

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 می‌گذارند 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 مخصوصاً در سالخورده‌ها پیش‌بینی شود. در زنان با سن ≥ 65 سال، زمانی که نتیجه سنجش تراکم استخوان بیشتر از حد معمول مناسب درمان است، از روی زیادی مارکرهای بیوشیمیائی استخوان‌خواری می‌توان اقدام فوری به درمان را در مدنظر داشت. لیکن کاربرد اصلی مارکرهای بیوشیمیائی عبارتست از نظارت بر پاسخ به درمان.

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 برای اندازه‌گیری C-terminal telopeptide سرم در نمونه خون ناشتا، ۹ صبح، 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 کلستونین، وضوح کمتری دارد.

مارکرهای تبادلات استخوان هم، در نظارت بر تاثیر داروهای آنابولیک، نظیر Teriparatide (1-34hPTH)، یا Romosozumab سودمندند؛ این داروها به سرعت استخوان‌سازی را افزایش می‌دهند و دیرتر استخوان‌خواری را 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 بیوشیمیایی استفاده کرد تا تاثیر

قطع مصرف داروهائی مثل بی فسفونات‌های خوراکی یا وریدی مورد بررسی قرار بگیرد. در مورد دنوسوماب یا داروهای آنابولیک از مرخصی دارو باید اجتناب کرد، زیرا اثر قطع این داروها سریع‌تر نمایان می‌شود.

درمان استئوپوروز

شکستگی‌ها را چگونه درمان کنیم؟

درمان بیماری که دچار استئوپوروز است، بکرات باید دو کار انجام داد: چاره شکستگی حاد، و درمان بیماری زمینه‌ای. تقریباً همه موارد شکستگی سر ران را باید جراحی کرد. 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 ۳۰ درصد شکستگی فشردگی 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 فشردگی حاد مهره‌ها را کاهش دهد.) یک تکنیک که شامل تزریق سیمان مصنوعی از راه پوست به درون مهره شکسته است، در تعدادی از بیماران ممکن است درد ممتد را خیلی خوب کاهش دهد. نام آن ماده سیمانی Polymethylmethacrylate است و آن تکنیک را Vertebroplasty یا Kyphoplasty می‌نامند. لیکن از روی نتایج چند مطالعه مروری، 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 بزند و به خاطر سخت و انعطاف ناپذیر شدن مهره‌ی 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

از دست 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 گرمادادن به محل، می‌توان آن را درمان کرد. معمولا 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 کوتاه می‌شود، زیرا مهره شکسته، فشرده و ارتفاعش کم می‌شود. این شکستگی‌ها مخصوصا اگر فشردگی از نوع مثلی 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 آتریت می‌شوند و همین منشاء دیگری برای دردهای مزمن پس از شکستگی مهره‌ها است. یکی دیگر از منشاءهای درد، تماس ممتد دنده آخر با تیغه لگن است که مخصوصا در کسانی دیده می‌شود که چند مهره‌شان دچار

شکستگی فشردگی شده است. درمان موثر 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 فشردگی مهره‌های گردن نیست (مهره‌های گردن تقریباً هیچ‌وقت در اثر استئوپوروز نمی‌شکنند)، بلکه ناشی از فشار مستمری است که بیمار به گردن خود 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 اغلب مورد غفلت قرار می‌گیرد. تغییر در قامت بدن و درد پشت، بر روان بیمار تاثیر بدی دارد، در آنان تصور از

خویشتن را 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 واومه است که مبادا در محل 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.

فرصت‌های ازدست رفته

در چند مطالعه معلوم شد افرادی که پس از ۵۰ سالگی با شکستگی مراجعه کرده بودند (با آن که معمول است که شکستگی‌ها را مرتبط با استئوپوروز بدانند) اکثرشان نه از نظر استئوپورز بیماریابی شده بودند، نه تحت درمان قرار گرفته بودند. طبق برآوردها کمتر از ۲۵ درصد بیماران استخوان شکسته، مراقبت‌های پی‌گیرانه دریافت می‌کنند. در چند مطالعه اخیر معلوم شد که برنامه‌ای نسبتاً ساده 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 سران ۲۰ درصد کم شد. همین رویه در نظام سلامت غیر امریکائی‌ها،

از جمله در انگستان و زلاندنو هم موفقیت آمیز بوده است. در این برنامه یکی از پرسنل پزشکی (که معمولا یا پرستار است یا دستیار پزشک) موظف می شود به بیماران آموزش بدهد، ارزیابی ها و درمان های استئوپوروز را هماهنگ کند. او این کار از همان زمان خروج بیمار از بخش اورژانس شروع می کند، در مدت بستری در بخش مراقبت های حاد، در زمان بازتوانی در بیمارستان، و/یا در هنگام انجام مراقبت های اورتوپدی و مراقبت های سرپائی با بیمار در تماس است. اگر تجربه Kaiser را بتوان در جاهای دیگر هم تکرار کرد، نه تنها دلارهای قابل ملاحظه ای از هزینه های نظام سلامت صرفه جوئی می شود، بلکه از میزان بروز شکستگی های سران کاسته می شود و رنجوری افراد سالخورده کاهش می یابد و مرگ و میر آنان را هم کم می کند. برای گرفتن بودجه از Medicare برای خدمات ارتباطی برای شکستگی ها در ایالات متحده اقداماتی در حال انجام است، لیکن تاکنون قرین موفقیت نبوده است.

درمان بیماری زمینه ای کم کردن عامل های خطر

اول عامل های 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 تنظیم شود. 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 سایکوزی‌ها، و ضداضطرابی‌ها را مورد توجه قرار داد.

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 با جوراب روی سطوح چوبی و 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 سکتة مغزی، بیماری پارکینسون، بیماری آلزهایمر، اسکروز متعدد) مخصوصاً بیش از اندازه سقوط می‌کنند و نیازمند توجه ویژه و مراقبت‌های بیشتر هستند. به بیمارانی که خطر سقوط در آنان زیاد است، مخصوصاً 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 می کند. توصیه های Institute of Medicine در جدول ۷-۴۲۳ ذکر شده است. در اسناد NHANES دائم ذکر می شود که میانگین مصرف واقعی کلسیم مردم، بسیار کمتر از آن توصیه ها 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 بزرگ تر ۴-۸ ساله
۱۳۰۰	نوجوانان و جوانان ۹-۱۸ ساله
۱۰۰۰	مردان و زنان ۱۹-۵۰ ساله
۱۲۰۰	مردان و زنان ۵۱ ساله و مسن تر
نیاز زنان در آبستنی و شیردهی، همان نیاز زنان غیر آبستن است..	
Data from Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: The National Academies Press; 1997	

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 میلی گرم در شبانه روز برسانند. دوزهای روزانه ۶۰۰ میلیگرم یا کمتر مکمل کلسیم محتملاً بی-خطر است.

بهترین منبع کلسیم عبارتند از لبنیات (شیر، ماست، و پنیر)، شیرهای غیر لبنیاتی (بادام، برنج، سویا)، و دانه ها، 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 انجیر خشک نام برد.



در دو سایت NOF.org و NYSOPEP.org می‌توان حسابگر مصرف کلسیم را پیدا کرد. با کمک آن می‌توانید حدود کلی کلسیم مصرفی 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 فرآورده، محاسبه کرد، نه بر مبنای وزن نمک کلسیم موجود در آن

(جدول ۴۲۳-۸). 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. مکمل‌های کلسیم را می‌توان هر وقت شبانه‌روز خورد، ولی اگر آن را در اوایل شب بخورید، ممکن است مانع اوج‌گیری شبانه PTH هم بشود. 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 ۴۲۳-۸- 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 ₂ (OsCal 250)
۵۰۰ mg در هر قرص	کربنات کلسیم (Tums 500)

Adapted from SM Krane, MF Holick, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York, NY: McGraw Hill; 1998.

در چندین کارآزمایی بالینی شاهددار ثابت شد مصرف کلسیم (در اکثر موارد توام با ویتامین D) شکستگی‌های بالینی، از جمله خطر شکستگی‌های سران 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. اکثریت مطالعات دارویی اخیر در حالتی 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 که داروهائی برای درمان پوکی استخوان می‌خورند یا نمی‌خورند. در یک مرور سیستماتیک تائید 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 موضوع مورد اختلاف نظر است. متآنالیز اخیر نشان داد که مکمل کلسیم تاثیری بر حوادث قلبی عروقی دارد. دوز روزانه کمتر از ۷۰۰ میلی گرم بی خطر است. چون مصرف دوزهای بالای کلسیم، خطر بروز سنگ‌های کلیوی را زیاد می‌کند و از طرف دیگر تاثیر مفیدی بر استخوان‌ها ندارد، توصیه محدود کردن کل مصرف شبانه‌روزی کلسیم به مقدار بین ۱۰۰۰ و ۱۵۰۰ میلی گرم، توصیه‌ای قابل قبول به نظر می‌رسد.

ویتامین D

غذاها به ندرت آن‌قدر ویتامین D در خود دارند که قادر باشند دائم سطح سرمی $25[\text{OH}]\text{D}$ ما 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 ۴۲۱). 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 قبلا موسسه طب = IOM نامیده می شد) در باره مقدار مصرف روزانه، موارد زیر را پیشنهاد می کند: ۲۰۰ واحد برای افراد با سن کمتر از ۵۰ سال، ۴۰۰ واحد برای افراد با سن ۵۰ الی ۷۰ سال، ۶۰۰ واحد برای افراد مسن تر از ۷۰ سال. (این ارقام به این منظور انتخاب شده است که سطح سرمی 25(OH)D را به ۲۰ ng/mL برساند؛ این سطح کمتر از سطحی است که اکثر دستورالعمل‌های دیگر پیشنهاد کرده‌اند).

قرص‌های مولتی‌ویتامین معمولا حاوی ۴۰۰ واحد ویتامین D هستند، بسیاری از مکمل‌های کلسیم هم مقداری ویتامین D دارند. طبق بعضی از داده‌ها، چاق‌ها، سال‌خورده‌ها و افراد دچار ناخوشی‌های مزمن ممکن است به دوزهای بالاتر ویتامین D، مثلا ۱۰۰۰ واحد یا بیشتر نیاز داشته باشند. یک دوز روزانه ۴۰۰۰ واحدی ایمن است. در آن‌هایی که استئوپوروز دارند یا در معرض ابتلاء به استئوپوروز هستند، دوزهای ۱۰۰۰ الی ۲۰۰۰ واحد در شبانه روز معمولا می‌تواند سطح 25(OH)D سرم را بالاتر از ۳۰ ng/mL نگه دارد. طبق کارآزمایی‌های بالینی اتفاقی شده شاهددار بزرگ مقیاس اخیر، به نظر نمی‌رسد تامین ویتامین D با دوزهایی معادل ۲۰۰۰ واحد در شبانه روز در افراد مسنی که سطح ویتامین D پایه‌شان در حد طبیعی بوده است، به تنهایی بتواند خطر

شکستن استخوان را کم کند، ولی تجویز توام آن با مقدار کافی کلسیم، در آن‌هایی که کمبود ویتامین دارند، مخصوصا در سالخورده‌های ساکن آسایشگاه‌ها، خطر شکستگی‌ها را کاهش می‌دهد.

گرچه به نظر می‌رسد کسانی که کمبود سطح ویتامین D داشتند، در مواجهه با COVID-19 با عواقب وخیم‌تری روبرو شدند، ولی نتایج کارآزمایی‌های تجویز مکمل ویتامین D گاه موثر و گاه بی‌فایده، و عمدتا منفی بوده است.

سایر مواد مغذی

مواد مغذی دیگر نظیر نمک، پروتئین حیوانی زیاد، و کافئین ممکن است بر دفع یا جذب کلسیم تاثیراتی داشته باشند. برای کربوکسیلاسیون مطلوب استئوکلین، وجود مقدار کافی ویتامین K لازم است. در موقعیت‌هایی 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. ولی در کارآزمایی اخیر معلوم شد افزودن ویتامین K به مکمل کلسیم و ویتامین D تاثیر مفیدی بر BMD ندارد.

نتیجه تحقیقات در مورد تاثیر نوشابه‌های گازدار حاوی کولا، ضد و نقیض است و حاکی از آن است که احتمالاً 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 ادراک را زیاد کند و چنین وضعی را می توان با خوردن کلسیم کافی اصلاح کرد.

فعالیت بدنی / ورزش

اوج توده استخوان را زن آدم‌ها تعیین می کند و جوانان اگر پیش از بلوغ و حین آن ورزش بکنند می توانند توده استخوان خود را به آن قله برسانند.

متاآنالیز نتایج تحقیقاتی که روی زنان یائسه انجام شده است نشان می دهد که ورزش های مقاومتی شدید پیشرونده موجب افزایش ۳-۴ درصدی توده استخوان می شود. اگر فرد دست از فعالیت بدنی / ورزش بکشد، این تاثیر مفید از بین می رود. اکثر این مطالعات کوتاه مدت هستند و اگر فعالیت بدنی / ورزش مدت طولانی تری 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 می کند، و از این راه خطر سقوط را کاهش می دهد.

برنامه پیاده روی شروع خوبی برای ورزش است. فعالیت های دیگر ، بسته به علاقه و شرایط و امکانات فرد، شامل رقصیدن، بازی با راکت، اسکی در سطوح کم شیب، و ورزش های مقاومتی شدید پیشرونده هم توصیه می شود. حتی زنانی که قادر به راه رفتن نیستند، از شنا یا ورزش های آبی سود می برند. البته

این گونه ورزش‌ها فایده چندانی برای استخوان ندارند. تاثیرشان روی استخوان جزئی است، ولی تاثیر خوبی بر عضله‌ها دارند.

ورزش باید به صورت عادت درآید 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.

تای‌چای هنر رزمی سنتی چینی است؛ فرد یک سری حرکات آرام، و روان انجام می‌دهد تا انعطاف پذیری، تعادل، استقامت، حس پروپوسپتو و قدرت وی تقویت شود. شامل حرکات مداوم در هر سه جهت است. تای‌چای به خاطر آن که فعالیت ورزشی سه بعدی است، برای تمرین تعادل به عنوان

بخشی از برنامه ورزشی افراد مبتلا به استئوپوروز گنجانده می- شود. در کارآزمایی‌های بالینی اتفاقی شده شاهددار، تاثیر آن بر جلوگیری از سقوط را بررسی کرده‌اند و مرورهای سیستماتیک نشان می‌دهد که تای‌چای در سالخورده‌ها به‌طور قابل‌ملاحظه خطر سقوط را کاهش می‌دهد، مخصوصا اگر دفعات انجام آن زیاد باشد.

توصیه می‌شود مبتلایان به استئوپوروز یا افراد دچار شکستگی استئوپوروزی مهره‌ها در برنامه ورزشی که شامل ورزش‌های مقاومتی شدید پیشرونده و تمرین تعادل باشد، شرکت کنند. برای احتراز از وارد آمدن آسیب توصیه می‌شود حرکات آرام و کنترل‌شده باشد. تمرینات را باید با شرایط هر فرد تغییر داد و از انجام بعضی حرکات (مثلا خم کردن ستون مهره‌ها) باید پرهیز کرد. باید احتیاط کرد بعضی حرکات که ممکن است باعث شکستگی شوند، اجتناب کنند؛ مثلا روی سطوح شیب‌دار تمرین نکنند و یا هنگام تمرین از یک وضعیت به وضعیت دیگر، با سرعت ستون مهره را نچرخانند یا خم نکنند. هنگام تمرین با وزنه‌ها باید بسیار احتیاط کرد. فعالیت‌هایی انجام ندهند که تعادل را به آزمایش می‌گذارد. در مورد افراد دچار استئوپوروز که خطر شکستگی در آنان زیاد است، یا دچار شکستگی مهره هستند، زندگی نشستی دارند یا دچار بیماری‌های دیگر هستند، یعنی در

وضعیت‌هائی هستند که تحمل بیمار نسبت به فعالیت بدنی را محدود می‌کند، با فیزیوتراپیست مشورت کنید تا برنامه ورزشی ایمنی را پیشنهاد بدهد.

درمان دارویی استئوپوروز

چندین دستورالعمل بین‌المللی برای درمان استئوپوروز منتشر شده است. طبق توصیه آن‌ها هر بیماری که با شکستگی سر ران 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 (استوپنی) 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 با ترومای کوچک 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 یا نیفتد. بیماران اغلب میزان خطر بیشتری را می‌پذیرند؛ بیشتر از آن حدی که پزشکان بدون نگرانی از خطر عوارض ناخواسته (که معمولاً 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 تاثیراتی گسترده دارند، مثل هورمون/استروژن و دگرگون‌کننده-های انتخابی گیرنده استروژن (SERMS) و هم چنین شامل داروهائی است که اختصاصاً برای درمان استئوپوروز به کار می‌رود (مثل بی‌فسفونات‌ها، دنوسوماب، کلسیتونین).

داروهای آنابولیک عبارتند از تری‌پاراتید، آبالوپاراتید، و روموسوزوماب.

دنوسوماب که داروئی ضد استخوان‌خواری به حساب می‌آید، شرایط را برای ادامه استخوان‌سازی فراهم می‌کند، لذا

تراکم استخوان را به مقداری زیاد افزایش می دهد، زیادتیر از آنچه که از تاثیر مستقیم داروهای ضد استخوان خواری دیگر انتظار می رود؛ این داروهای دیگر، تنها استخوان خواری را کم می کنند، و استخوان سازی همچنان در حد پائین باقی می ماند.

داروهای مورد استفاده در درمان استئوپوروز

The antiresorptive agents= ضد استخوان خواری

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

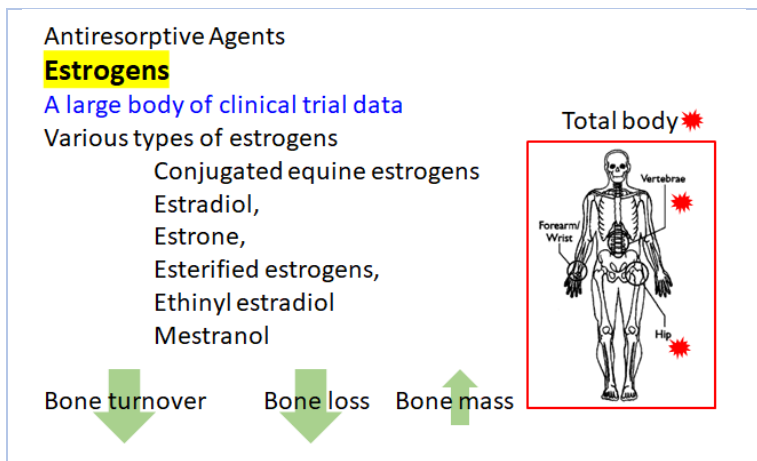
Rromosozumab

داروهای ضد استخوان خواری

استروژنها

انبوهی از داده های به دست آمده از کارآزمایی های بالینی نشان می دهد که انواع مختلف استروژن تبادلات استخوانی را کاهش می دهند، از نابودی استخوان جلوگیری می کنند، 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.



این اثرات استروژن‌ها در یائسگی طبیعی یا پس از جراحی، و در زنانی که قبل‌تر یائسه شده‌اند، 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 میلی‌گرم در شبانه روز
استروژن‌های کنژوگه اسب.....	۰/۶۲۵ میلی‌گرم در شبانه روز
اتینیل‌استرادیول.....	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 کنژوگه اسب نشان می‌دهد که دوزهای کمتر (۰/۳ و ۰/۴۵ میلی‌گرم 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.

the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) trial the Women's Health Initiative (WHI)

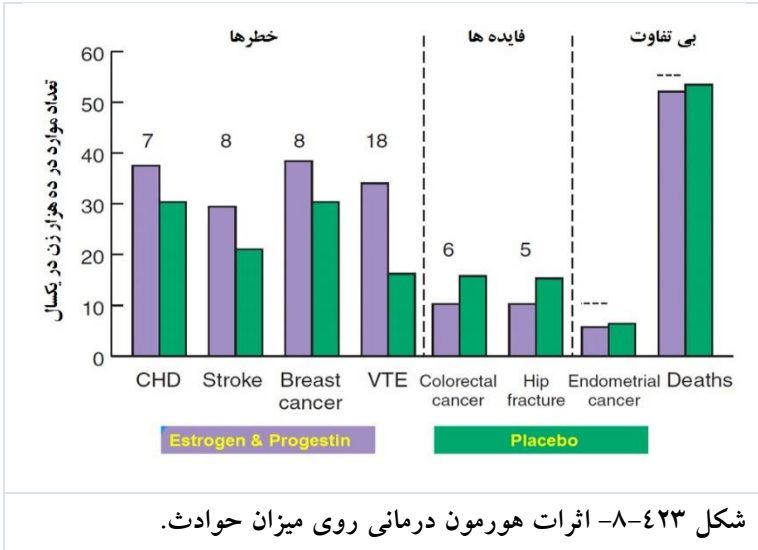
کارآزمایی HERS، اولین کارآزمایی بالینی بود که شکستگی‌ها را به عنوان پی‌آمد ثانویه مورد بررسی قرار داد. در این بررسی معلوم شد در زنانی که همان موقع بیماری کرونری قلب داشته‌اند، درمان با هورمون، هیچ تاثیری بر شکستگی سر ران یا هر شکستگی بالینی دیگر ندارد. این داده‌ها نتایج **ابتکار تندرستی زنان** (Women's Health Initiative =WHI) را فوق‌العاده پراهمیت کرد (فصل ۳۹۵). از روی نتایج بازوی استروژن- پروژستین مطالعه WHI، شامل بیش از ۱۶۰۰۰ زن یائسه سالم که بر مبنای پائین بودن توده استخوان‌شان انتخاب نشده بودند، 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 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 قبلی 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 سکته مغزی، صد درصد افزایش در بیماری ترومبوآمبولی، و ۲۶ درصد افزایش در خطر بروز سرطان پستان. تجزیه تحلیل بعدی نتایج، افزایش خطر بروز سکته مغزی را تأیید کرد، و در بررسی زیر گروهی 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 ۴۲۳-۸). 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

سرطان 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.



در مورد یافته‌های WHI به نکته مهمی باید اشاره بکنیم. این یافته‌ها، اختصاصاً 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 اندازه‌ای 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 بازوی تنها استروژن مطالعه WHI، معلوم شد خطر بروز حمله قلبی زیاد نمی‌شود، و خطر بروز سرطان پستان کم می‌شود. 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. بنابراین تناسب فایده/ضرر درمان هورمونی بهبود خواهد یافت، اگر این درمان پیش از ۶۰ سالگی یا در همان ده سال اول یائسگی شروع شود. 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 α و β 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 یک از این دو نوع گیرنده استروژن، میانجی

تأثیراتی اختصاصی 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 ۴۲۳-۵).

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 استخوان‌خواری با میانجی‌گری غیر مستقیم آن فاکتورهای پاراکرینی انجام می‌گیرد که توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شوند. این اثرات عبارتند از:

(۱) - افزایش تولید RANK-L، استئوپروتئین توسط

استئوبلاست‌ها، (۲) - افزایش IGF-1 و TGF- β ، و (۳) -

سرکوب سنتز انترلوکین ۱ (α و β)، انترلوکین ۶، TNF- α ، و استئوکلسین. این اثرات غیرمستقیم استروژن‌ها، اصولاً استخوان خواری 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 نوراتین‌درون استات، واکنش HDL به استروژن را کم می‌کنند، ولی پروژسترون میکرونیزه فاقد این اثر است. به نظر می‌رسد مدروکسی پروژسترون استات و نوراتین‌درون استات، هیچ‌یک تاثیری مستقل بر استخوان ندارند. وقتی دوز استروژن تجویزی کم است، نوراتین‌درون 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؛ یکی رالوکسیفن است. FDA آن‌ها را برای پیش‌گیری و درمان استئوپوروز و همچنین برای پیش‌گیری از سرطان پستان تأیید کرده است. دیگری تاموکسیفن است که FDA برای پیش‌گیری و درمان سرطان پستان به مصرف آن 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 هم بخورد.

	استنوپوروز		سرطان پستان		سندروم یائسگی	
	پیشگیری	درمان	پیشگیری	درمان	پیشگیری	درمان
Raloxifene	●	●	●			●
Tamoxifen			●	●		
Bazidoxifene	●					●

Tamoxifen در زنان یائسه، در مقایسه با دارونما، تبدلات 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 استنوپوروز 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 میلی‌گرم 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 ناشی از سگته مغزی را افزایش دهد. به همین دلیل معمولاً توصیه می‌شود آن را به زنان مسن‌تر 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 فعال کننده مشترک و سرکوب کننده مشترک ویژه خود به گیرنده می‌شود (فصل ۳۸۹). 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.

بی فسفونات‌ها

بی فسفونات‌ها در سراسر جهان به صورت ستون اصلی درمان استئوپوروز درآمده‌اند. بخشی از این مقبولیت، قیمت ارزان نوع ژنریک این داروهاست.

	Postmenopausal osteoporosis		Glucocorticoid-induced osteoporosis		Osteoporosis in men	
	پیش‌گیری	درمان	پیش‌گیری	درمان	پیش‌گیری	درمان
Alendronate	●	●		●		●
Risedronate	●	●	●	●		●
Ibandronate	●	●				
Zoledronic acid	●	●	●	●		●

مجوزها برای استفاده از بی فسفونات‌ها

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 تأیید شده‌اند. آلدروونات، ریزدروونات، و اسید زولدرونیک برای درمان استئوپوروز در مردان هم دارای مجوز شده‌اند.

آلدروونات، تبدلات استخوانی را کم و درمقایسه با

دارونما، توده استخوان را در مهره‌ها تا ۸ درصد و در سر ران تا ۶ درصد زیاد می‌کند. در چندین کارآزمایی بالینی، تأثیر 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 سر ران تا ۵۰ درصد کم می‌شود. چندین کارآزمایی بعدی این نتایج را تأیید کردند (شکل ۲۳-۹). 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 میلی گرم در هفته برای پیش گیری، که معادل همان دوزهای روزانه این دارو است، تأیید شده است.

آداب خوردن قرص آلدروونات

Alendronate

هفته ای یک قرص ۷۰ میلی گرمی آلدروونات

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. می توانید راست بنشینید یا بایستید.
- کاری نکنید که به شکم شما فشار وارد شود. مثلاً زور نزنید، چیز سنگین بلند نکنید.
- نیم ساعت بعد می توانید صبحانه یا داروهای دیگران را بخورید. و طبق روال معمول به کار و زندگی خود ادامه بدهید.

همه این احتیاطها برای آن است

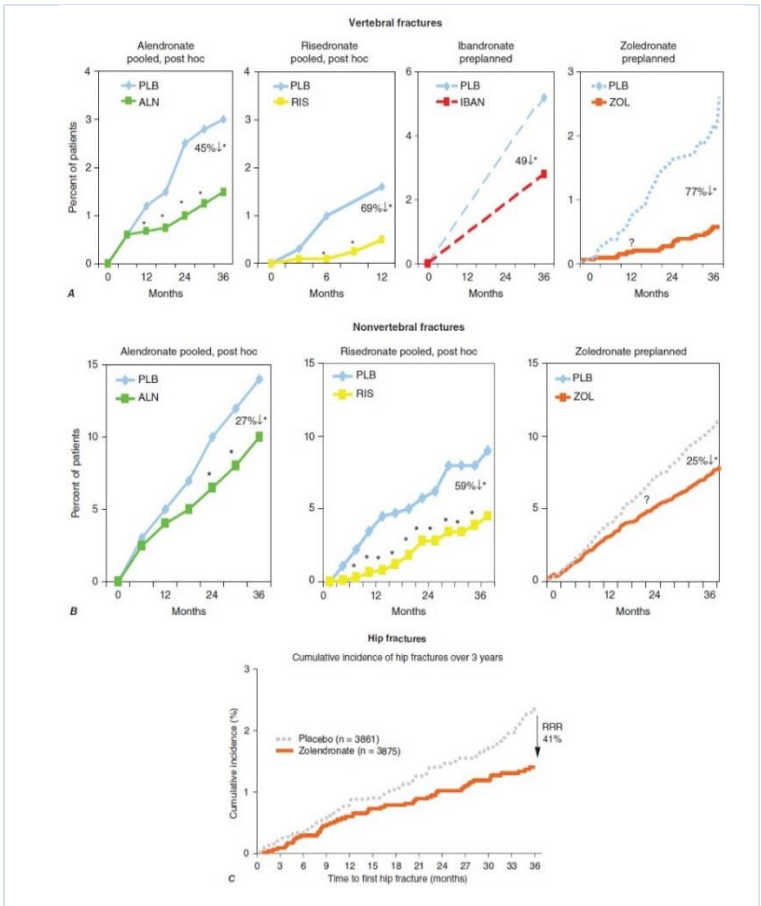
که قرص آلدروونات به مری شما آسیب وارد نکند.

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

آلدروونات از دستگاه گوارش جذب خوبی ندارد، به همین دلیل باید معده خالی باشد و صبح ناشتا با یک لیوان پر آب، آن را خورد. آلدروونات ممکن است مری را تحریک کند، به همین دلیل تجویز آن به بیماران دچار تنگی مری، آشالازی، 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 آلدروونات کلاً فرقی با دارونما نداشت، ولی در کار طبابت تمام بی‌فسفونات‌ها با تحریک و التهاب مری همراه بوده‌اند.

ریزدروونات هم، تبادلات استخوان را کم و توده استخوان را زیاد می‌کند. کارآزمایی بالینی شاهددار نشان داده با خوردن ریزدروونات، 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. تنها یک کارآزمایی بالینی (به نام HIP)، اختصاصاً برای بررسی از نظر پی‌آمد شکستن سر ران، در زنانی

انجام شد که همان موقع استئوپوروز مُسَلَّم داشتند. در این مطالعه معلوم شد ریزدروناات در دهه هفتاد زندگی، شکستن سر ران را تا ۴۰ درصد کم می‌کند. لیکن در زنان مسن تر (هشتاد ساله و بالاتر) بدون استئوپوروز مُسَلَّم، تاثیری در کم کردن شکستگی سر ران نداشت. در مطالعات معلوم شد دوز ۳۵ میلی گرم ریزدروناات در هفته معادل دوز ۵ میلی گرم آن در شبانه روز است.



شکل ۹-۲۳- اثرات بی فسفونات‌های مختلف بر شکستگی‌ها.
A- شکستگی‌های بالینی مهره‌ها، B- شکستگی‌های غیر مهره‌ای،
C- شکستگی سر ران. Plb- دارونما، RRR- کاهش نسبی خطر

هنگام خوردن هر سه بی فسفونات باید همان احتیاط‌های ذکر شده برای آلدروونات را رعایت کرد. یک فراورده (۳۵ میلی- گرمی) از ریزدروونات با پوشش روده‌ای عرضه می‌شود که می‌توان آن را پس از صبحانه خورد. در بین بی فسفونات‌ها تنها همین ریزدروونات است که این مزیت را دارد.

ایباندروونات سومین بی فسفونات آمین داری است که در ایالات متحده اجازه مصرف گرفته است. در کارآزمایی‌های بالینی معلوم شد ایباندروونات (به مقدار ۲/۵ میلی گرم در شبانه روز) خطر شکستن مهره‌ها را تا ۴۰ درصد کم می‌کند، لیکن بر شکستگی‌های غیرمهره‌ای کلافاقد تاثیر است. پس از اتمام کارآزمایی، در تجزیه تحلیل داده‌های مربوط به افرادی که T-score گردن ران‌شان مساوی یا کمتر از ۳- بود، ایباندروونات خطر شکستگی غیرمهره-ها را تا ۶۰ درصد کاهش داده بود. در کارآزمایی‌های بالینی، ایباندروونات با دوز ۱۵۰ میلی گرم خوراکی ماهی یک بار یا ۳ میلی گرم تزریق وریدی هر سه ماه یک بار، بیش از خوردن ۲/۵ میلی گرم آن در هر شبانه روز، بر تبادلات استخوان و توده

استخوان اثر دارد. هنگام خوردن ایباندرونات باید همان احتیاط - های 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، بی فسفوناتی پر قدرت با طرز مصرف منحصر به فرد است. پنج میلی گرم آن را در نهایت سالی یک بار در عرض ۳۰ دقیقه در ورید انفوزیون می کنند. داده های مربوط به اسید زولدرونیک موید آن است که خیلی خوب خطر شکستن استخوان ها را کم می کند. در یک مطالعه روی بیش از ۷۰۰۰ زن با پی گیری سه ساله، با ۵ میلی گرم وریدی سالی یکبار، خطر شکستن مهره ها را تا ۷۰ درصد، خطر شکستگی های غیر مهره ای را تا ۲۵ درصد و خطر شکستن سر ران را تا ۴۰ درصد کاهش می دهد. همراه این نتایج، قد افراد هم چندان کم نشده بود و ناتوانی چندان هم پیدا نکرده بودند. در بیمارانی که قبلا هیچ بی فسفوناتی 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 مطالعه ای اخیر معلوم شد با تجویز (۴ میلی گرم) دگزامتازون به مدت سه روز میتوان از این واکنش فاز حاد

جلوگیری کرد. اولین دوز ۹۰ دقیقه پیش از شروع انفوزیون به بیمار داده می شود. گرچه در همین کارآزمایی بالینی خطر بروز فیبریلاسیون دهلیزی نیز زیاد شد، لیکن در ارزیابی مفصل تمام بی فسفونات ها ثابت نشد که این داروها خطر بروز فیبریلاسیون را زیاد می کنند.

اسید زولدرونیک را در زنان و مردانی که در سه ماه اخیر سرشان به طور حاد تازه شکسته بود، آزمایش کردند؛ در این کارآزمایی بالینی شاهددار با دارونما، خطر شکستن دوباره سران ۳۵ درصد کم شد و مرگ و میر هم ۲۸ درصد کاهش یافت که با کاهش حوادث عفونی و قلبی عروقی همراه بود.

در یک مطالعه زنان یائسه سالخورده دچار استئوپنی را به دو گروه تقسیم کردند. به یک گروه هر هیجده (۱۸) ماه به مدت شش (۶) سال زولدرونیک دادند و گروه دیگر دارونما دریافت می کرد. در این مطالعه معلوم شد در زنانی که زولدرونیک دریافت کرده بودند در قیاس با گروه شاهد، خطر شکستگی غیر مهره، مهره، و شکستگی استئوپوروزی بالینی به مقدراری قابل ملاحظه کمتر بود. در مطالعه دنباله دار روی همان زنانی که به مدت ۶ سال انفوزیون زولدرونیک دریافت کرده بودند، تا سه و نیم سال

پس از آخرین دوز، خطر شکستگی غیر مهره همچنان پائین باقی ماند، و لی پس از این مدت، افزایش یافت. این یافته حاکی از آن است که پس از سه یا چهار انفوزیون لازم است دوباره با فواصل بیشتر، انفوزیون‌هایی از اسید زولندرونیک به بیمار داده شود.

عوارض ناخواسته شایع بی فسفونات‌ها

همه بی فسفونات‌ها 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 میلی لیتر در دقیقه است، تجویز بی فسفونات‌ها ممنوع است. بیمار ممکن است دچار اُفت کلسیم شود.

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

اولی استئونکروز دارویی فک (MRONJ) است.

MRONJ

Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw

استئونکروز دارویی فک در مواردی اتفاق می افتد که با اقدامی دندان پزشکی (مثلا کشیدن دندان یا گذاشتن ایمپلانت)

استخوان عیان می شود. معتقدند استخوان عیان شده عفونی می شود و می میرد. استئونکروز دارویی فک در بیماران سرطانی که به خاطر متاستازهای استخوانی تحت درمان با دوزهای زیاد بی فسفونات‌ها قرار می گیرند، شایع تر است. در افرادی که تنها استئوپوروز معمولی دارند و دوزهای معمول بی فسفونات‌ها مصرف می کنند، رویدادی نادر است. عوامل خطر دیگر برای استئونکروز دارویی عبارتند فقدان بهداشت دهان، دیابت شیرین، و مصرف گلوکوکورتیکوئیدها. اگر فکر می کنید احتمال وقوع این عارضه مخصوصاً زیاد است، تجویز دهان شویه آنتی بیوتیک دار و آنتی-بیوتیک خوراکی یا تزریقی ممکن است برای پیشگیری از بروز آن سودمند باشد. علاوه بر آن پیش از شروع درمان با بی فسفونات‌ها به بیمار توصیه کنید اول، همه‌ی کارهای دندانپزشکی تهاجمی را انجام بدهد. چون نیمه عمر بی فسفونات‌ها در استخوان طولانی است، احتمال آن که با قطع مصرف آن‌ها قبل از اقدام به کارهای تهاجمی خطر را کم کند، چندان زیاد نیست؛ البته دندان پزشکان و جراحان فک و صورت اغلب چنین توصیه‌هایی می کنند. در یک مطالعه معلوم شد درمان دوماهه با تری پاراتید، در قیاس با دارونما،

ضایعات استخوانی مرتبط با استئونکروز دارویی فک را کم می کند.

دومین عارضه را **شکستگی غیر معمول ران** می نامند. در این نوع شکستگی غیر معمول، استخوان ران یا در زیر تروکانترها می شکند یا تنه ران پائین تر از تروکانتر کوچک، عرضی دچار شکستگی می شود. 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 می کند. ضربه ای که منجر به این شکستگی می شود، معمولا ضربه ای ضعیف است. گاه حتی ضربه ای وجود ندارد. شکستگی عرضی است و در طرف داخل ممکن است نوک داشته باشد. دو سر استخوان از هم جدا شده اند.

کمپته ای که منتخب انجمن آمریکائی پژوهش های استخوان و مواد معدنی است، معیار تشخیصی اصلی و فرعی این شکستگی را مشخص کرده است. به نظر می رسد این شکستگی با مدت مصرف بی فسفونات ارتباط دارد. احتمال وقوع آن پس از ۵ الی ۷ سال زیاد می شود، این احتمال در آسیایی ها تنها پس از ۳ سال مصرف بی فسفونات ها رخ می دهد. خطر کلی، مخصوصا اگر در سایه نجات بیماران از تعداد زیاد شکستگی های ران مورد توجه

قرار بگیرد، کاملاً اندک است. با این حال برای درمان اقدام جراحی برای فیکس کردن استخوان لازم است. جوش خوردن استخوان هم چندان خوب نیست. در کسانی که تبار آسیایی دارند، دچار آرتريت روماتوئید هستند، گلوکوکورتیکوئید، مهارکننده پمپ پروتون و SSRI ها مصرف می کنند، خطر این نوع شکستگی زیاد است. تعدادی از این موارد (۱۰ الی ۳۰ درصد) هیچوقت تحت درمان با بی فسفونات نبوده اند، برخی از این بیماران دچار بیماری های تک ژنی استخوان نظیر اُستوژنز ایمپرکتا، هیپوفسفاتازی، راشی تیسم هیپوفسفاتی وابسته به X، استئوپوروز وابسته به X، یا پیکنودیس اوستوز هستند. **شکستگی غیر معمول ران وابسته به بی فسفونات** ممکن است خانوادگی هم باشد؛ در این خانواده ها عامل های خطر ژنتیکی یافته اند. اگر این شکستگی زود تشخیص داده شود، یعنی زمانی که نشانه های واکنش استرسی پریوست یا شکستگی استرسی آشکار شده است و هنوز استخوان ران نشکسته است، ممکن است اقدام جراحی لازم باشد. مدارک در مورد فایده تری پارتید در ترمیم شکستگی و حذف نیاز به عمل جراحی ضد و نقیض است و داده هائی است که از مطالعه روی

سری بیماران به دست آمده است. داده‌های نتایج کارآزمایی‌های بالینی هنوز منتشر نشده اند.

روال معمول کار ما آن است که هنگام شروع درمان با بی‌فسفونات‌ها، 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 MRI یا اسکن تکنسیوم در یافتن آن حساس‌تر هستند. 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 بازهم 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 بی‌فسفونات‌ها

بی‌فسفونات‌ها و پیروفسفات‌ها ساختمان مولکولی مشابه-ای دارند؛ پیروفسفات‌ها همان ترکیباتی هستند که در ماتریکس

استخوان وجود دارند. بی فسفونات‌ها جذب جایگاه‌هایی می‌شوند که در آن‌ها بازسازی استخوان فعال است و 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 Farnesyl pyrophosphate synthase، مانع پرنیلاسیون پروتئین‌ها را می‌شود. پرنیلاسیون پروتئین‌ها یکی از محصولات نهایی راه اسید موالونیک است. در نتیجه این اثر مهار، جابجایی 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؛ این کار از طریق چرخش مکرر بی فسفونات انبارشده در استخوان اتفاق می‌افتد، البته اگر در همان جایگاه، بازسازی استخوان تکرار شود.

کلستونین

کلستونین هورمونی پلی پپتیدی است که در غده تیروئید توسط یاخته‌های C ساخته می‌شود. (فصل ۴۲۲). نقش فیزیولوژیک آن معلوم نیست، زیرا نه زیادی آن با بیماری خاصی همراه است، نه کمبود آن. FDA فرآورده‌های کلستونین را برای بیماری پازه،

هیپرکلسمی، برای استئوپوروز در زنانی که بیش از ۵ سال از شروع یائسگی شان 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 تأثیر ثابت شده‌ای دیده نشده است. تجویز کلستونین برای پیشگیری از استئوپوروز جایز نیست و تأثیرش آنقدر قوی نیست که از نابودی استخوان در ابتدای دوره پس از یائسگی جلوگیری کند.

کلستونین، هم نوع زیر پوستی و احیاناً هم نوع افشانه بینی، ممکن است اثر ضد درد بر درد استخوان داشته باشد.

نگرانی‌هایی در مورد افزایش میزان بروز سرطان در کسانی که از کلسیتونین 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 عمومی‌تر است. در اروپا، آژانس 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 آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که RANKL را مهار میکند؛ RANKL محرک پر قدرت فعالیت استئوکلاست است. آن را دوبار در سال زیرپوست تزریق می‌کنند. در یک

کارآزمایی اتفاقی شده شاهددار در زنان یائسه مبتلاء به استئوپوروز، معلوم شد BMD مهره، سر ران، و ساعد را افزایش می دهد و شکستگی مهره، سر ران، و غیر مهره را در یک دوره سه ساله به ترتیب ۶۸، ۴۰، و ۲۰ درصد کاهش می دهد (شکل ۴۲۳-۱۰). برخلاف بی فسفونات ها که پس از ۴-۵ سال درمان BMD به سطحی فلات می رسد، با مصرف دنوسوماب، تا زمانی که مصرفش ادامه یابد، توده استخوان زیاد می شود.

پس از اتمام یک کارآزمایی مقدماتی در مورد شکستگی ها، درمان با دنوسوماب را ادامه دادند؛ در این بررسی دنباله دار معلوم شد که پس از ده سال درمان با این دارو، BMD مهره ها ۲۱/۷ درصد و BMD سر ران ۹/۲ درصد افزایش نشان داد. در این ده سال میزان شکستگی ها نیز در سطحی همان اندازه پائین باقی ماند که در همان دوران کارآزمایی دیده شده بود. کارآزمایی های بالینی دیگر نشان داد که دنوسوماب در زنان یائسه دارای کمبود توده استخوان (استئوپنی) 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 می شود که

دنوسوماب در زنان تحت‌درمان با آروماتاز، خطر شکستن استخوان را کاهش می‌دهد.

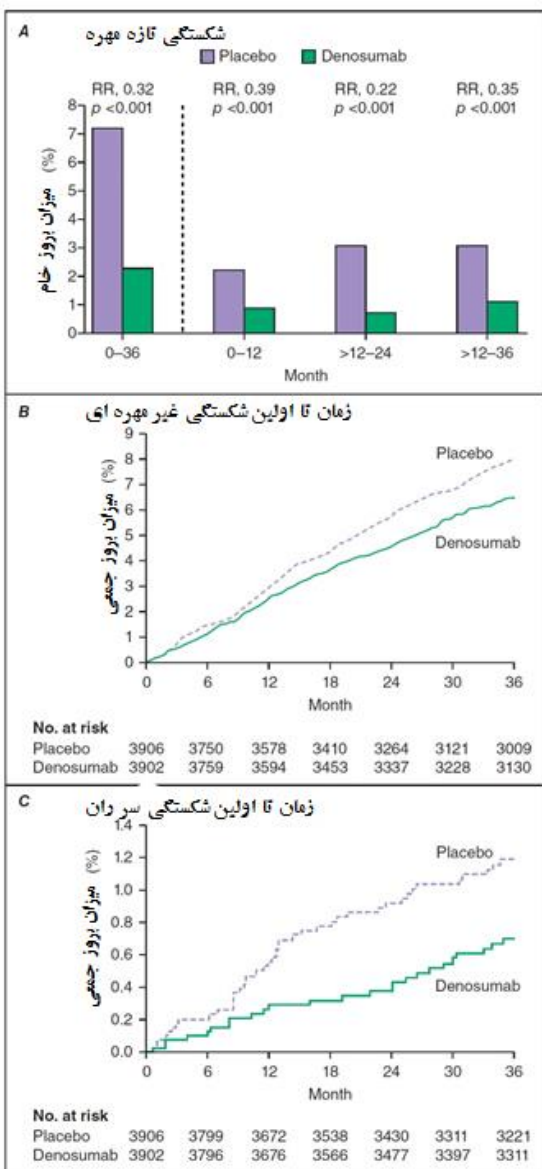
در یک مطالعه روی مردان مبتلاء به سرطان پروستات تحت درمان با حذف آندروژن، دنوسوماب در یک بازه زمانی ۳ ساله، توده استخوان را زیاد و میزان بروز شکستگی را کم کرد. تجزیه و تحلیل پنج مطالعه شاهددار با دارونما حاکی از آن بود در بیماران مبتلاء به استئوپوروز تحت درمان با دنوسوماب، خطر سقوط کم شد.

FDA در سال ۲۰۱۰ دنوسوماب را برای موارد زیر تأیید کرد: درمان زنان یائسه که خطر شکستن استئوپوروزی 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.

دنوسوماب همانند بی فسفونات‌ها ممکن است استئونکروز دارویی فک و شکستگی غیرعادی ران را زیاد کند. میزان تخمینی استئونکروز دارویی 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.

در مبتلایان به CKD با میزان فیلتراسیون گلومرولی تخمینی کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه، مخصوصاً آن‌هایی که تحت همودیالیز هستند، ممکن است اُفت شدید کلسیم سرم رخ دهند. در چنین بیمارانی اگر تحت درمان با دنوسوماب قرار گرفتند، باید مکرر سطح کلسیم سرم را اندازه گرفت و برای درمان آن ممکن است تجویز ویتامین D فعال و کلسیم لازم باشد.



شکل ۱۱-۱۰- 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 محتملاً بالغ شدن پیکتازهای استئوکلاست-هاست. این پیکتازها 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. مکانیسم‌های دیگر عبارتند از کاهش سطح استئوپروتگرین و استوسیت‌ها و نتیجه این افزایش واکنشی بازسازی و ازدست رفتن استخوان، آن است که در استخوان تیغه‌ای تخلخل پیدا می‌شود و 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 ازدست رفتن سریع استخوان جلوگیری کند. یک کار بالینی مناسب، انفوزیون یک دوز اسید زولدرونیک سر موعد بعدی تزریق دنوسوماب است؛ این کار BMD را به مدت ۱ الی ۲ سال ثابت نگه‌می‌دارد، ولی اگر مارکرهای تبادلات

استخوان بالا باقی بماند، ممکن است پس از سه ماه یا به دفعات بیشتر تکرار آن لازم باشد. برای تثبیت تراکم استخوان می‌توان بی‌فسفونات خوراکی هم (به مدت ۱۲ الی ۲۴ ماه) 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، لذا باید بر تراکم مواد معدنی استخوان نظارت دائم داشت.

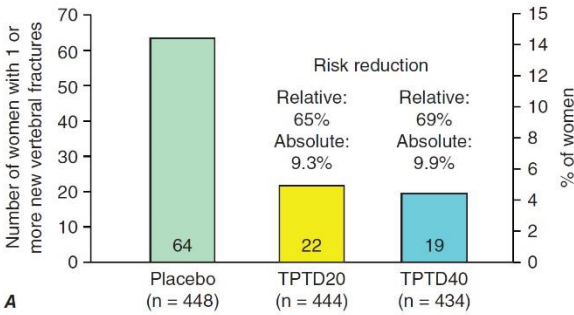
طرز اثر دنوسوماب

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 کاهش عمر استئوکلاست دارد. دنوسوماب از طریق همین اثرات خود بر استئوکلاست‌ها، اثر پر قدرتی در جلوگیری سریع از استخوان خواری دارد؛ این اثر هم از نظر بیوشیمیائی و هم از نظر بافت شناسی، قابل ارزیابی است

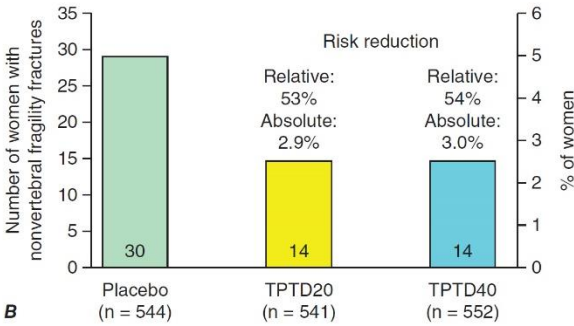
هورمون پاراتیروئید (PTH)

هورمون پاراتیروئید درون‌زاد، پپتیدی است با ۸۴ اسید آمینه؛ کار عمده آن تنظیم هوموستاز کلسیم است (فصل ۴۲۲). گرچه افزایش مزمن هورمون پاراتیروئید، مثل آنچه در پرکاری پاراتیروئید رخ می‌دهد، با از دست رفتن استخوان (مخصوصاً استخوان‌های قشری، نظیر گردن ران و رادیوس) همراه است، لیکن اگر این هورمون به‌طور متناوب تجویز شود، اثرات آنابولیکی هم بر استخوان‌ها دارد. مطابق این اثر چند مطالعه مشاهده‌گرانه انجام شد و آن‌ها نشان دادند که پرکاری خفیف پاراتیروئید درون‌زاد، با حفظ توده استخوان تیغه‌ای و از دست رفتن استخوان قشری همراه است. بر پایه 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 اتفاقی‌شده شاهددار در زنان یائسه‌ای که تحت درمان با استروژن قرار داشتند، معلوم شد اگر تری‌پاراتید (PTH 1-34) به آن اضافه شود، توده استخوان

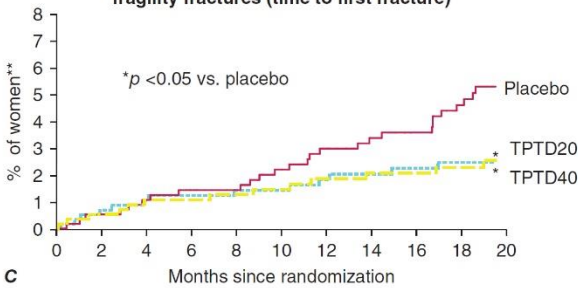
Effect of teriparatide on the risk of new vertebral fractures



Effect of teriparatide on the risk of nonvertebral fragility fractures



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



شکل ۴۲۳-۱۱- اثرات تریپاراتید بر (A) شکستگی‌های تازه مهره‌ها، و (B و C) شکستگی‌های استئوپوروزی استخوان‌هایی غیر از مهره.

به مقداری قابل ملاحظه افزایش می یابد (۱۳ درصد در عرض یک دوره سه ساله در مقایسه با استروژن تنها) و خطر شکستگی های فشردگی استخوان هم کم می شود. در یک مطالعه مقدماتی با میانه مدت ۱۹ ماهه، تزریق روزانه ۲۰ میکروگرم PTH 1-34 در زیر پوست بدون هیچ درمانی دیگر، شکستگی مهره ها را تا ۶۵٪ و شکستگی غیر مهره ها را تا ۵۳ درصد کاهش داد (شکل ۴۲۳-۱۱). تری پاراتید باعث افزایش سریع و چشمگیر استخوان سازی، و 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 قشر استخوان 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 خواری 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

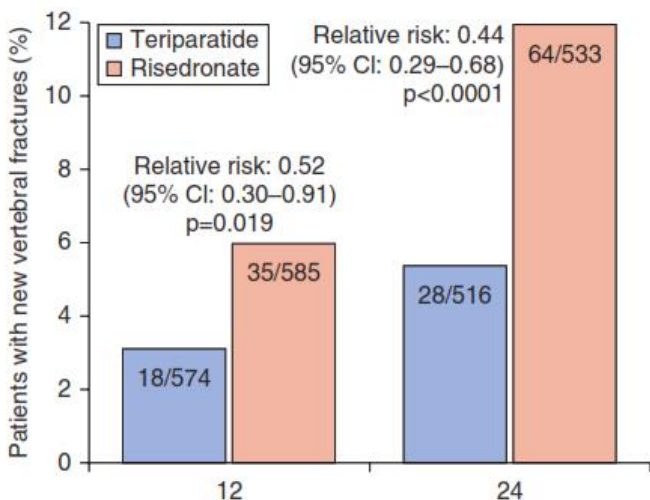
دارو استفاده کرد و در پی آن به بیمار داروی ضد استخوان خواری پر قدرتی مثل دنوسوماب یا بی فسفونات خوراکی یا تزریقی داد. کلاً از درمان ترکیبی اجتناب می کنند، هم به خاطر هزینه زیاد این - کار و هم به خاطر این که بالقوه احتمال دارد اثر آنابولیک تری - پاراتید خنثی شود.

مقایسه با درمان های ضد استخوان خواری

در زنانی که دچار شکستگی های حاد دردناک استئوپوروزی مهره ها هستند، تری پاراتید در مقایسه با ریزدروونات شکستن بعدی مهره ها را تا ۵۰ درصد کم می کند. از نظر پی آمد شکستن استخوان های غیر از مهره، بین این دو دارو تفاوتی وجود نداشت. در بیمارانی که شکستگی های مهره ها در آنان فراوان بود تاثیر تری پاراتید و ریزدروونات را باهم مقایسه کردند. در این مطالعه معلوم شد تری پاراتید تاثیر خوب قابل ملاحظه ای بر علیه شکستگی های مهره ها و شکستگی های بالینی و تاثیر قابل ملاحظه - ای بر علیه شکستگی های غیر مهره ای دارد. (شکل ۴۲۳-۱۲)

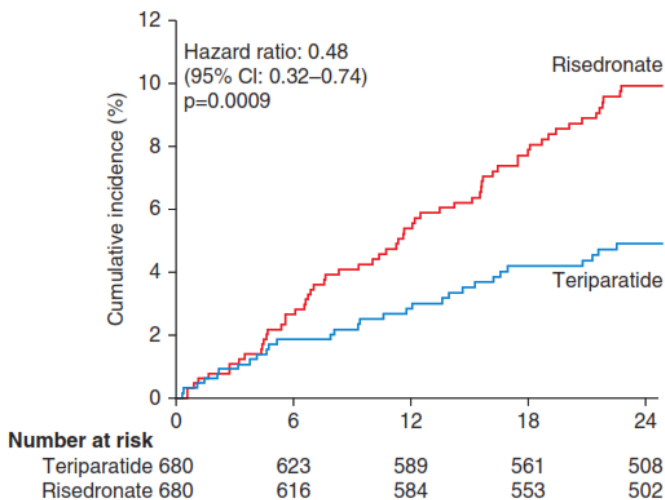
عوارض جانبی تری پاراتید کلاً خفیف است و ممکن است شامل درد عضلات، ضعف، منگی، سردرد، و تهوع باشد. با ادامه درمان، این عوارض برطرف می شوند و با تحویز آن در شبانگاه شدت عوارض کمتر می شود.

Incidence of new vertebral fractures



A

First clinical fracture



B

شکل ۲۳-۱۲- تاثیر درمان با بر میزان شکستگی مهره در ماه ۱۲ و ۲۴ (A) و شکستگی بالینی (B) در قیاس با رزیدرونات.

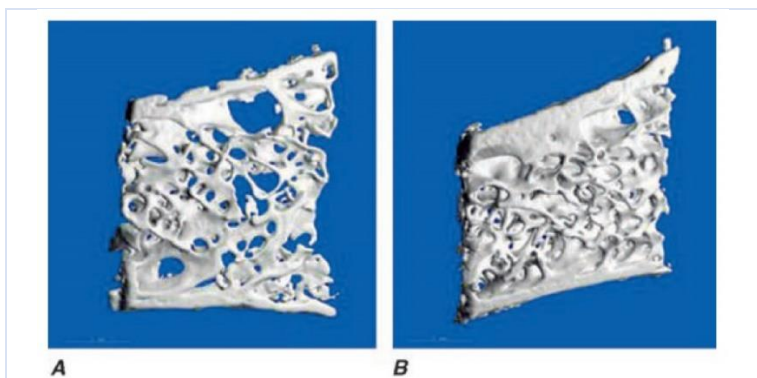
به جوندگان به مدتی طولانی دوزهای زیاد (۳ الی ۶۰ برابر دوز انسان‌ها) را دادند ، پس از حدود ۱۸ ماه درمان دچار سارکوم‌های استئوژنیک شدند. موارد نادری از استئوسارکوم در بیمارانی که تحت درمان با تری‌پاراتید بوده‌اند، شرح داده‌اند که مطابق با همان میزان بروز استئوسارکوم در جمعیت بزرگ‌سال بوده است. هم در آمریکا و هم در اسکانندیناوی 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 تری‌پاراتید 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 جوندگان و حداکثر مدت دو ساله تجویز تری‌پاراتید در مطالعات مقدماتی، FDA طول مدت درمان با تری‌پاراتید را به دو سال محدود کرده است و این مدت حداکثر مصرف آن در تمام عمر بیمار است. به همین دلیل می‌گویند درمان با تری‌پاراتید به طور متناوب باشد. در بسیاری از

کشورهای دیگر نیز همچنان مدت مجاز مصرف تری پاراتید را همان دوسال در سرتاسر عمر می دانند.

طرز اثر تری پاراتید

به نظر می رسد PTH تجویزی مستقیماً بر فعالیت استئو کلاست ها اثر می کند و از روی شواهد بیوشیمیائی و بافت شناسی می توان فهمید که در عرض یکی دو هفته درمان با تری پاراتید، استخوان سازی تازه ای به جریان افتاده است. در پی آن استخوان-خواری آغاز می شود. پس از آن تری پاراتید اصولاً بازسازی استخوان را فعال می کند، به نحوی که هنوز استخوان سازی بر استخوان خواری برتری دارد.



شکل ۴۲۳-۱۳- تاثیر درمان با هورمون پاراتیروئید (PTH) بر ساختمان میکروسکوپی استخوان. هر دو نمونه از استخوان های زنی ۶۴ ساله (A) پیش از درمان و (B) پس از درمان با PTH.

تزریق روزانه تری پاراتید باعث می شود که استئوبلاست- های بیشتری وارد میدان کار شوند و بر فعالیت شان هم افزوده شود؛ این تاثیر از طریق راه صدور و اجرای دستورات Wnt انجام می گیرد. تری پاراتید بافت استخوان را واقعاً زیاد می کند و ساختمان میکروسکوپی استخوان را هم به حال عادی بر می گرداند (شکل ۴۲۳-۱۳).

آبالوپاراتید Abaloparatide

آبالوپاراتید همسان صناعی PTHrP است. PTHrP شباهت زیادی با PTH دارد و به گیرنده PTH نوع ۱ هم می چسبد. گیرنده PTH نوع ۱ دارای دو شکل فضائی متفاوت می شود: R^0 و RG. آبالوپاراتید و تری پاراتید با میل ترکیبی متفاوتی به این دو شکل فضائی مختلف، می چسبند. در مقایسه با تری پاراتید، آبالوپاراتید با میل ترکیبی زیاد مشابه با تری پاراتید، به شکل فضائی RG می چسبد، ولی میل ترکیبی آن به شکل فضائی R^0 بسیار کمتر است. به نظر می رسد این تفاوتها منجر به آن می شود که تحریک استخوان سازی دو ماده مشابه هم باشد، ولی آبالوپاراتید محرک کمتری برای استخوان خواری 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 ، ۲۶۶۳ 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 کاهش یافت (هر دو در مقایسه با دارونما) (p هر دو کمتر از ۰/۰۰۱ بود). 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 ($p = .22$) ، بی‌اهمیت آماری) کم شد. مطالعه ACTIVE را ادامه دادند و ۹۲ درصد شرکت کنندگان مجاز آن، از آن‌هائی

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 آبالوپاراید 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 می‌توان با تجویز داروی ضد استخوان‌خواری، برقرار نگه داشت.

روموزوزوماب *Romozozumab*

روموزوزوماب آنتی بادی انسانی شده‌ایست که مانع تولید *Sclerostin* از استئوسیت‌ها می‌شود و از این راه تولید استخوان را زیاد و استخوان‌خواری را کم می‌کند. در یک کارآزمایی مقدماتی (به نام *FRAME*) ۷۱۸۰ زن یائسه مبتلاء به استئوپوروز را اتفاقی به دو گروه تقسیم کردند. هر دو گروه از ماهیت ماده‌ای که می‌گرفتند بی‌خبر بودند. به مدت یک سال، ماهی یکبار زیر پوستی به یک گروه ۲۱۰ میلی‌گرم 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 روموزوماب، *BMD* در مهره‌ها، ۱۳ درصد و در سر ران ۷ درصد اضافه شد. در همان یکسال درمان با روموزوماب، میزان شکستگی تازه مهره‌ها در مقایسه با دارونما، به مقدار قابل ملاحظه ۷۳ درصد کاهش یافت. خطر شکستگی بالینی (مجموع شکستگی‌های 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 آن‌قدر 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. درگروه روموزوماب/دنوزوماب روند شکستگی‌های بالینی و شکستگی غیرمهره‌ای خیلی شبیه وضعیت مذکور بود. درگروه روموزوماب/دنوزوماب درمقایسه 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. در دنباله مطالعه *FRAME* همه شرکت کنندگان یکسال دیگر (جمعاً دو سال) دنوزوماب دریافت کردند. در آنان کاهش قابل ملاحظه‌ای در شکستگی مهره‌ها، شکستگی‌های بالینی، و شکستگی‌های غیر مهره‌ای با تمایل به کاهش شکستگی‌های سر ران دیده شد.

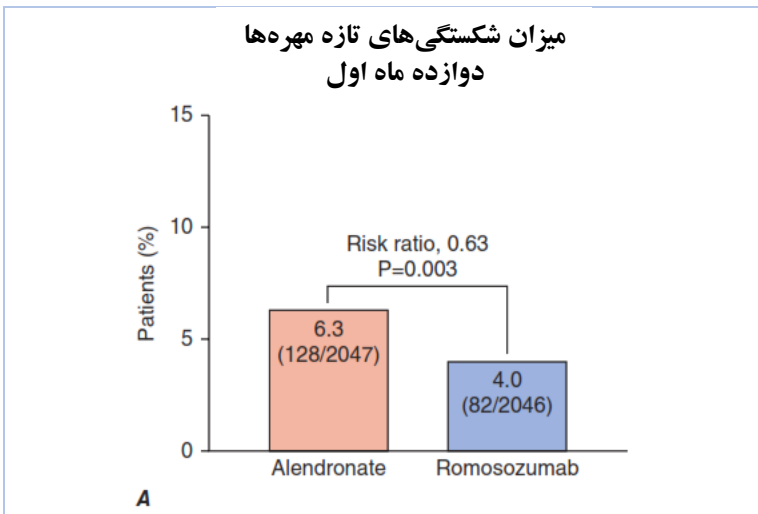
مقایسه با درمان‌های ضد استخوان خواری

یک کارآزمایی به نام *ARCH* انجام شد. بیماران از نظر احتمال شکستگی‌ها، بسیار پرخطر و همه بیماران فراوان دچار شکستگی‌های مهره‌ها بودند. در این مطالعه روموزوماب را با آلدروونات مقایسه کردند. سال اول به آنان یکی از این دو دارو، و پس از آن لااقل به مدت دو سال به همه فقط آلدروونات دادند.

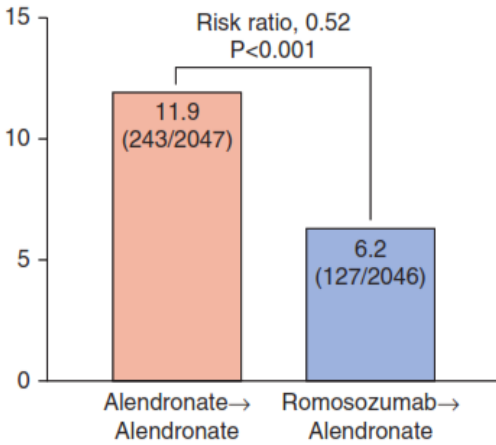
The ARCH trial			
Romosozumab	Alendronate	Alendronate	Alendronate
Alendronate	Alendronate	Alendronate	Alendronate
سال اول	سال دوم	سال سوم	سال های بعد

حداقل دو سال ادامه آندرونات

در این مطالعه معلوم شد تراکم استخوان هم‌تراز مطالعه Frame افزایش یافت و در قیاس با آندرونات، کاهش قابل ملاحظه‌ای در شکستگی‌های مهره، غیر مهره، و سران دیده شد (شکل ۴۲۳-۱۴). در این مطالعه افزایشی در خطر بروز حوادث قلبی‌عروقی در بیمارانی دیده شد که با روموزوماب درمان شده بودند و به همین خاطر روی بسته دارو هشداري نوشتند، و توصیه شد که از تجویز آن به بیمارانی که سابقه انفارکتوس حاد میوکارد یا سکته مغزی دارند، اجتناب شود.

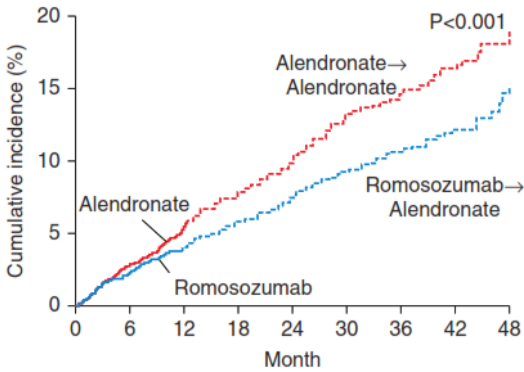


میزان شکستگی‌های تازه مهره‌ها
بیست و چهار ماه اول



A

First clinical fracture in time-to-event analysis

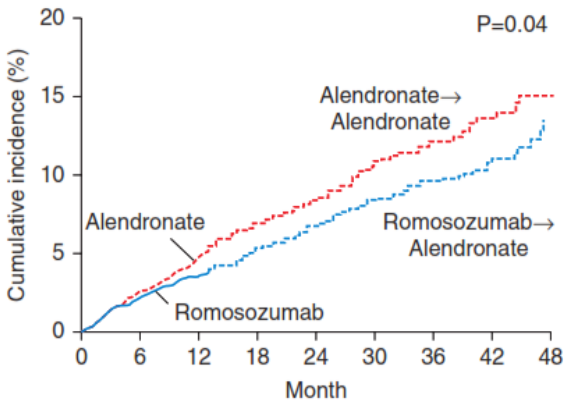


No. at Risk

Alendronate	2047	1868	1743						
Romosozumab	2046	1865	1770						
Alendronate → alendronate				1645	1564	1066	680	325	108
Romosozumab → alendronate				1683	1615	1103	705	347	109

B

First nonvertebral fracture in time-to-event analysis



No. at Risk

Alendronate	2047	1873	1755						
Romosozumab	2046	1867	1776						
Alendronate→ alendronate				1661	1590	1097	697	330	110
Romosozumab→ alendronate				1693	1627	1114	714	350	109

C

شکل ۴۲۳-۱۴- تاثیر روموزوماب در قیاس با آلدروونات برای ۱۲ ماه و در دنبال آن آلدروونات بر میزان شکستگی‌های مهره، شکستگی‌های بالینی، و شکستگی‌های غیر مهره. (A, B, C)

مقایسه با سایر درمان‌های آنابولیک

در هیچ مطالعه‌ای که پی‌آمد اصلی آن شکستگی باشد، روموزوماب را با سایر داروهای آنابولیک مقایسه نکرده‌اند. در یک مطالعه اثرات روموزوماب با تری‌پاراتید مقایسه شده است؛ بیماران، زنان یائسه مبتلا به استئوپوروز بودند که قبلاً تحت درمان

با بی فسفونات قرار داشتند، از جمله در ۱۲ ماه پیش از ورود به این مطالعه، آلدروونات مصرف می کردند. تاثیر هر دو داروی آنابولیک بر BMD در اثر درمان قبلی با بی فسفونات کاهش می یافت، ولی BMD مهره ها، کل سر ران، و گردن ران در کسانی که روموزوماب مصرف کردند بیش از کسانی بود که تری پاراتید مصرف کرده بودند. در کسانی که روموزوماب مصرف کردند در قیاس با مصرف تری پاراتید، مقدار مواد معدنی استخوان قشری و استحکام استخوان در گردن ران زیادتر شده بود.

توالی درمان

تری پاراتید در کاهش شکستگی های مهره ها و شکستگی های بالینی تاثیر بیشتری دارد و تاثیر روموزومب در کاستن از شکستگی های مهره ها، شکستگی های بالینی، شکستگی های غیر مهره ها، و شکستگی های سر ران بیشتر است، لذا این دارو اکنون برای بیمارانی که دچار استئوپوروز شدید هستند، به عنوان درمان خط اول تلقی می شود. در کسانی که داروهای آنابولیک مصرف می کنند در قیاس با مصرف داروهای ضد استخوان خواری، BMD هم سریعتر، و هم به مقداری بیشتر، افزایش می یابد، گرچه کاهش نسبی خطر شکستن مهره ها برای اسید زولدرونیک، دنوسوماب، تری پاراتید، و روموزوماب مشابه هم، حدود ۷۰ درصد است.

هرگاه آنابولیک‌ها به عنوان داروی دوم، پس از مصرف داروهای ضد استخوان خواری، مخصوصاً پس از مصرف دنوسوماب، استفاده شوند، تاثیرشان بر BMD کاهش می‌یابد. در واکنش به این داده‌های بالینی، انگیزه‌هایی پیدا شده است تا بیمارانی را پیدا کنند که خطر شکستن استخوان‌ها در آنان خیلی زیاد است و از بهبودی بیشتر در BMD و از کاهش سریع‌تر خطر شکستن استخوان‌ها بیشترین فایده را خواهند برد. به همین دلیل دستورالعمل‌های آمریکائی و بین‌المللی روی تعریف و انتخاب افرادی تمرکز کرده‌اند که خطر شکستن استخوان‌ها در آنان خیلی زیاد است، افرادی که تجویز داروهای آنابولیک به عنوان داروی خط مقدم مناسب وضع‌شان است. در مورد «تعریف» افراد پرخطر اختلاف نظر زیاد است، ولی معیارهای مورد توافق اکثریت عبارتند از:

- شکستگی تازه در ۱۲ الی ۲۴ ماه اخیر
- شکستگی‌های استئوپوروزی متعدد (دو یا بیشتر)
- شکستگی در دورانی که بیمار تحت درمان با داروی ضداستخوان‌خواری است، یا

• خطر مطلق شکستن استخوان زیاد باشد) خطر شکستن ده ساله FRAX برای سر ران بیش از ۴/۵ درصد، یا برای شکستگی‌های استئوپوروزی مهم بیش از ۳۰ درصد باشد).

هم‌چنین برای تدابیر درازمدت خطر شکستگی‌ها، بر راه برخورد هدفمند متمرکز شده‌اند. این شیوه برخورد کمک می‌کند تا برای یکایک بیماران، مناسب‌ترین راه درمان اول و شایسته‌ترین توالی تجویز داروها انتخاب شود. مسئله مهم آن است که برای بیمارانی که خطر شکستن استخوان در آنان خیلی زیاد و/یا عاجل است (نظیر کسانی که دچار شکستگی تازه هستند)، اولین دارویی که انتخاب می‌شود همانی باشد که **با سرعت** خطر شکستن استخوان را کاهش می‌دهد. در انتخاب داروی اول هم‌چنین باید دست‌یافتن سریع به BMD هدف را در مدنظر داشت و لازم است تفاوت‌های تاثیر داروهای آنابولیک با داروهای ضد استخوان - خواری در کاستن از خطر شکستگی و در افزودن بر BMD هم مورد توجه قرار بگیرد.

خلاصه آن‌که برای بیمارانی که خطر شکستن استخوان در آنان خیلی زیاد و/یا عاجل است، توالی ایده‌آل درمان عبارت خواهد بود از اول داروهای آنابولیک و در پی آن داروهای ضد استخوان‌خواری. ولی ملاحظات مربوط به تامین هزینه‌ها، ممکن است کاربرد این راه درمانی را گرفتار محدودیت کند.

داروهای دیگر؛ فاقد مجوز در امریکا

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 شکستن استخوان‌ها کمتر شده باشد. در واقع در یک مطالعه بزرگ اخیر معلوم شد مردانی که تستوسترون مصرف می‌کردند، در قیاس با مصرف‌کنندگان دارونما، دچار شکستگی‌های بیشتری شده‌اند. تستوسترون مخصوصا در مردان مسن اثرات متعدد دیگری (از جمله هیپرتروفی پروستات) دارد، و در هنگام تصمیم برای درمان استئوپوروز با تستوسترون، باید همه جنبه‌های اثرات عمومی چنددستگاهی آن را در مد نظر داشت.

به مردان دچار هیپوگنادی که خطر شکستن استخوان در آنان زیاد یا خیلی زیاد است، علاوه بر تستوسترون باید درمان ضد استئوپوروز هم تجویز شود.

فلوراید سدیم در دو کارآزمایی موازی بزرگ، در اواخر دهه ۱۹۸۰ مورد بررسی 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 برای درمان استئوپوروز، فلوراید دیگر یکی از انتخاب‌ها نیست.

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 رایج نیست، زیرا بستن آن 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.

Kyphoplasty و *Vertebroplasty* نیز از راه‌های غیر دارویی درمان شکستگی‌های دردناک مهره‌ها هستند. داده‌های موجود به نفع اقدام جراحی روتین برای شکستگی دردناک مهره‌ها

نیست، زیرا این اعمال گرچه درد را کم می‌کنند، ولی نگرانی‌هایی در مورد افزایش خطر شکستن مهره‌ها در درازمدت وجود دارد. جراحی تقویت مهره را نباید در کسانی که در اثر قطع مصرف دنوسوماب دچار شکستگی مهره شده‌اند انجام داد، زیرا در چنین زمینه‌ای خطر شکستن مهره‌های مجاور را افزایش می‌دهد.

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 به‌نظر می‌رسد که سنجش تراکم استخوان را ابزاری برای نظارت بر امر درمان استئوپوروز به حساب بیاوریم.

در هر فرد تغییرات در مهره باید از حدود ۴ درصد و در سر ران باید از ۶ درصد بیشتر شود تا بتوانیم بگوئیم در وی 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 (در مهره‌ها بیش از حدود ۳٪ و در گردن ران بیش از حدود ۶٪) باید انگیزه‌ای باشد برای تغییر برنامه درمان طبی، زیرا همان‌طور که انتظار می‌رود در برخی افراد پاسخ‌ها زیادتر از حدی نیست که تکنیک‌های اندازه‌گیری قعلی قادر به یافتن آن هستند.

در نظارت بر درمان می‌توان از مارکرهای بیوشیمیایی تبادلات 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 می‌خواهید از مارکرهای تبادلات استخوان استفاده کنید، پیش از شروع درمان باید آن‌ها را اندازه بگیرید و بعد از ۳ الی ۴ ماه بعد (شاید دیرتر) اندازه‌گیری را تکرار کنید. در کل مارکرهای تبادلات استخوان باید ۳۰ الی ۴۰ درصد به کمتر از مقدار پایه برسد، تا قابل ملاحظه به حساب آید، زیرا این آزمون‌ها، هم از نظر بیولوژیک و هم از نظر تکنیک اندازه‌گیری بسیار متغیر هستند. چون مارکرها سریع‌تر از تراکم استخوان تغییر

می‌کنند، اغلب از نشانه‌های زودرس تاثیر درمان هستند. در حال حاضر Collagen C- telopeptide (CTX) مارکر مقبول‌تر استخوان خواری است. آن را در نمونه سرم صبح ناشتا اندازه می‌گیرند.

Propeptide of
type 1 collagen

پروپیتید کلاژن نوع ۱ (P1NP)، مارکرهای مورد قبول استخوان‌سازی است.

استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید (GCIOP) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

شکستگی‌های استئوپوروزی، از پی‌آمدهای کاملاً مشخص زیادی کورتیزول در سندروم کوشینگ است. لیکن داروهای گلوکوکورتیکوئیدی، شایع‌ترین شکل استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید را ایجاد می‌کنند. برای درمان انواع مختلف بیماری‌ها از جمله بیماری‌های مزمن ریه، آرتریت روماتوئید، و سایر بیماری‌های بافت همبند، بیماری التهابی روده، و پس از پیوند اعضا از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌شود. استئوپوروز و شکستگی‌های مرتبط با آن از عوارض وخیم درمان مزمن با گلوکوکورتیکوئیدهاست. اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر استخوان -ها اغلب روی پی‌آمدهای ناشی از افزایش سن و یائسگی سوار می‌شود، عجیب نیست اگر بیشترین کسانی که دچار GCIOP می‌شوند، زنان یائسه و مردان سالخورده 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 گلوکو-کورتیکوئید بستگی دارد؛ داده‌های اخیر حاکی از آن است که هیچ دوزی کاملاً 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 در میان 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 نتیجه‌ی این تغییرات، استخوان‌سازی تازه مختل می‌شود.

(۲) - استخوان‌خواری افزایش می‌یابد، که احتمالاً تأثیری 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 تأثیرات بر استخوان‌ها و هوموستاز کلسیم را شدت می‌بخشد و هم خطر سقوط را افزایش می‌دهد.

ارزیابی بیمار

استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید بسیار 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 به عنوان اقدامی پُراهمیت، وضع استخوان‌ها بررسی کرد. 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 اندازه‌گیری 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 از دست رفتن استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئید را گرفت، و خطر شکستن استخوان‌ها را به مقداری قابل‌ملاحظه 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 بزرگ معلوم شده که چندین بی-فسفونات از جمله آلدروونات، ریزدروونات، و اسید زولدرونیک در بیمارانی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید هستند، خطر شکستن استخوان‌ها را کم می‌کنند. FDA این داروها را برای استفاده در درمان GCIO تأیید کرده‌است. تری‌پاراتید هم برای درمان GCIO مجوز گرفته‌است. در یک کارآزمایی تری‌پاراتید و آلدروونات را باهم مقایسه کردند؛ معلوم شد در کسانی که تری‌پاراتید مصرف می‌کردند، در مقایسه با گروه تحت درمان با آلدورونات، BMD خیلی بیشتر افزایش یافته بود و خطر شکستن استخوان مهره هم به مقداری چشمگیرتر کم شده بود. یک مطالعه در مورد دنوزوماب نشان داد که در درمان GCIO، این دارو خیلی بیشتر از ریزدروونات موثر است. در مورد فایده روموزوماب در GCIO داده‌هایی در دست نداریم. کالج آمریکائی روماتولوژی، دستورالعملی برای درمان GCIO منتشر کرده‌است.

■ FURTHER READING

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 ≥ 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 for osteoporosis. *Endocr Pract* S1530, 2024.

Kendler DL et al: Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): A multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 391:230, 2018.

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

Reid IR, Billington EO: Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet* 399:1080, 2022.

Reid IR et al: Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med* 379:2407, 2018.

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

Saag KG et al: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 377:1417, 2017.

Sing CW et al: Global epidemiology of hip fractures: Secular trends in incidence rate, post-fracture treatment, and all-cause mortality. *J Bone Miner Res* 38:1064, 2023.

Snyder PJ et al: Testosterone treatment and fractures in men with hypogonadism. *N Engl J Med* 390:203, 2024.

https://t.me/MHAN_Endpublic

https://t.me/MHAN_Endocrine

www.hedayatiomami.com