پوکی استخوان

فصل ۲۳

اسپیروف،

ویراست ۱۰ (۲۰۲۶)

پوکی استخوان

فصل ۲۳ اسپیروف، ویراست ۱۰ (۲۰۲۶)

© کلیهٔ حقوق برای پدیدآورنده محفوظ است.

فهرست

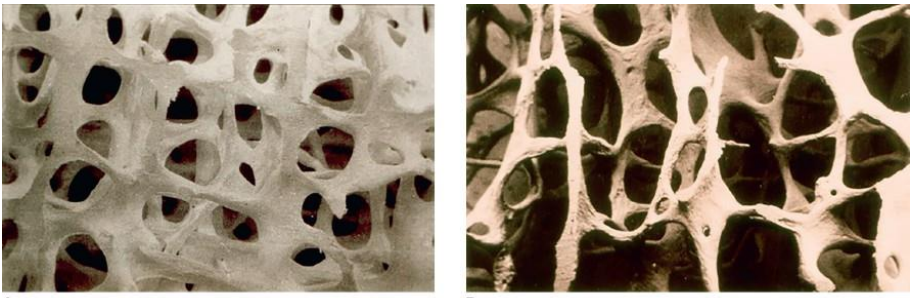
۲۳: پوکی استخوان: شیوع، عوامل خطر و مدیریت درمان

پوکی استخوان (شکل ۲۳.۱ الف، ب)

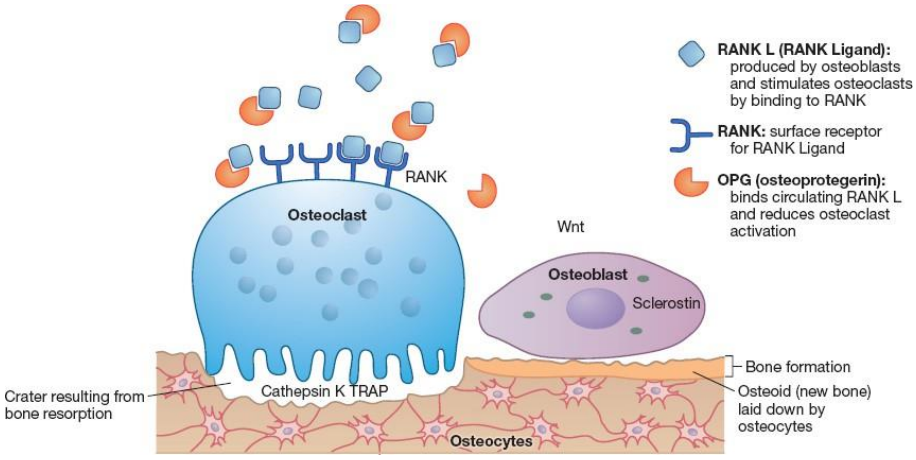
استخوان اندامی بسیار فعال است. فرآیندی مداوم به نام بازسازی استخوان، شامل بازجذب مستمر استخوان (فعالیت استئوکلاستی) و تشکیل استخوان (فعالیت استئوبلاستی) است (**شکل ۲۳٫۲**). هر دو سلول استئوبلاست و استئوکلاست از سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان منشأ می‌گیرند: استئوبلاست‌ها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و استئوکلاست‌ها از رده‌ی سلول‌های سفید خون‌ساز (هماتوپوئیتیک). سایتوکاین‌ها در این فرآیند تکاملیِ گردش استخوانی نقش دارند که خود توسط استروئیدهای جنسی تنظیم می‌شود. سیستم ارتباط متقابل پیچیده‌ای بین استئوبلاست‌های استخوان‌ساز و استئوکلاست‌های بازجذب‌کننده‌ی استخوان با پیام‌رسان‌های درون‌یاخته‌ای (اینتراکرین)، خودکنترلی (اتوکراین) و همسایگی (پاراکراین) متعددی وجود دارد که در میان آن‌ها، لیگاند فعال‌کننده‌ی گیرنده‌ی فاکتور هسته‌ای کاپا بی (RANKL)، استئوپروتگرین (OPG)، کاتپسین و اسکلروستین برجسته هستند.

میزان توده استخوانی در هر مقطع زمانی نشان‌دهنده تعادل بین نیروهای استئوبلاستی و استئوکلاستی است که تحت تأثیر عوامل محرک و بازدارنده متعددی قرار دارد. در دوران بلوغ و سال‌های اولیه باروری، افزایش خالص توده استخوانی رخ

می‌دهد، در حالی که افزایش سن و کاهش استروژن هر دو منجر به تسلط فعالیت استئوکلاستی و کاهش خالص توده استخوانی می‌شوند (**شکل ۲۳٫۳**). کاهش مصرف یا جذب کلسیم نیز به همین ترتیب منجر به تحلیل رفتن استخوان می‌شود، زیرا این امر سطح کلسیم یونیزه‌شده سرم را کاهش داده و در نتیجه ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) را تحریک می‌کند تا با تحریک مستقیم فعالیت استئوکلاستی، کلسیم را از استخوان‌ها آزاد سازد؛ پدیده‌ای که به عنوان هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه شناخته می‌شود. افزایش PTH همچنین باعث تحریک فعال‌سازی کبدی و کلیوی ویتامین D می‌شود تا از طریق جذب کلسیم در روده، سطح کلسیم سرم را افزایش دهد. کمبود استروژن با پاسخ‌دهی بیشتر استخوان به PTH همراه است. بنابراین، در صورت کمبود استروژن، به ازای هر سطح مشخصی از PTH، کلسیم بیشتری از استخوان جدا شده و کلسیم سرم را افزایش می‌دهد که این امر به نوبه خود، سطح PTH در گردش را کاهش داده و موجب کاهش ویتامین D و جذب روده‌ای کلسیم می‌گردد.



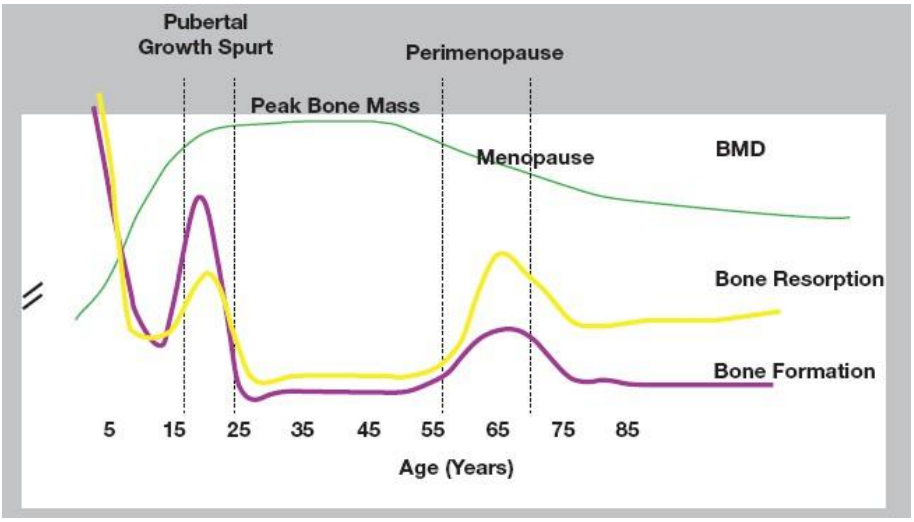
شکل ۲۳٫۱ ساختار استخوان نرمال (**الف**) و استخوان مبتلا به پوکی استخوان (**ب**). پوکی استخوان بیماری‌ای است که با **کاهش توده استخوانی** و **تخریب ریزساختار** بافت استخوانی مشخص می‌شود و منجر به افزایش شکنندگی استخوان و در نتیجه افزایش خطر شکستگی می‌گردد. با تشکر از سازمان جهانی بهداشت (WHO)، ۱۹۹۳.



شکل ۲۳٫۲

پوکی استخوان، شایع‌ترین مشکل استخوانی در سالمندان، با کاهش توده‌ی استخوان و کاهش کیفیت استخوان مشخص می‌شود و هر دو عامل در افزایش خطر شکستگی‌های ناشی از شکنندگی نقش دارند. این شکستگی‌های ناشی از شکنندگی سالانه حدود ۱٫۵ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهند. پوکی استخوان یک مشکل بزرگ بهداشت عمومی در جهان است که بیش از ۴۴ میلیون نفر را تهدید می‌کند و در ایالات متحده به سطح اپیدمی رسیده است؛ به‌طوری‌که ۱۰ میلیون آمریکایی بالای ۵۰ سال (زنان ۴ برابر بیشتر از مردان) را تحت تأثیر قرار می‌دهد.۱ علاوه بر این، حدود ۳۴ میلیون نفر (۸۰٪ زن) در ایالات متحده توده استخوانی کمی دارند (استئوپنی) و آن‌ها نیز در معرض خطر بیشتری برای شکستگی قرار دارند.

افزایش شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان در جهان توسعه‌یافته تا حدی، اما نه کاملاً، به دلیل افزایش جمعیت سالمندان است. مقایسه تراکم استخوانی در بخش پروگزیمال استخوان ران در نمونه‌هایی متعلق به دوره‌ای بیش از ۲۰۰ سال نشان می‌دهد که زنان امروزی استخوان بیشتری از دست می‌دهند، که شاید علت آن فعالیت بدنی کمتر و تعداد زایمان‌های پایین‌تر باشد.۲ دیگر عوامل مؤثر شامل کاهش دریافت کلسیم در رژیم غذایی و از دست دادن زودتر و بیشتر استخوان به دلیل تأثیر مصرف سیگار است. نیاکان ما در عصر سنگ رژیم غذایی سرشار از کلسیم داشتند که بیشتر از منابع گیاهی تأمین می‌شد.۳ با این حال، تأثیر افزایش چشمگیر جمعیت سالمندان در سراسر جهان را نباید دست‌کم گرفت. به دلیل این تغییر دموگرافیک، تعداد شکستگی‌های لگن در جهان در هر سال از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۵۰ تقریباً ۶ برابر افزایش خواهد یافت.۴



شکل ۲۳٫۳

پاتوفیزیولوژی پوکی استخوان

پوکی استخوان با کاهش توده استخوانی و تخریب ریزساختار بافت استخوانی مشخص می‌شود که منجر به افزایش شکنندگی استخوان و در نتیجه افزایش خطر شکستگی، حتی با ترومای ناچیز یا بدون تروما می‌گردد. اسکلت بدن از دو نوع استخوان تشکیل شده است: استخوان کورتیکال (استخوان اسکلت محیطی) که ۸۰٪ از کل استخوان را شامل می‌شود، و استخوان ترابکولار یا اسفنجی (استخوان اسکلت محوری شامل ستون فقرات، لگن و بخش پروگزیمال ران) که ساختاری کندومانند مملو از مغز سرخ و چربی دارد و سطح بیشتری را در واحد حجم فراهم می‌آورد.

خطر بعدی شکستگی ناشی از پوکی استخوان در زنان، به میزان توده‌ی استخوانی در زمان یائسگی و سرعت از دست رفتن استخوان پس از یائسگی بستگی دارد. ۵ اوج توده استخوانی تحت تأثیر وراثت و عوامل غدد درون‌ریز قرار دارد

که در این میان، استروژن‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. امروزه مشخص شده است که فرصت بسیار کوتاهی برای به حداکثر رساندن توده استخوانی وجود دارد. تقریباً تمام توده استخوانی در لگن و تنه‌های مهره‌ای در زنان جوان تا اواخر دوران نوجوانی (سن ۱۸ سالگی) انباشته می‌شود و سال‌های بلافاصله پس از اولین قاعدگی (سنین ۱۱ تا ۱۴ سالگی) از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.۶-۸ **مواجهه با استروژن در دوران نوجوانی برای دستیابی به توده استخوانی حیاتی است.** افرادی که دیرتر اولین قاعدگی خود را تجربه می‌کنند، دارای استخوان‌هایی با تراکم کمتر و کاهش اجزای ریزساختاری هستند؛ کیفیتی از استخوان که تا زمان یائسگی باقی می‌ماند و با افزایش خطر شکستگی همراه است.۹ زنانی که در دوران نوجوانی دچار آمنوره (فقدان قاعدگی) می‌شوند، شیوع بیشتری از پوکی استخوان را نشان می‌دهند.۱۰ مکمل‌یاری کلسیم در دختران قبل از بلوغ و در حین بلوغ، انباشت استخوانی را بهبود می‌بخشد که اثری مهم با پیامدهای سودمند و طولانی‌مدت است.۱۱-۱۴

اگرچه شروع از دست رفتن استخوان‌های ستون فقرات از دهه ۲۰ زندگی آغاز می‌شود، اما تغییرات کلی تا مراحل گذار به یائسگی و اوایل یائسگی ناچیز است.۱۵،۱۶ تراکم استخوان در استخوان ران (فمور) در اواسط تا اواخر دهه ۲۰ زندگی به اوج خود می‌رسد و از حدود ۳۰ سالگی شروع به کاهش می‌کند. به طور کلی، بازجذب و تشکیل استخوان‌های ترابکولار ۴ تا ۸ برابر سریع‌تر از استخوان کورتیکال رخ می‌دهد. پس از ۳۰ سالگی، بازجذب ترابکولار سالانه حدود ۰/۷ درصد از تشکیل آن پیشی می‌گیرد. کاهش توده استخوانی پس از یائسگی شتاب می‌گیرد، به‌طوری‌که در نخستین سال‌های پس از یائسگی، سالانه تا ۵٪ از استخوان ترابکولار و ۱٪ تا ۱/۵٪ از کل توده استخوانی از دست می‌رود. این کاهش شتابان تا حدود ۵ سال ادامه می‌یابد و پس از آن، سرعت کاهش استخوان به میزان چشمگیری افت می‌کند، اما همچنان به صورت کاهش ناشی از پیری ادامه می‌یابد.۱۷ در طول ۲۰ سال نخست پس از قطع قاعدگی، از دست رفتن استخوانِ مرتبط با پس از یائسگی منجر به کاهش تا ۵۰ درصدی در استخوان ترابکولار و ۳۰ درصدی در استخوان کورتیکال می‌شود.۱۸،۱۹

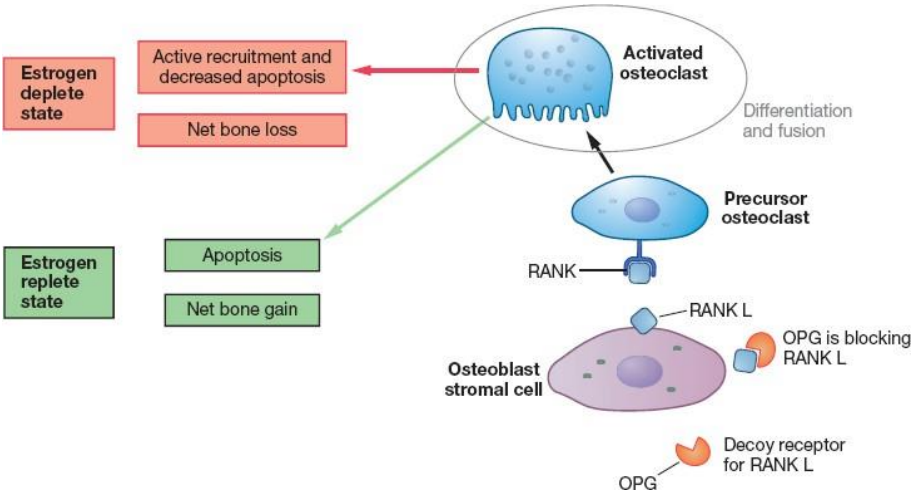
با افت سطح استروژن، بازسازی، بازجذب و تشکیل استخوان افزایش می‌یابد. محل حداکثر بازسازی استخوان بر اساس نیاز به سازگاری با بارهای فیزیکی وارد بر اسکلت تعیین می‌شود. هر جایگاه بازسازی با بازجذب و حفاری استخوان قدیمی توسط استئوکلاست‌ها آغاز می‌شود؛ فرآیندی که ۳ تا ۵ ماه به طول می‌انجامد و به دنبال آن،

ترمیم و پر شدن مجدد به واسطه استئوبلاست‌ها صورت می‌گیرد. در سال‌های باروری، فرآیندهای بازجذب و تشکیل استخوان به خوبی متعادل هستند و در نتیجه توده استخوانی خالص حفظ می‌شود. استروژن با سوق دادن استئوکلاست‌های فعال به سمت آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی)، مهار دائم بر بازسازی اعمال کرده و تعادلی میان فعالیت‌های استئوکلاستی و استئوبلاستی برقرار می‌سازد؛ در غیاب استروژن، فعالیت استئوکلاستی غالب شده و به بازجذب خالص استخوان منجر می‌شود. مکانیسم دقیق محافظت استروئیدهای جنسی از استخوان‌ها همچنان ناشناخته است؛ با این حال، شواهد علمی رو به رشد حاکی از تعاملات پیچیده در سطح مولکولی است که شامل هر دو مسیر کلاسیک (رونویسی ژنومی با میانجی‌گری پیام‌رسانی گیرنده‌های هورمونی) و مسیر غیرژنومی (که مانع از آپوپتوز می‌شود) می‌باشد (**شکل ۲۳/۴**).۲۰،۲۱ افزایش کارایی جذب کلسیم، که احتمالاً ثانویه به افزایش دسترسی ویتامین D ناشی از استروژن است، و نقش مستقیم گیرنده‌های استروژن در استئوبلاست‌ها از عوامل مهم احتمالی به شمار می‌روند. فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های وابسته به استروژن متعددی در بازسازی استخوان نقش دارند.۲۲،۲۳ استروژن تولید سایتوکاین‌های بازجذب‌کننده استخوان مانند اینترلوکین ۱ (IL-1) و اینترلوکین ۶ (IL-6)، فاکتورهای محرک استخوان مانند فاکتور رشد شبه‌انسولینی ۱، فاکتور محرک کلونی، OPG و پروتئین‌های متعلق به خانواده فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF-β) را تنظیم می‌کند.۲۴ استروژن گیرنده‌های ویتامین D را در استئوبلاست‌ها افزایش می‌دهد و این امر ممکن است راهی باشد که استروژن از طریق آن فعالیت ویتامین D را در استخوان تعدیل کند.۲۵ شواهد اندکی مبنی بر تأثیر استروژن بر استخوان از طریق تغییر هورمون‌های کلسیم‌ساز (کالسیوتروپیک) در گردش خون وجود دارد.۲۶ بنابراین، عملکردهای استروژن در وهله اول تأثیرات مستقیم بر استخوان و تأثیرات مهم بر متابولیسم ویتامین D و هدایت کلیوی و روده‌ای کلسیم است.

استروژن هورمونی حیاتی برای سلامت اسکلتی در مردان و زنان است. مشخص شده است مردانی (ژنوتیپ XY) که دارای جهش در گیرنده استروژن آلفا هستند یا کمبود آروماتاز دارند، رشد کندی داشته و تراکم استخوانی آن‌ها به شدت کاهش یافته است.۲۷،۲۸ تحلیل افت تستوسترون و سطوح استروژن در گردش با افزایش سن نشان می‌دهد که مقدار استروژن فعال زیستی در خون، سازگارترین شاخص پیش‌بینی‌کننده تراکم استخوان در مردان و زنان است.۲۹ و شگفت‌انگیزتر اینکه، درمان مردان مبتلا به کمبود آروماتاز با استروژن نشان داد که هر دو هورمون آندروژن و استروژن برای رسیدن

مردان بیولوژیک به توده استخوانی مطلوب ضروری هستند.۳۰،۳۱

تفاوت‌های نژادی در توده استخوانی به خوبی شناخته شده است. توده استخوانی، پس از همسان‌سازی بر اساس جثه بدنی، در جمعیت سیاه‌پوست بیشتر از جمعیت سفیدپوست است. اعتقاد بر این است که تفاوت‌های نژادی در تراکم استخوان در دوران کودکی و اوایل نوجوانی شکل می‌گیرد.۳۲،۳۳ در مقایسه کودکان سیاه‌پوست و سفیدپوست، بیش از نیمی از این تفاوت مربوط به تفاوت در اندازه و ترکیب بدن است؛ بخش چشمگیری از آن به متابولیسم استخوان، سهم کوچک‌تری به سطوح هورمون‌های جنسی بستگی دارد و تنها ۲٪ از این تفاوت ناشناخته باقی مانده است.۳۴ در دوران نوجوانی، سیاه‌پوستان کلسیم را با کارایی بیشتری جذب می‌کنند و سرعت گردش استخوان با تشکیل خالص استخوانِ بیشتر، در آن‌ها بالاتر است.۳۵



شکل ۲۳٫۴

به طور کلی، توده استخوانی در زنان سیاه‌پوست مبتلا به چاقی بیشتر و در زنان سفیدپوست لاغراندام با سبک زندگی بی‌تحرک کمتر است. تراکم استخوان ستون فقرات در زنان سیاه‌پوست و آسیایی مشابه (و در زنان سفیدپوست کمتر) است و تراکم استخوان لگن در زنان سیاه‌پوست در مقایسه با زنان سفیدپوست و آسیایی بیشتر است.۳۶ باور عمومی بر این بود که زنان آسیایی تراکم استخوانی حتی کمتری نسبت به زنان سفیدپوست دارند. با این حال، مطالعه سلامت زنان در سراسر کشور (SWAN) نشان داد که پس از همسان‌سازی داده‌ها بر اساس جثه بدنی، تفاوت‌های نژادی ظاهری از بین می‌رود.۳۶،۳۷ هر دو گروه زنان سیاه‌پوست و آسیایی تراکم استخوان بالاتر و نرخ

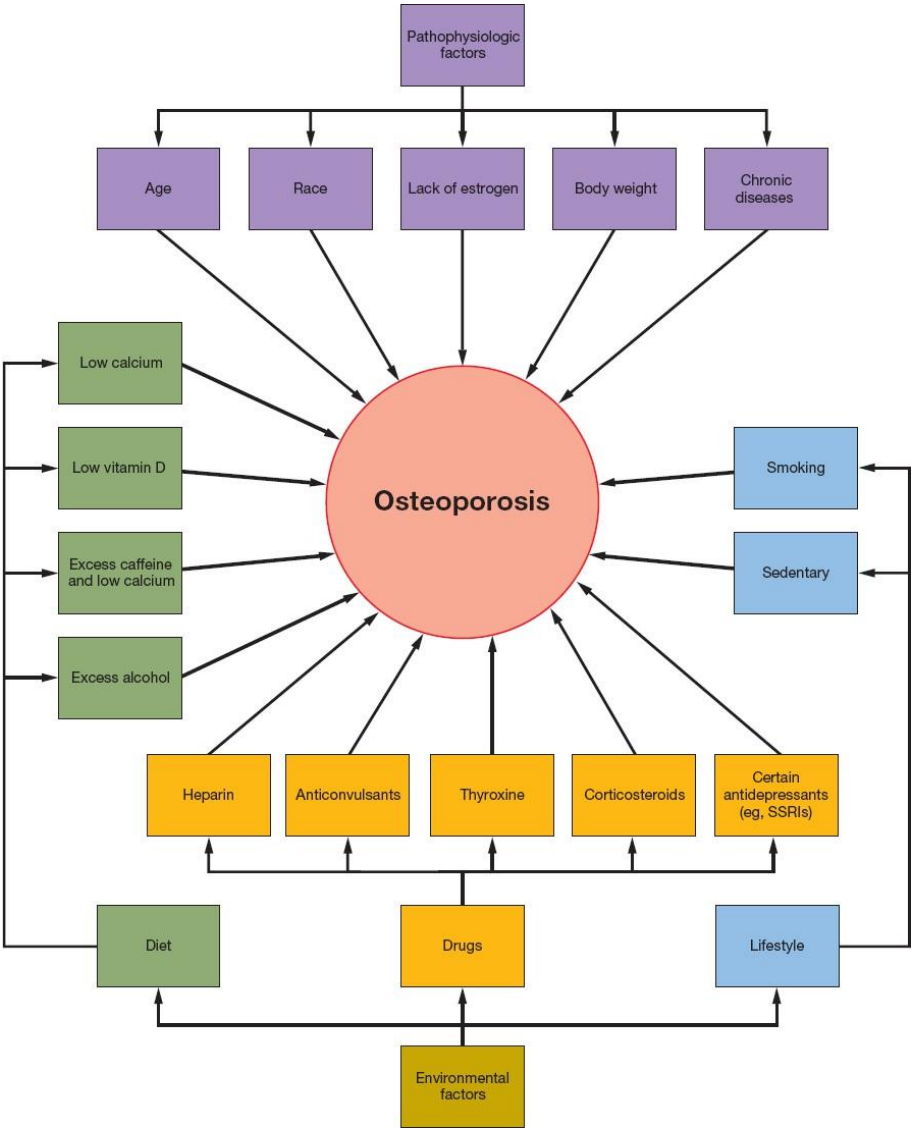
شکستگی کمتری نسبت به زنان سفیدپوست دارند. با وجود توده استخوانی بیشتر و نرخ شکستگی کمتر، تأثیر شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان در زنان سیاه‌پوست و آسیایی همچنان قابل توجه است. درمان با استروژن پس از یائسگی با بهبود تراکم معدنی استخوان (BMD) و محافظت در برابر خطر شکستگی بدون توجه به نژاد همراه است.۳۸ زنان ژاپنی پس از یائسگی همان میزان و الگوی کاهش استخوان را مانند زنان سفیدپوست نشان می‌دهند.۳۹

اگرچه استروژن نقش اصلی را در تنظیم تراکم استخوان ایفا می‌کند، آمادگی ژنتیکی برای توده استخوانی پایین و همچنین از دست رفتن استخوان نیز حائز اهمیت است. مطالعه بر روی دخترانِ پیش از سن یائسگیِ زنانی که به پوکی استخوان مبتلا بودند، نشان‌دهنده توده استخوانی کمتر در این دختران بود؛ این امر نشان‌دهنده تأثیر ژنتیک و همچنین داشتن سبک زندگی مشترکی است که می‌تواند در رسیدن به اوج توده استخوانی نسبتاً پایین نقش داشته باشد.۴۰ **مطالعات روی دوقلوها و جفت‌های مادر-دختر نشان می‌دهد که تا ۷۰ درصد از تفاوت‌ها در تراکم استخوان توسط وراثت تعیین می‌شود.** ۴۱

تنوع در ژن کدکننده گیرنده ویتامین D در زنان یائسه با تراکم استخوانی کاهش‌یافته شایع است.۴۲ عدم وجود چندشکلی‌های آللی ژن گیرنده ویتامین D در زنان مسن‌تری گزارش شده است که نه استخوان زیادی از دست می‌دهند و نه به مکمل کلسیم پاسخ می‌دهند.۴۳ جنبه‌های ارثی پوکی استخوان احتمالاً تحت تأثیر چندین ژن مستعدکننده قرار دارد. به عنوان مثال، تراکم استخوان پایین با آلل‌های خاصی از ژن *COLIA1* مرتبط است، که یکی از دو ژن کدکننده دو پلی‌پپتید کلاژن به شمار می‌رود.۴۴ دو چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی که نسخه‌های متغیر پروتئین‌های بیولوژیکی کلیدی هستند (ژن‌های مرتبط با OPG و گیرنده لیپوپروتئین)، در اندکی بیش از ۲۰ درصد از سفیدپوستان وجود دارند و با افزایش خطر ابتلا به پوکی استخوان مرتبط هستند.۴۵ هنوز وضوح کافی در مورد نشانگرهای ژنتیکی برای شناسایی افراد در معرض خطر بالای پوکی استخوان وجود ندارد و دستاورد اطلاعاتی تلاش‌های فعلی در بهترین حالت محدود است.

کاهش شتابان استخوان در زنان یائسه عمدتاً به از دست رفتن استروژن نسبت داده می‌شود؛ ۷۵٪ یا بیشتر از کاهش استخوان که در زنان در طول ۱۵ سال اول پس از یائسگی رخ می‌دهد، به دلیل کمبود استروژن است تا خودِ فرآیند پیری.۴۶،۴۷ استخوان

مهره‌ها به‌ویژه آسیب‌پذیر است و کاهش آن از سنین بسیار پایین یعنی ۲۰ سالگی آغاز می‌شود.۴۸ توده استخوانی مهره‌ها در زنان در دوران گذار به یائسگی و اوایل دوران پس از یائسگی که دارای افزایش هورمون محرک فولیکول (FSH) و کاهش سطح استروژن هستند، به میزان معنی‌داری کاهش می‌یابد؛ در حالی که از دست رفتن استخوان در استخوان رادیوس (زند زیرین) دست‌کم تا یک سال پس از یائسگی مشاهده نمی‌شود.۴۹ این کاهش زودهنگام توده استخوانی اسکلت محوری نشان می‌دهد وضعیت کمبود استروژن در دوران پس از یائسگی تنها علت پوکی استخوان مهره‌ای نیست.۵۰ یکی از متهمان اصلی و واضح، کاهش دریافت کلسیم و ویتامین D در رژیم غذایی در سال‌های پیش از یائسگی است؛ با این وجود، یائسگی و فقدان استروژن همچنان مهم‌ترین عوامل از دست رفتن استخوان به شمار می‌روند. بنابراین خطر شکستگی به دو عامل بستگی دارد: توده استخوانی به دست آمده در سن بلوغ و سرعت بعدی از دست رفتن استخوان. **سرعت بالای از دست رفتن استخوان پس از یائسگی (موسوم به «کاهش‌دهنده سریع») تا حد زیادی پیش‌بینی‌کننده افزایش خطر شکستگی است.** تلاقی توده استخوانی پایین و سرعت بالای از دست رفتن استخوان اثری هم‌افزا دارد، و در نتیجه این افراد در بالاترین حد خطر شکستگی قرار دارند. کاهش سریع استخوان احتمالاً بازتاب‌دهنده سطوح پایین‌تر استروژن درون‌زا است. تراکم استخوانی که آستانه شکستگی‌های مهره‌ای به شمار می‌رود، تنها کمی پایین‌تر از حد نرمال برای زنان پیش از یائسگی است.۵۱ **شکل ۲۳٫۵** عوامل مختلف مؤثر در پوکی استخوان را نشان می‌دهد.


Pathophysiologic factors
Age
Race
Lack of estrogen
Body weight
Chronic diseases
Low calcium
Low vitamin D
Excess caffeine and low calcium
Excess alcohol
Osteoporosis
Smoking
Sedentary
Heparin
Anticonvulsants
Thyroxine
Corticosteroids
Certain antidepressants (eg, SSRIs)
Diet
Drugs
Lifestyle
Environmental factors

شکل ۲۳٫۵

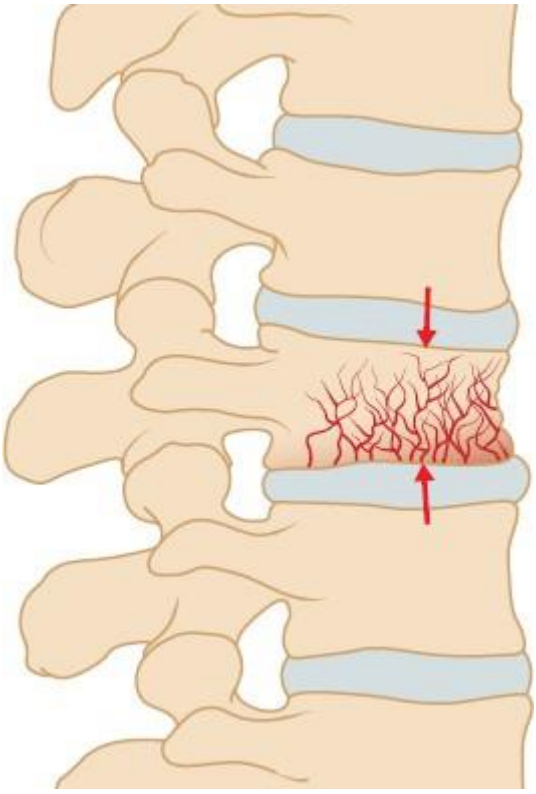
از دست رفتن استخوان در طول دورهٔ گذار به یائسگی

آیا پزشک باید نگران از دست رفتن استخوان باشد و مداخلاتی را در طول سال‌های پیرامون یائسگی (پری‌منوپاز) مد نظر قرار دهد؟ کاهش BMD و همچنین افزایش سطوح خونی و ادراری CTX (سی-تلوپپتید) ـ شاخصی که نشان‌دهنده تخریب کلاژن استخوان است ـ در دوران گذار به یائسگی و مدت‌ها پیش از آخرین دوره قاعدگی (FMP) مشهود است. برخی مطالعات به این نتیجه رسیده‌اند که تجویز مکمل‌های کلسیم در زنان پیرامون یائسگی، سرعت از دست رفتن استخوان‌های کف دست و کمری را کاهش می‌دهد.۵۲،۵۳ زنان پیرامون یائسگی در مطالعه SWAN کاهش تراکم استخوان را نشان دادند که با افزایش سطح FSH همبستگی داشت؛ با این حال، شتاب گرفتن از دست رفتن استخوان تا اواخر دوره پیرامون یائسگی رخ نداد.۳۷ میزان کاهش استخوان پیرامون یائسگی ناچیز است، مگر اینکه سطح استروژن کمتر از حد نرمال باشد.۵۴-۵۷ برخلاف افراد در دوران پیرامون یائسگی (که پیش‌تر در این فصل بحث شد)، زنان سالم از جهات دیگر که فاقد تخمک‌گذاری هستند یا زنانی که عملکرد تخمدانی ناکافی در فاز لوتئال دارند (و بنابراین در معرض پروژسترون کمتری قرار می‌گیرند) اما هایپرگونادوتروپیک نیستند، با افزایش از دست رفتن استخوان مواجه نمی‌شوند.۵۸،۵۹ **از دست رفتن استخوان در دوره پیرامون یائسگی برای اکثر افراد بعید است که از نظر بالینی پیامد مهمی داشته باشد؛ بنابراین، مداخلات و درمان‌ها برای پیشگیری از پوکی استخوان در آینده، در زنان پیرامون یائسگی که سطح استروژن کافی دارند و در معرض خطر بالایی برای کاهش توده استخوانی نیستند (مانند مبتلایان به اختلالات خوردن شناخته‌شده)، ضروری نیست.** با این حال، کسانی که در سال‌های جوانی خود موفق به دستیابی به اوج توده استخوانی مطلوب نشده‌اند و شروع زودهنگام از دست رفتن استخوان در گذار به یائسگی را تجربه می‌کنند، ممکن است با افزایش خطر شکستگی در طول زندگی مواجه شوند؛ این زنان از ارزیابی انفرادی خطر و بررسی شروع به موقع مداخلات ضد شکستگی بهره‌مند خواهند شد (که

در ادامه این فصل به آن پرداخته می‌شود).

علائم و نشانه‌های پوکی استخوان

شکستگی ناشی از شکنندگی، شکستگی‌ای است که بر اثر ضربه (تروما) ناچیز یا افتادن فرد از ارتفاع ایستاده رخ می‌دهد. شکستگی‌های ناشی از شکنندگی شایع‌ترین پیامد پوکی استخوان هستند و معمولاً نواحی آناتومیکی مانند استخوان بازو (هومروس)، بخش فوقانی ران (فمور)، بخش دیستال ساعد و دنده‌ها را در بر می‌گیرند. پوکی استخوان به عنوان یک «بیماری خاموش» شناخته می‌شود که در غیاب غربالگری هدفمند، ممکن است خود را تنها زمانی نشان دهد که فرد مبتلا دچار شکستگی شود. پوکی استخوان مسئول بیش از ۲ میلیون شکستگی در سال در ایالات متحده است.۱ تقریباً از هر دو زن سفیدپوست بالای ۵۰ سال، یک نفر شکستگی مرتبط با پوکی استخوان را تجربه خواهد کرد. کمبود استروژن و افزایش سن هر دو از عوامل مؤثر در بار تجمعی شکستگی‌ها در سال‌های پس از یائسگی هستند. کمردرد علامت بالینی اصلی در شکستگی‌های فشاری مهره‌ها است. درد ناشی از شکستگی حاد است و سپس طی ۲ تا ۳ ماه کاهش می‌یابد، اما به دلیل افزایش گودی کمر (لوردوز کمری)، به عنوان کمردرد مزمن باقی می‌ماند. درد ظرف مدت ۶ ماه فروکش می‌کند، مگر اینکه شکستگی‌های متعدد تصویری از درد مداوم ایجاد کنند. **بسیاری از افراد تا زمانی که دچار شکستگی نشوند، نمی‌دانند که به پوکی استخوان مبتلا هستند.** کاهش قد، قوز پشتی (کیفوز)، کاهش تحرک و حتی اختلال تنفسی و بدتر شدن یبوست از معلولیت‌های شناخته‌شده ناشی از شکستگی‌های ستون فقرات پشتی-کمری (توراکولومبار) هستند.



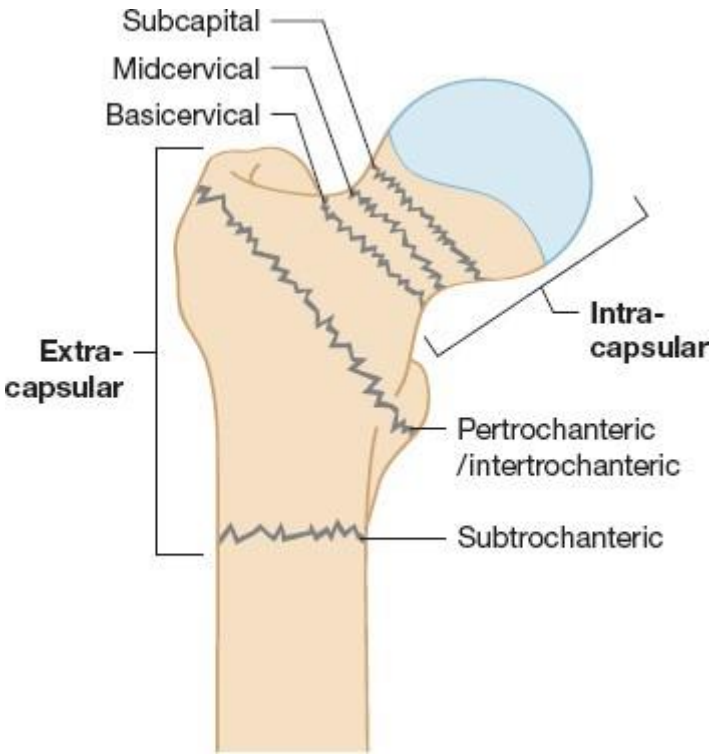
شکل ۲۳٫۶

مطالعات اپیدمیولوژیک موارد زیر را آشکار ساخته‌اند ۶۰،۶۱ :

۱. **شکستگی فشاری ستون فقرات (مهره‌ای).** پوکی استخوان علامت‌دار ستون فقرات که باعث درد، کاهش قد، تغییر شکل‌های وضعیتی بدن (قوز کیفوز معروف به "قوز بیوه‌زنان") و در نتیجه اختلال عملکرد ریوی، گوارشی و مثانه‌ای می‌شود، در زنان سفیدپوست ۵ برابر شایع‌تر از مردان است. تقریباً ۵۰ درصد از زنان بالای ۶۵ سال دارای شکستگی‌های فشاری ستون فقرات هستند که حدود دو سوم آن‌ها از نظر بالینی ناشناخته باقی می‌مانند. **هر شکستگی فشاری کامل در تنه مهره (شکل ۲۳٫۶) باعث کاهش حدود ۱ سانتی‌متر از قد می‌شود.** یک زن سفیدپوست معمولیِ درمان‌نشده پس از یائسگی می‌تواند انتظار داشته باشد که در طول سال‌های پس از یائسگی، ۲٫۵ اینچ (۶٫۴ سانتی‌متر) کوتاه‌تر شود. شایع‌ترین نواحی برای شکستگی‌های مهره‌ای، دوازدهمین مهره پشتی و سه مهره اول کمری هستند. این تغییرات فیزیکی همچنین تأثیر منفی بر تصویر ذهنی از بدن و عزت نفس افراد دارند.

۲. **شکستگی کولیس**. افزایش ۱۰ برابری در شکستگی بخش دیستال ساعد (**شکل ۲۳٫۷**) در زنان با عبور از سن ۳۵ تا ۶۰ سالگی رخ می‌دهد. زنان سفیدپوست بیش از زنان سایر نژادها مستعد شکستگی مچ دست هستند؛ یک زن سفیدپوست در طول زندگی خود حدود ۱۵٪ خطر ابتلا به شکستگی ساعد را دارد. شکستگی‌های کولیس شایع‌ترین شکستگی‌ها در میان زنان تا سن ۷۵ سالگی هستند؛ یعنی زمانی که شکستگی‌های لگن شایع‌تر می‌شوند.

شکل ۲۳٫۷



شکل ۲۳٫۸

۳. **شکستگی لگن.** میزان بروز شکستگی‌های لگن با افزایش سن در زنان افزایش می‌یابد و در زنان سفیدپوست بین ۴۵ و ۸۵ سال از ۰٫۳ در ۱۰۰۰ به ۲۰ در ۱۰۰۰ می‌رسد. **هشتاد درصد از کل شکستگی‌های لگن با پوکی استخوان مرتبط هستند.** زنان سفیدپوست ۵۰ ساله در طول زندگی خود حدود ۱۴٪ خطر ابتلا به شکستگی لگن را دارند؛ در مقابل، خطر شکستگی لگن در طول زندگی برای زنان سیاه‌پوست ۵۰ ساله ۶٪ است. **شکستگی لگن با افزایش خطر عوارض و مرگ‌ومیر همراه است.** حدود ۲۵ درصد از بیماران بالای ۵۰ سال مبتلا به شکستگی لگن، به دلیل خودِ شکستگی یا عوارض آن (جراحی، آمبولی، قلبی‌ریوی) ظرف مدت یک سال فوت می‌کنند. نجات‌یافتگان اغلب به شدت معلول شده و ممکن است به طور دائم ناتوان شوند. شکستگی لگن به تنهایی در حدود ۳۰۰,۰۰۰ نفر در سال در ایالات متحده رخ می‌دهد که با مرگ‌ومیر سالانه ۴۰,۰۰۰ نفر و هزینه‌های میلیاردی همراه است.۱ اشکال رایج شکستگی‌های لگن در **شکل ۲۳٫۸** نشان داده شده است.

۴. **افتادن دندان‌ها.** از دست رفتن استخوان آلوئولار دهانی (که می‌تواند منجر به

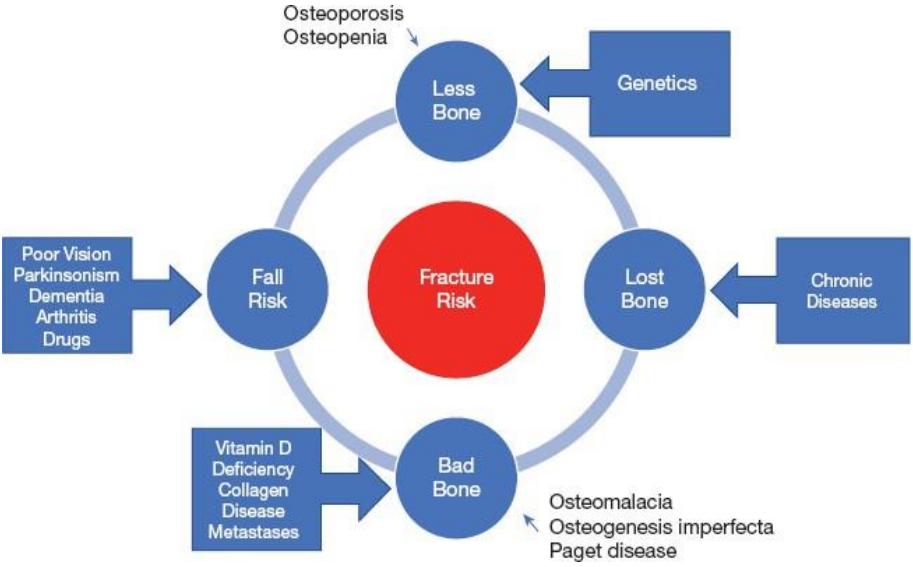
افتادن دندان‌ها شود) همبستگی شدیدی با پوکی استخوان دارد و تأثیر سودمند استروژن بر توده استخوانی اسکلتی بر استخوان‌های دهان نیز آشکار می‌شود.۶۲،۶۳ حتی در زنانی که به پوکی استخوان مبتلا نیستند، بین تراکم استخوان ستون فقرات و تعداد دندان‌ها ارتباط وجود دارد.۶۴ افتادن دندان با مصرف سیگار که یکی از عوامل شناخته‌شده در از دست رفتن استخوان است نیز ارتباط دارد. مصرف طولانی‌مدت هورمون‌درمانی پس از یائسگی با کاهش افتادن دندان‌ها مرتبط بوده است.۶۵-۶۷

افراد در معرض خطر بالای شکستگی را می‌توان با شرح حال دقیق و معاینه شناسایی کرد (شکل ۲۳/۹).

عوامل خطر زیر به‌ویژه برای زنان اهمیت دارند:

- **افزایش سن: خطر شکستگی پس از ۵۰ سالگی، هر ۷ تا ۸ سال دو برابر می‌شود.**
- **سابقه قبلی شکستگی ناشی از شکنندگی**
- **سابقه خانوادگی شکستگی ناشی از شکنندگی، به‌ویژه در بستگان درجه اول**
- **مصرف سیگار**
- **وزن پایین بدن، جثه کوچک و لاغر بودن**
- **سابقه خانوادگی پوکی استخوان، به‌ویژه در بستگان درجه اول**
- **آمنوره طولانی‌مدت (کمبود استروژن یا هیپواستروژنیسم)**
- **کمبود مادام‌العمر در مصرف کلسیم و ویتامین D**
- **مصرف داروهای کاهنده توده استخوانی، مانند استروئیدهای خوراکی**
- **سبک زندگی بی‌تحرک**
- **مصرف بیش از حد الکل**
- **آرتریت روماتوئید (روماتیسم مفصلی)**

[تصویر]



شکل ۲۳٫۹

زنان یائسه‌ای که قبلاً شکستگی مهره‌ای را تجربه کرده‌اند، شایسته مداخله درمانی جدی هستند. خطر شکستگی‌های مهره‌ای بعدی و اضافی قابل توجه است؛ ۲۰٪ از زنان ظرف مدت یک سال پس از اولین شکستگی، دچار شکستگی مهره‌ای دیگری می‌شوند.۶۸ این زنان همچنین در معرض خطر بالاتری برای شکستگی‌های غیرمهره‌ای قرار دارند.۶۹،۷۰ **ارزیابی کامل برای پوکی استخوان یکی از اجزای ضروری مراقبت از بیماری است که با شکستگی ناشی از شکنندگی مراجعه می‌کند.** طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت، شکستگی ناشی از شکنندگی آسیبی است که ناشی از ضربه‌ای باشد که برای شکستن یک استخوان نرمال کافی نیست. **تمام شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان با افزایش خطر مرگ‌ومیر همراه هستند که تا ۵ الی ۱۰ سال پس از شکستگی تداوم می‌یابد.** ۷۱

از آنجا که تعداد زنان مبتلا به پوکی استخوان بسیار زیاد است، شیوع بالاتر افسردگی در این جمعیت می‌تواند به یک مشکل بالینی با ابعاد قابل توجه تبدیل شود. یک زیرگروه مقطعی در یک کارآزمایی بالینی بزرگ، شیوع بیشتری از علائم افسردگی را در زنان مبتلا به شکستگی گزارش کرد.۷۲ به خوبی شناخته شده است که شکستگی‌های ثانویه به پوکی استخوان با کاهش بهزیستی روانی و جسمی همراه هستند. در رابطه با افسردگی، به سختی می‌توان فهمید کدام‌یک زودتر رخ داده است؛ افسردگی یا شکستگی‌هایی که به افسردگی بعدی منجر می‌شوند. گزارش شده است که افراد افسرده بیشتر در معرض زمین

خوردن قرار دارند،۷۳ بنابراین منطقی است که فرض کنیم در برخی افراد ابتدا افسردگی رخ می‌دهد. علاوه بر این، افراد افسرده اغلب بی‌تحرک هستند و تغذیه نامناسبی دارند؛ عواملی که زمینه‌ساز از دست رفتن استخوان هستند. این فرضیه مطرح است که افزایش مزمن سطح کورتیزول مرتبط با افسردگی ممکن است مانند آنچه در تجویز دارویی گلوکوکورتیکوئیدها مشاهده می‌شود، به از دست رفتن استخوان کمک کند. از سوی دیگر، یک مطالعه کوهورت روی زنان آمریکایی، با وجود یافتن ارتباط میان افسردگی و شکستگی، موفق به شناسایی افزایش افسردگی مرتبط با مقادیر کمتر سنجش تراکم استخوان نشد.۷۳ با این حال، مطالعات دیگر افزایش افسردگی را همراه با کاهش تراکم استخوان گزارش کرده‌اند.۷۴-۷۶

از دست رفتن استخوان در یک مدل جوندگان تثبیت‌شده برای افسردگی ناشی از استرس مستند شده است، که با کاهش تشکیل استخوان توسط استئوبلاست‌ها مشخص می‌شود و با یک داروی ضد افسردگی می‌توان آن را کاهش داد.۷۷ در این مدل تجربی، مهار استئوبلاستی با میانجی‌گری تحریک سیستم عصبی سمپاتیک ناشی از استرس انجام شد. اگرچه این پاسخ با افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدهای آدرنال همراه است، شواهد نشان‌دهنده نقش مستقیم فیبرهای سمپاتیک در استخوان نیز هست.

ما باید آگاه باشیم زنانی که شکستگی را تجربه کرده‌اند ممکن است علائم افسردگی داشته باشند و مداخلات مناسب می‌تواند تأثیر مفیدی بر کیفیت زندگی آنان بگذارد. نکته مهم این است که افسردگی و شکستگی با یکدیگر پیوند خورده‌اند و توجه به سلامت روانشناختی باید بخش جدایی‌ناپذیری از مدیریت درمان افرادی باشد که شکستگی‌های ناشی از شکنندگی را تجربه کرده‌اند؛ چرا که هر یک از این شرایط می‌تواند بر روند دیگری در بیماران مختلف تأثیر بگذارد و هر دو به طور مستقیم کیفیت زندگی همه افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) درمان ترجیحی برای افسردگی در سالمندان هستند؛ مشکلی که حدود ۱۰ درصد از جمعیت سالمند را تحت تأثیر قرار می‌دهد. چندین مطالعه قدیمی‌تر، افزایش خطر شکستگی با مصرف روزانه SSRIها را گزارش کرده بودند؛ با این حال، آن مطالعات اولیه قادر به کنترل عوامل مختلف تأثیرگذار بر این خطر، به‌ویژه زمین خوردن، افسردگی و تراکم استخوان نبودند. یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر بسیار عالی در کانادا نشان داد که افزایش شکستگی‌ها حتی پس از کنترل این عوامل همچنان پابرجا مانده است.۷۸

اثر مستقیمی از SSRIها بر روی استخوان وجود دارد. اجزای سیستم عصبی در متابولیسم استخوان دخیل هستند و گیرنده‌های سروتونین و انتقال‌دهنده‌های سروتونین در استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها شناسایی شده‌اند. اثرات استخوانی PTH و تحریک مکانیکی توسط سیستم سروتونین تعدیل می‌شوند. موش‌های دارای جهش در انتقال‌دهنده سروتونین، توده و استحکام استخوانی کمتری پیدا می‌کنند.۷۹ بنابراین، مصرف روزانه SSRI می‌تواند تشکیل استخوان را مختل کند و تعادل را به نفع بازجذب و از دست رفتن استخوان تغییر دهد؛ در واقع، کاهش تراکم استخوان در مصرف‌کنندگان زن و مرد SSRIها گزارش شده است (اما در مصرف‌کنندگان ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای این‌گونه نیست).۸۰،۸۱

سنجش تراکم معدنی استخوان

به ازای هر انحراف معیار کاهش در توده استخوانی (تقریباً ۰/۱ گرم بر سانتی‌متر مربع توده استخوانی)، خطر شکستگی ۵۰ تا ۱۰۰ درصد افزایش می‌یابد.۸۲ شواهد مربوط به توده استخوانی پایین‌تر در ناحیه لگن حتی بیشتر پیش‌بینی‌کننده خطر شکستگی است؛ توده استخوانی کمتر به میزان یک انحراف معیار در لگن با افزایش تقریباً ۳ برابری در خطر شکستگی همراه بوده است.۸۳ **اگرچه تراکم استخوان پایین به طور قابل اعتمادی خطر شکستگی را پیش‌بینی می‌کند، افزایش تراکم استخوان در پاسخ به درمان ارتباط مستقیمی را با کاهش شکستگی‌ها نشان نمی‌دهد. بنابراین، تفاوت‌های چند درصدی ناچیز که با درمان‌های مختلف حاصل می‌شود ممکن است اهمیت بالینی چندانی نداشته باشد.**

همبستگی چشمگیر بین خطر شکستگی و تراکم استخوان پایین این سؤال را ایجاد کرده است که آیا غربالگری برای پوکی استخوان ارزشمند است یا خیر. به خاطر داشته باشید که چون سرعت از دست رفتن استخوان پس از یائسگی به اندازه کل توده

استخوانی موجود در زمان یائسگی در خطر شکستگی نقش دارد، سنجش نرمال تراکم استخوان در زمان یائسگی به این معنی نیست که بیمار در آینده در معرض خطر شکستگی نخواهد بود. یک زن نسبتاً جوان با توده استخوانی پایین می‌تواند کاندید مناسبی برای مداخلات درمانی باشد؛ با این حال، غربالگری تمام زنان یائسه با یک روش گران‌قیمت مانند جذب‌سنجی دوگانه انرژی پرتو ایکس (DXA) که به عنوان استاندارد طلایی ارزیابی تراکم استخوان در نظر گرفته می‌شود، مقرون‌به‌صرفه نیست. فناوری‌های مقرون‌به‌صرفه‌تر و ساده‌تر مانند جذب‌سنجی تک‌فوتونی، جذب‌سنجی پرتو ایکس تک‌انرژی و اولتراسونوگرافی می‌توانند ارزیابی قابل اعتمادی از خطر شکستگی ارائه دهند که در محیط‌های کم‌برخوردار می‌توان آن‌ها را برای بررسی خطر شکستگی مد نظر قرار داد.۸۴

سنجش تراکم استخوان مسلماً زمانی مفید است که اطلاعات حاصل از آن به فرد کمک کند تا تصمیمی آگاهانه در مورد شروع درمانی خاص، مانند هورمون‌درمانی پس از یائسگی اتخاذ کند. در واقع، تصمیم به استفاده از هورمون‌درمانی و تداوم بهتر برنامه هورمونی با آگاهی بیماران از نتایج سنجش تراکم استخوان خود همبستگی دارد.۸۵،۸۶ در ایالات متحده، سازمان‌های متعددی از جمله کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا (ACOG)،۸۷ کارگروه خدمات پیشگیرانه ایالات متحده (USPSTF) و بنیاد ملی پوکی استخوان (NOF) در توصیه‌های خود هم‌پیمان هستند که در غیاب عوامل خطر، به زنان یائسه باید غربالگری پوکی استخوان با روش جذب‌سنجی دوگانه انرژی پرتو ایکس (DXA) را از سن ۶۵ سالگی پیشنهاد داد؛ غربالگری زودهنگام باید در افراد دارای عوامل خطر در نظر گرفته شود، به‌ویژه اگر نتایج تست تراکم استخوان بتواند به تعیین روند مدیریت درمان کمک کند. بیمارانی که تحت درمان طولانی‌مدت با کورتیکواستروئیدها، تیروکسین، داروهای ضد صرع یا هپارین بوده‌اند، شایسته ارزیابی توده استخوانی در سنین پایین‌تر از ۶۵ سال هستند. **پس از ارزیابی اولیه تراکم استخوان، تصمیم برای انجام مجدد سنجش باید به صورت انفرادی بر اساس نتایج تست اولیه و متناسب با وضعیت بالینی بیمار اتخاذ شود؛** برای اکثر افراد، تکرار سنجش تراکم استخوان به منظور پایش میزان از دست رفتن استخوان را می‌توان در فواصل ۲ تا ۵ ساله مد نظر قرار داد.

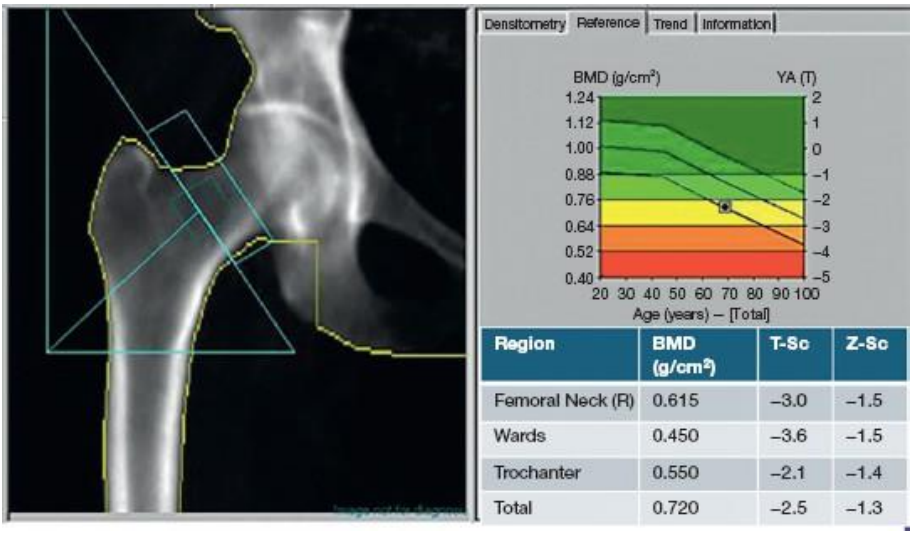
- برای کمک به بیماران جهت تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان، مانند هورمون‌درمانی

- برای ارزیابی پاسخ به درمان در بیماران منتخب، به عنوان مثال سیگاری‌ها و زنان مبتلا به اختلالات خوردن
- برای ارزیابی توده استخوانی در بیمارانی که تحت درمان طولانی‌مدت با گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون تیروئید، داروهای ضد صرع یا هپارین قرار دارند
- برای تأیید تشخیص و ارزیابی شدت پوکی استخوان به منظور کمک به تصمیم‌گیری‌های درمانی و پایش اثربخشی درمان
- برای ارزیابی توده استخوانی در زنان یائسه‌ای که با شکستگی مراجعه می‌کنند، یک یا چند عامل خطر پوکی استخوان دارند، یا سن آن‌ها بالای ۶۵ سال است
- برای بررسی شکستگی‌های تنه مهره در صورتی که کاهش قد ایستاده به میزان بیش از ۲ تا ۳ سانتی‌متر (بیش از ۱ اینچ) ثبت شده باشد، که این امر نگرانی‌ها را در مورد احتمال وجود پوکی استخوان زمینه‌ای افزایش می‌دهد.

نکات کلیدی: دلایل سنجش توده استخوانی

عکس‌های رادیوگرافی استاندارد (پرتو ایکس معمولی) ارزیابی زودهنگامی از خطر شکستگی ارائه نمی‌دهند؛ قبل از اینکه تغییرات رادیوگرافیک آشکار شوند، باید ۳۰ تا ۴۰ درصد از استخوان از دست رفته باشد. جذب‌سنجی فوتون میزان عبور فوتون‌ها از استخوان را اندازه‌گیری می‌کند. جذب‌سنجی تک‌فوتونی از یک منبع انرژی ید ۱۳۱ (I۱۳۱) یا جدیدتر از آن، از لوله‌های مینیاتوری پرتو ایکس استفاده می‌کند. این روش‌ها می‌توانند به طور قابل اعتمادی تراکم استخوان را در استخوان‌های رادیوس و کالکانئوس (پاشنه پا) اندازه‌گیری کنند و نسبتاً ارزان‌قیمت هستند. این سنجش‌ها با تراکم استخوان مهره‌ای همبستگی داشته و خطر شکستگی‌های آینده را به‌ویژه در زنان مسن‌تر پیش‌بینی می‌کنند.۸۴ روش DXA از فوتون‌های متفاوتی از دو منبع انرژی استفاده می‌کند. DXA دقت بالایی را برای تمامی نواحی شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان فراهم می‌آورد و دوز تشعشع آن بسیار کمتر از عکس رادیوگرافی قفسه سینه استاندارد است. اسکن‌های کل بدن با DXA می‌توانند کلسیم کل بدن، توده بدون چربی بدن و توده چربی را اندازه‌گیری کنند. **روش DXA (شکل ۲۳٫۱۰) همچنان به عنوان فناوری استاندارد طلایی برای سنجش تراکم استخوان در کارهای بالینی روتین باقی مانده است.** توموگرافی کامپیوتری کمی (QCT) برای سنجش تراکم استخوان را می‌توان در اکثر دستگاه‌های سی‌تی تجاری انجام داد؛ با این حال، میزان قرارگیری در معرض تابش در

این روش بیشتر از سنجش تراکم استخوان به روش دگزا (DXA) است و امکان اندازه‌گیری تراکم استخوان ران (فمور) وجود ندارد، اگرچه اندازه‌گیری بسیار دقیق ستون فقرات با این روش امکان‌پذیر است.



Region	BMD (g/cm²)	T-Sc	Z-Sc
Femoral Neck (R)	0.615	−3.0	−1.5
Wards	0.450	−3.6	−1.5
Trochanter	0.550	−2.1	−1.4
Total	0.720	−2.5	−1.3

شکل ۲۳٫۱۰

برای دستیابی به دقت بالا، بهترین اطلاعات توسط تکنیک DXA (همراه با نرم‌افزارهای پیشرفته برای دستیابی به دقت ۱٪) با اندازه‌گیری سه ناحیه مورد توجه یعنی رادیوس (ساعد)، لگن و ستون فقرات ارائه می‌شود.۸۸ ارزیابی هر سه ناحیه دقت بالاتری را به همراه دارد، زیرا ممکن است بین این نواحی آناتومیک تفاوت‌هایی وجود داشته باشد. به عبارت دیگر، نرمال بودن میزان تراکم در یک ناحیه، احتمال وجود تراکم استخوانی پایین در ناحیه‌ای دیگر را رد نمی‌کند. برای کاربردهای بالینی عملی (و غربالگری)، اندازه‌گیری‌ها در ستون فقرات کمری، لگن و گردن فمور انجام می‌شود. بهتر است اندازه‌گیری‌های پیاپی (سریالی) حداقل با فاصله ۲ سال از یکدیگر انجام شوند تا تفسیر معنادار داده‌های مربوط به دوره‌های زمانی مختلف امکان‌پذیر باشد. اندازه‌گیری تراکم استخوان در ناحیه رادیوس یا استخوان پاشنه (کالکانئوس) با استفاده از روش سنجش جذب پرتو ایکس تک‌منبعی مقرون‌به‌صرفه‌تر است و می‌توان از آن برای غربالگری استفاده کرد. پیش‌بینی می‌شود که سونوگرافی (اولتراسونوگرافی) به روشی کم‌هزینه و مؤثر برای ارزیابی توده استخوانی، به‌ویژه در جمعیت‌های پرخطر، تبدیل شود.۸۹ گزارش شده است که اندازه‌گیری‌های اولتراسونیک استخوان پاشنه پا در

پیش‌بینی خطر شکستگی لگن، دقتی معادل اندازه‌گیری‌های گردن فمور با روش DXA دارند.۹۰،۹۱ با این حال، اندازه‌گیری‌های محیطی برای پایش پاسخ به درمان دقیق نیستند.

اصطلاحات **(جدول ۲۳/۱)**

- ***شاخص T*** **(T-score): انحراف معیارهای بین بیمار و میانگین اوج توده استخوانی در بزرگسالان جوان. هرچه این شاخص منفی‌تر باشد، خطر شکستگی بیشتر است.**
- ***شاخص Z*** **(Z-score): انحراف معیارهای بین بیمار و میانگین توده استخوانی برای افراد هم‌جنس، هم‌سن و از همان قومیت. هرچه این شاخص منفی‌تر باشد، احتمال وجود یک علت ثانویه برای کاهش توده استخوانی بیشتر است.**

در زنان پس از یائسگی، ارزیابی خطر شکستگی بر اساس DXA به تفسیر شاخص T بستگی دارد (یعنی مقایسه توده استخوانی بیمار با توده استخوانی یک اسکلت جوان) (به **جدول ۲۳/۱** مراجعه کنید). **برخلاف زنان پس از یائسگی، تفسیر اندازه‌گیری تراکم استخوان در زنان پیش از یائسگی باید بر اساس شاخص Z باشد (یعنی مقایسه توده استخوانی بیمار با افراد سالمِ هم‌سن و هم‌جنس خود در آن جمعیت). در زنان پس از یائسگی، شاخص T کمتر یا مساوی ۲/۵- با تشخیص پوکی استخوان (استئوپروز) همخوانی دارد، در حالی که در زنان پیش از یائسگی، شاخص Z مساوی یا کمتر از ۲/۰- نشان‌دهنده توده استخوانی پایین است و زنان پیش از یائسگی در معرض خطر شکستگی‌های آتی را شناسایی می‌کند. ۹۲ شاخص Z تراکم استخوان کمتر از ۲/۰- (که شامل ۲/۵٪ از جمعیت نرمال هم‌سن می‌شود) در هر سنی باید لزوم انجام ارزیابی‌های تشخیصی برای بررسی علل بالقوه کاهش توده استخوانی را مطرح کند.**

۰ تا ۱- انحراف معیار (SD) از استاندارد مرجع شاخص T (۸۴٪ از جمعیت) نرمال

جدول ۲۳/۱ اصطلاحات بر اساس تراکم معدنی استخوان با استفاده از سنجش جذب پرتو ایکس دوگانه

توده استخوانی پایین

شاخص T بین ۱- و ۲٫۵- انحراف معیار
نرمال
۰ تا ۱- انحراف معیار از استاندارد مرجع شاخص T (۸۴٪ از جمعیت)
پوکی استخوان: شاخص T مساوی یا کمتر از ۲٫۵- انحراف معیار؛ SD، انحراف معیار.

تست‌های تشخیصی

بیماران مبتلا به پوکی استخوان باید از نظر بیماری‌های زمینه‌ای که می‌توانند منجر به کاهش توده استخوانی شوند، غربالگری گردند:

۱. شرح‌حال دقیق و در صورت لزوم، بررسی‌های آزمایشگاهی مناسب جهت رد مصرف طولانی‌مدت داروهای کاهش‌دهنده توده استخوانی، سوءمصرف الکل، سرطان متاستاتیک و بیماری مزمن کبدی.

۲. سنجش ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D سرم: برای بررسی کمبود ویتامین D.

۳. هورمون پاراتیروئید (PTH)، کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز سرم: برای بررسی هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه.

۴. آزمایش‌های عملکرد کلیه: برای بررسی هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه ناشی از نارسایی مزمن کلیه.

۵. آزمایش‌های عملکرد تیروئید: برای بررسی پرکاری تیروئید و درمان بیش از حد با هورمون‌های تیروئیدی.

۶. شمارش و اسمیر خون محیطی، سرعت رسوب خون (ESR) و الکتروفورز پروتئین: برای بررسی مولتیپل میلوما، لوسمی یا لنفوم.

درمان با دوزهای بیش از حد لووتیروکسین می‌تواند باعث کاهش توده استخوانی شود. با این حال، مطالعات گذشته‌نگر در مورد عملکرد تیروئید و توده استخوانی به نتایج

یکسانی دست نیافته‌اند.۹۳ در کارآزمایی پژوهشی «مطالعه شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان»، زنانی با سابقه قبلی پرکاری تیروئید با افزایش خطر شکستگی‌های بعدی لگن مواجه بودند و زنانی که هورمون تیروئید مصرف می‌کردند نیز با خطر بالاتر شکستگی روبه‌رو بودند (که البته از نظر آماری معنی‌دار نبود).۹۴ با این حال، در ارزیابی آینده‌نگر سطوح هورمون محرک تیروئید (TSH) در همین مطالعه، هیچ ارتباطی بین سطوح پایین TSH و کاهش توده استخوانی مشاهده نشد.۹۵ یک متاآنالیز اخیر شواهدی از افزایش خطر شکستگی در ستون فقرات، لگن و مچ دست را هم در پرکاری تیروئید ساب‌کلینیکال (زیربالینی) و هم در کم‌کاری تیروئید ساب‌کلینیکال نشان می‌دهد.۹۶ **بنابراین، منطقی است که در زنان پس از یائسگی مبتلا به پوکی استخوان و همچنین افراد مبتلا به استئوپنی (کاهش توده استخوانی)، غربالگری اختلال عملکرد تیروئید انجام شود و سطح TSH در محدوده نرمال حفظ گردد.**

آیا استئوپنی باید درمان شود؟

امروزه اصطلاح «توده استخوانی پایین» به اصطلاح قدیمی‌تر «استئوپنی» ترجیح داده می‌شود که بر اساس شاخص T تراکم استخوان بین ۱٫۰- و ۲٫۵- تعریف می‌شود. تقریباً ۴۰٪ از زنان یائسه آمریکایی دارای تراکم استخوانی در محدوده استئوپنی هستند. منطقی است که انتظار داشته باشیم پیوستاری از خطر شکستگی از تراکم استخوان نرمال تا پوکی استخوان وجود داشته باشد؛ یک مطالعه طولانی‌مدت در آمریکا نشان داد که استئوپنی با ۱٫۸ برابر خطر بیشتر برای شکستگی همراه است (در مقایسه با افزایش ۴ برابری این خطر در پوکی استخوان).۹۷ با این حال، متخصصان استدلال می‌کنند که اکثر زنان مبتلا به استئوپنی صرفاً توده استخوانی کمتری نسبت به حد متوسط دارند، اما دچار کاهش تدریجی و پیشرونده استخوان نخواهند شد و در غیاب عوامل خطر، ممکن است به هیچ مداخله اختصاصی برای استخوان فراتر از اصلاح سبک زندگی (که شامل توجه به رژیم غذایی، مصرف کلسیم و ویتامین D و ورزش‌های تحمل‌کننده وزن است) نیاز نداشته باشند. شایان ذکر است، یک مطالعه فرعی از کارآزمایی بالینی «ویتامین D و امگا ۳» (VITAL) که به بررسی مصرف مکمل‌های ویتامین D و امگا ۳ در زنان بالای ۵۵ سالِ بدون تراکم استخوانیِ پایین پرداخته بود، نشان داد که مصرف این مکمل‌ها در مقایسه با دارونما منجر به کاهش خطر شکستگی‌ها می‌شود.۹۸ تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان بستگی به اثبات کاهش مداوم استخوان دارد که با کاهش تراکم استخوان در اندازه‌گیری‌های پیاپی مشخص می‌شود. **ما از درمان دارویی پیشگیرانه برای زنان**

یائسه‌ای که شواهدی از توده استخوانی پایین همراه با یک یا چند عامل خطر شکستگی یا کاهش پیشرونده و مستند توده استخوانی دارند، حمایت می‌کنیم.

ابزار ارزیابی خطر شکستگی سازمان جهانی بهداشت (FRAX)

ابزار ارزیابی خطر شکستگی سازمان جهانی بهداشت (FRAX) بر اساس میزان خطر در مناطق جغرافیایی مختلف به‌روزرسانی و کالیبره می‌شود. این ابزار به صورت آنلاین و رایگان در وب‌سایت بنیاد سلامت استخوان و پوکی استخوان (https://www.bonesource.org/frax-tool) یا مستقیماً در وب‌سایت FRAX (http://www.shef.ac.uk/FRAX/) در دسترس است.۹۹،۱۰۰ الگوریتم FRAX احتمال بروز شکستگی ناشی از شکنندگی را در یک فرد سالمند طی یک دوره ۱۰ ساله به دلیل کاهش توده استخوانی پیش‌بینی می‌کند. در این حوزه توافق‌نظر وجود دارد که اگر ابزار FRAX احتمال شکستگی لگن در ۱۰ سال آینده را حداقل ۳٪ یا خطر کلی هرگونه شکستگی ناشی از پوکی استخوان را بیش از ۲۰٪ پیش‌بینی کند، شروع درمان مقرون‌به‌صرفه خواهد بود.۱۰۱ کاربرد بالینی FRAX تغییرات عمده‌ای در دستورالعمل‌های موجود ایجاد نمی‌کند.۱۰۲ تراکم استخوان در محدوده پوکی استخوان و عوامل خطر موجود در تاریخچه پزشکی بیمار، همچنان فاکتورهای مهمی هستند که نیاز به درمان را نشان می‌دهند. **ابزار FRAX در شناسایی اینکه کدام‌یک از افراد مبتلا به استئوپنی واجد شرایط درمان هستند، مفید است**؛ با این حال، ارزیابی دقیق عوامل خطر (همان‌طور که در این فصل بررسی شد) همچنان روشی قابل‌اعتماد برای تعیین خطر شکستگی در افراد دارای توده استخوانی پایین به شمار می‌رود. به عنوان مثال، مصرف طولانی‌مدت کورتیکواستروئیدها یا درمان با مهارکننده‌های آروماتاز (مثلاً در مدیریت سرطان سینه پس از یائسگی) افرادی را مشخص می‌کند که صرف‌نظر از میزان تراکم استخوان، باید پیشگیری از کاهش توده استخوانی در آن‌ها مد نظر قرار گیرد. علاوه بر این، محاسبه خطر شکستگی توسط ابزار FRAX از تراکم استخوان لگن استفاده می‌کند، نه ستون فقرات. تصمیم‌گیری برای شروع درمان پیشگیری از شکستگی و همچنین انتخاب نوع درمان در بیماری که تراکم استخوان ستون فقرات وی پایین اما تراکم استخوان لگن او نرمال است، نیازمند ارزیابی دقیق شرح‌حال فرد و عوامل خطر اوست. FRAX هرگز جایگزین قضاوت بالینی مناسب پزشک نمی‌شود. **ابزار FRAX حتی در غیاب داده‌های تراکم معدنی استخوان (BMD) نیز ارزیابی قابل‌اعتمادی از خطر ارائه می‌دهد، زیرا سوابق بالینی مرتبط را در محاسبه امتیاز خطر لحاظ**

می‌کند (جدول ۲۳٫۲). ما از درمان دارویی پیشگیرانه برای زنان یائسه‌ای که شواهدی از کاهش توده استخوانی دارند و بر اساس FRAX، احتمال شکستگی لگن در ۱۰ سال آینده در آن‌ها ۳٪ یا بیشتر، یا احتمال شکستگی مرتبط با پوکی استخوان در ۱۰ سال آینده در آن‌ها ۲۰٪ یا بیشتر است، حمایت می‌کنیم.

نشانگرهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان

نشانگرهای بیوشیمیایی سرمی و ادراری متعددی برای بازگردش استخوان وجود دارد (به **جدول ۲۳٫۳** مراجعه کنید). برخی از این زیست‌نشانگرها (مانند هیدروکسی‌پرولین، پیریدینولین، اتصالات عرضی دئوکسی‌پیریدینولین کلاژن، تلوپپتیدهای کلاژن و تلوپپتیدهای دارای اتصال عرضی سرمی) منعکس‌کننده فعالیت استئوکلاست‌ها هستند، در حالی که برخی دیگر (مانند استئوکلسین، آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان و پپتید پروکلاژن) نشان‌دهنده فعالیت استئوبلاست‌ها می‌باشند. برای آزمایش‌های ادراری از نمونه ادرار دوم صبحگاهی استفاده می‌شود و سنجش‌های ایمنی میزان هیدروکسی‌پرولین، پیریدینولین، دئوکسی‌پیریدینولین، N-تلوپپتیدهای کلاژن با اتصال عرضی (NTX) یا CTXهای کلاژن با اتصال عرضی را اندازه‌گیری می‌کنند.۱۰۳ این‌ها پروتئین‌های ساختاری هستند که در اثر بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها آزاد می‌شوند. **اندازه‌گیری نشانگرهای بازگردش استخوان، تصویری آنی از وضعیت فعلی متابولیسم استخوان در یک مقطع زمانی ارائه می‌دهد.** به دلیل تفاوت‌های فردی، اندازه‌گیری این نشانگرها همبستگی ضعیفی با تراکم معدنی استخوان (BMD) دارد؛ با این حال، تغییرات این نشانگرها به سرعت نشان‌دهنده پاسخ به درمان است.۱۰۴ از این رو، پیشنهاد شده است که اثربخشی درمان (چه با هورمون‌ها و چه با سایر داروهای ضد بازجذب) را می‌توان با مقایسه مقدار پایه با یک بار اندازه‌گیری پیگیری پس از ۱ تا ۳ ماه درمان ارزیابی کرد.۱۰۵ کاهش کمتر از حد انتظار در پپتیدهای دارای اتصال عرضی سرمی یا ادراری نشان‌دهنده پاسخی ضعیف‌تر از حد مطلوب در استخوان است که موجب نگرانی در مورد پایبندی به درمان می‌شود و همچنین بیمارانی را که نیاز به ارزیابی بیشتر و درمان‌های اختصاصی تکمیلی دارند، مشخص می‌سازد. این سؤال که این رویکرد تا چه حد برای استفاده بالینی روتین، قابل‌اعتماد، کاربردی و مقرون‌به‌صرفه است، سؤالی منطقی است. بالا رفتن نشانگرهای بازجذب استخوان نشان‌دهنده وضعیت کاهش شدید استخوان است که در صورت عدم کنترل، منجر به افت پیشرونده توده استخوانی خواهد شد. شایان ذکر است که خطر شکستگی در افرادی که هم شواهدی از تراکم استخوان

پایین و هم بالا رفتن میزان کاهش استخوان دارند، در مقایسه با افرادی که تنها یکی از این دو مورد را دارند، بیشتر است. **اندازه‌گیری‌های منفرد و تصادفی نشانگرهای استخوانی در پیش‌بینی کاهش استخوان در آینده مفید نیستند و نشانگرهای بازگردش استخوان شاخص‌های حساسی برای سنجش پاسخ به رالوکسیفن و کلسیتونین به شمار نمی‌روند. بهتر است اندازه‌گیری نشانگرهای بازگردش استخوان صرفاً به کارآزمایی‌های بالینی محدود شود، مگر در شرایط خاصی که در این فصل به آن‌ها اشاره شده است.**

غربالگری افراد در معرض خطر

جدول ۲۳٫۲ شناسایی جمعیت‌های در معرض خطر شکستگی ناشی از شکنندگی

معیارهای BMD	معیارهای بالینی
نرمال :شاخص T در محدوده ۱ انحراف معیار از میانگین جمعیت مرجع برای زنان پس از یائسگی، و شاخص Z در محدوده ۲ انحراف معیار از جمعیت هم‌سن و هم‌جنس برای زنان پیش از یائسگی.	**بروز شکستگی** :شکستگی‌های لگن، ستون فقرات، ساعد و دنده باید شک‌برانگیز باشند.
توده استخوانی پایین :شاخص T بین ۱٫۰- و ۲٫۵- انحراف معیار زیر میانگین جمعیت مرجع برای زنان پس	**امتیاز :FRAX** پیش‌بینی خطر ۱۰ ساله ۳٪ یا بیشتر برای شکستگی لگن و/یا ۲۰٪ یا بیشتر برای شکستگی‌های عمده مرتبط با

معیارهای BMD	معیارهای بالینی
از یائسگی، و شاخص Z مساوی یا کمتر از ۲٫۰- برای زنان پیش از یائسگی. **پوکی استخوان** :شاخص T مساوی یا کمتر از ۲٫۵- یا بدتر از میانگین جمعیت مرجع.	پوکی استخوان (یعنی شکستگی بالینی ستون فقرات، لگن، ساعد یا بخش پروگزیمال استخوان بازو).

BMD، تراکم معدنی استخوان؛ FRAX، ابزار ارزیابی خطر شکستگی؛ SD، انحراف معیار.

جدول ۲۳٫۳ نشانگرهای بازگردش استخوان

نشانگرهای بازجذب استخوان	نشانگرهای استخوان‌سازی
ادراری •هیدروکسی‌پرولین •پیریدینولین(PYD) •دئوکسی‌پیریدینولین(DPD) •ان-تلوپپتید(NTX) •سی-تلوپپتید(CTX)	•آلکالین فسفاتاز •آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان •استئوکلسین •پروکلاژن تیپ ۱ - C1NP - P1NP
سرمی • CTX •سیالوپروتئین استخوان(BSP) •اسید فسفاتاز مقاوم به تارتارات(TRAP)	

گزینه‌های درمانی برای کاهش خطر شکستگی

هورمون‌درمانی دوران یائسگی

هورمون‌درمانی یک استراتژی مؤثر برای محافظت از استخوان است که موجب بهبود BMD و کاهش خطر شکستگی می‌شود. اثربخشی هورمون‌درمانی در جلوگیری از شکستگی اکنون توسط کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده و کنترل‌شده با دارونما مستند شده است.۱۰۶-۱۰۸ «طرح ابتکاری سلامت زنان» (WHI؛ که به طور مفصل در فصل ۲۲ بحث شده است) پیامدهای شکستگی را بر اساس متوسط ۵٫۶ سال پیگیری گزارش کرد که در آن درمان با دارونما با مصرف روزانه ۰٫۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه و ۲٫۵ میلی‌گرم مدروکسی‌پروژسترون استات مقایسه شد (نتایج مشابهی نیز در بازوی درمان صرفاً با استروژن در این کارآزمایی بالینی گزارش گردید)۱۰۸،۱۰۹ (**جدول ۲۳٫۴**).

تخمین‌های کاپلان-مایر از تأثیر هورمون‌درمانی در طرح WHI نشان داد که کاهش شکستگی‌ها با گذشت زمان همچنان رو به افزایش بوده است، که نشان می‌دهد اثر بسیار قدرتمندی با درمان طولانی‌مدت به دست خواهد آمد. علاوه بر این، شکستگی‌های ستون فقرات فقط شامل شکستگی‌های دارای علامت بالینی بودند (که می‌دانیم حدود یک‌سوم کل شکستگی‌های مهره‌ای را تشکیل می‌دهند)؛ بنابراین، اگر همه شکستگی‌های مهره‌ای لحاظ می‌شدند، احتمالاً اثر کلی درمان به مراتب بیشتر بود. این اثر سودمند در حالی به دست آمد که مصرف بیس‌فسفونات‌ها از ۱٪ در ابتدای مطالعه به حدود ۶٪ در گروه استروژن-پروژستین و ۱۰٪ در گروه دارونما افزایش یافته بود. اگر بیس‌فسفونات‌ها توسط پزشکانِ شرکت‌کنندگان تجویز نمی‌شد، اثر هورمون‌درمانی حتی از این هم بیشتر می‌بود. در طرح WHI، هورمون‌درمانی خطر شکستگی لگن را در میان زنانی که در ابتدای مطالعه مصرف کافی کلسیم داشتند، ۶۰٪ کاهش داد، اما این تأثیر در زنانی که مصرف کلسیم کمتری داشتند مشاهده نشد. این موضوع بر اهمیت تاکید بر عواقب مصرف ناکافی کلسیم و ویتامین D به بیماران صحه می‌گذارد. همان‌طور که انتظار می‌رفت، تأثیر

هورمون‌درمانی در زنان لاغرتر بیشتر بود. **بنابراین، نتایج WHI شواهد حاصل از کارآزمایی بالینی را برای درمانی ارائه می‌دهد که از شکستگی‌ها در جمعیتی محافظت می‌کند که لزوماً بر اساس ابتلا به پوکی استخوان انتخاب نشده بودند.** استفاده از هورمون‌درمانی در ایالات متحده حداقل ۵۰٪ در پی انتشار اولین گزارش‌های حاصل از طرح WHI کاهش یافت و این کاهش با افزایش چشمگیر بروز شکستگی در میان زنان یائسه همراه شد!۱۱۰

جدول ۲۳٫۴ پیامدهای شکستگی در WHI

	استروژن-پروژستین	دارونما	نسبت خطر
شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان	۷۳۳ مورد	۸۹۶ مورد	۰٫۶۹- (۰٫۷۶ ۰٫۸۳)
شکستگی‌های ستون فقرات	۴۱ مورد	۶۰ مورد	۰٫۴۶- (۰٫۶۵ ۰٫۹۲)
شکستگی‌های لگن	۵۲ مورد	۷۳ مورد	۰٫۴۷- (۰٫۶۷ ۰٫۹۶)
شکستگی‌های ساعد/مچ دست	۱۸۹ مورد	۲۴۵ مورد	۰٫۵۹- (۰٫۷۱ ۰٫۸۵)

WHI، کارآزمایی‌های هورمونی «طرح ابتکاری سلامت زنان».

استروژن‌درمانی از طریق مهار بازجذب استخوان، بازگردش استخوان را به نفع افزایش خالص توده استخوانی تثبیت می‌کند. استروژن علاوه بر مهار فعالیت بازجذب استئوکلاست‌ها، جذب روده‌ای کلسیم را افزایش می‌دهد، سطح ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D (شکل فعال ویتامین D) را بالا می‌برد، به حفظ کلسیم در کلیه کمک می‌کند و بقای استئوبلاست‌ها را بهبود می‌بخشد. با استروژن‌درمانی می‌توان انتظار کاهش ۵۰ تا ۶۰ درصدی در شکستگی‌های بازو و لگن را داشت،۱۱۱-۱۱۴ و هنگامی که استروژن با مکمل کلسیم همراه شود، کاهش ۸۰ درصدی در شکستگی‌های فشاری

مهره‌ها قابل مشاهده خواهد بود.۱۱۵ این کاهش عمدتاً در بیمارانی دیده می‌شود که بیش از ۵ سال استروژن مصرف کرده‌اند.۱۱۶،۱۱۷ **محافظت در برابر شکستگی با افزایش سن کاهش می‌یابد و مصرف طولانی‌مدت استروژن برای کاهش حداکثری خطر شکستگی پس از سن ۷۵ سالگی ضروری است.**

از آنجا که اکثر شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان در اواخر زندگی رخ می‌دهند، زنان و پزشکان باید درک کنند که نمی‌توان انتظار داشت مصرف کوتاه‌مدت استروژن بلافاصله پس از یائسگی، محافظت پایداری را در برابر شکستگی‌ها در دهه‌های هفتم و هشتم زندگی ایجاد کند. مقداری محافظت طولانی‌مدت با ۷ تا ۱۰ سال استروژن‌درمانی پس از یائسگی حاصل می‌شود، اما این تأثیر بعد از سن ۷۵ سالگی ناچیز است.۱۱۸ در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر روی زنان ۶۵ ساله و بالاتر، در افرادی که مصرف استروژن را قطع کرده بودند و همچنین در افراد بالای ۷۵ سال که پس از بیش از ۱۰ سال مصرف، استروژن را قطع کرده بودند، هیچ تأثیر قابل‌توجهی بر خطر شکستگی‌ها مشاهده نشد.۱۱۹ هرگونه کاهش چشمگیر خطر شکستگی ناشی از هورمون‌درمانی مستلزم شروع درمان در فاصله ۵ سال پس از آغاز یائسگی و ادامه مصرف آن تا سنین سالمندی است. **اثر محافظتی استروژن پس از قطع درمان به سرعت از بین می‌رود، زیرا قطع استروژن با کاهش سریع توده استخوانی همراه است.** در دوره ۳ تا ۵ ساله پس از افت سطح استروژن، خواه پس از یائسگی طبیعی رخ دهد یا پس از قطع استروژن‌درمانی، روند کاهش توده استخوانی شتاب می‌گیرد.۱۲۰-۱۲۴ با این حال، کارآزمایی بالینی «مداخلات استروژن/پروژستین پس از یائسگی» (PEPI) نشان داد که این نرخ کاهش استخوان با سرعت کاهش در زنانی که هورمون‌درمانی دریافت نمی‌کردند، قابل مقایسه است؛۱۲۵ اما در یک مطالعه شاهدی-موردی در سوئد، بیشتر اثرات مفید هورمون‌درمانی ۵ سال پس از قطع درمان از بین رفت.۱۱۱ یک کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده در آمریکا نتیجه گرفت که زنان سالمندی که هورمون‌درمانی را قطع کردند، بیشتر تراکم استخوانیِ به‌دست‌آمده در طول درمان را از دست دادند.۱۲۶ دو گزارش مستند کرده‌اند که مصرف کمتر از ۴ سال استروژن با دوره‌ای (شاید حدود ۱۰ سال) همراه است که در آن تراکم استخوان بهتر و شیوع شکستگی‌ها کمتر از افرادی است که هرگز هورمون‌درمانی نکرده‌اند.۱۲۷،۱۲۸ این اثر محافظتی به اندازه محافظت ناشی از مصرف طولانی‌مدت هورمون نیست و پس از سن ۷۰ سالگی که شکستگی‌ها بسیار شایع هستند، نباید انتظار بروز اثرات مفید آن را داشت.

بنابراین، محافظت حداکثری در برابر شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان مستلزم درمان مادام‌العمر است؛ حتی ایجاد نوعی محافظت طولانی‌مدت نیز نیازمند حداقل ۱۰ سال یا بیشتر درمان است و بخشی از این اثر محافظتی در برابر شکستگی‌ها ظرف ۵ سال پس از قطع درمان از بین می‌رود.۱۲۹،۱۳۰ دوزهای استاندارد استروژن‌های سیستمیک که معمولاً برای کنترل علائم استفاده می‌شوند، صرف‌نظر از مسیر مصرف، اثرات مفیدی بر اسکلت دارند.۱۱۱ مطالعه‌ای روی زنانی که به طور تصادفی تحت درمان با استرادیول پوستی مداوم با دوز روزانه ۵۰ میلی‌گرم یا استروژن خوراکی قرار گرفتند، نشان داد که هر دو روش به یک اندازه از کاهش استخوان پس از یائسگی جلوگیری می‌کنند.۱۳۱

در کارآزمایی PEPI، در پایان ۳ سال، زنانی که هورمون دریافت می‌کردند حدود ۵٪ افزایش در تراکم استخوان ستون فقرات و ۲٪ افزایش در لگن را تجربه کردند، در حالی که در گروه دارونما تقریباً ۲٪ کاهش تراکم مشاهده شد.۱۳۲ این افزایش تراکم استخوان در زنان مصرف‌کننده هورمون تا چه زمانی ادامه می‌یابد؟ در یک مطالعه پیگیری ۱۰ ساله روی زنانی که درمان استروژن-پروژستین دریافت می‌کردند، تراکم استخوان ستون فقرات به طور مداوم افزایش یافت و پس از ۱۰ سال درمان به سطح ۱۳٪ بالاتر از مقدار پایه رسید.۱۳۳ در یک مطالعه کوهورت دیگر، مصرف‌کنندگان هورمون طی یک دوره ۱۰ ساله کاهش توده استخوانی در لگن را تجربه کردند؛ با این حال، میزان بروز شکستگی‌های لگن، مچ دست و مهره‌ها در میان آن‌ها به طور معنی‌داری کاهش یافت.۱۳۴

ایده به تعویق انداختن درمان پیشگیرانه پوکی استخوان به سنین بالاتر، تا حدودی منطقی به نظر می‌رسد. تغییرات تراکم استخوان در سال‌های اولیه پس از یائسگی تأثیر عمده‌ای بر شکستگی‌های دوران سالمندی ندارد، مگر در افرادی که از قبل تراکم استخوانی پایینی داشته‌اند. این میزان تنها شامل ۵٪ از زنان در سال‌های اولیه پس از یائسگی می‌شود و اکثر این ۵٪ نیز دارای عوامل خطری مانند مصرف سیگار، سابقه شکستگی در سنین پایین‌تر، توده بدنی لاغر یا مصرف بیش از حد الکل هستند. تأثیر مثبت هورمون‌درمانی بر استخوان در زنان بالای ۶۵ سال و حتی بالای ۷۵ سال به اثبات رسیده است.۱۱۶-۱۳۵،۱۱۹-۱۳۷ این امر می‌تواند استدلالی به نفع درمان زنان بسیار مسن با استروژن جهت بهره‌مندی از فواید اسکلتی آن باشد، زیرا مستند شده است که مصرف استروژن در سنین ۶۵ تا ۷۴ سالگی از شکستگی‌ها محافظت می‌کند.۱۱۲ با این حال، شروع هورمون‌درمانی در سنین بالا و صرفاً برای سلامت استخوان‌ها، به‌ویژه با توجه

به کارآزمایی‌های هورمونی WHI، موضوعی بحث‌برانگیز است. یک مطالعه کوهورت بزرگ هیچ تأثیر معنی‌داری را بر شکستگی‌های غیرمهره‌ای نشان نداد.۱۱۹ در تجزیه و تحلیل بعدی همین کوهورت، کاهش در خطر شکستگی در زنانی که هورمون‌درمانی را پس از سن ۶۰ سالگی آغاز کرده بودند مشاهده شد، اما کاهش معنادار آماری تنها در افرادی وجود داشت که درمان را قبل از سن ۶۰ سالگی شروع کرده و آن را ادامه داده بودند.۱۳۸

مطالعات قدیمی‌تر نشان می‌دانند که برای حفظ تراکم استخوان به دوز ۰٫۶۲۵ میلی‌گرم از استروژن‌های کونژوگه نیاز است و جهت محافظت در برابر کاهش توده استخوانی، سطح استرادیول خون باید بین ۴۰ تا ۶۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر باشد.۱۳۹-۱۴۱ امروزه می‌دانیم که هر مقداری از استروژن می‌تواند تأثیرگذار باشد، اگرچه احتمال دارد با دوزهای کمتر از معادل ۰٫۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه یا ۱٫۰ میلی‌گرم استرادیول، بخشی از اثر محافظتی از دست برود.۱۴۲،۱۴۳ سطوح استرادیول در مقادیر بسیار پایینی مثل ۱۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر نیز در مقایسه با مقادیر زیر ۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، تأثیر مفیدی بر تراکم استخوان دارد. **بنابراین، هرگونه افزایش در سطح استروژن، حتی در محدوده معمولِ دوران پس از یائسگی، اثرات محافظتی اعمال خواهد کرد.** این مسئله توجیه‌کننده آن است که چگونه حتی با استفاده از حلقه واژینال (که مقدار بسیار کمی استرادیول با حداقل جذب سیستمیک آزاد می‌کند) اثرات مثبتی بر استخوان مشاهده شده است.۱۴۴

دوز پایین‌تر ۰٫۳ میلی‌گرم روزانه از استروژن‌های کونژوگه یا ۰٫۵ میلی‌گرم استرادیول در صورت همراهی با مکمل کلسیم (جهت دستیابی به کل مصرف روزانه ۱۵۰۰ میلی‌گرم) از کاهش استخوان ترابکولار مهره‌ها جلوگیری کرد.۱۴۵-۱۴۷ در یک مطالعه کوچک بدون مصرف مکمل کلسیم، تجویز روزانه ۰٫۳ میلی‌گرم استروژن کونژوگه و ۲٫۵ میلی‌گرم مدروکسی‌پروژسترون استات باعث افزایش جزئی در تراکم استخوان کمری شد، در حالی که تأثیر کمتری بر لگن داشت.۱۴۸ حتی دوز استرادیول بسیار پایین در حد ۰٫۲۵ میلی‌گرم در روز نیز باعث افزایش تراکم استخوان شد.۱۴۹

کارآزمایی «سلامت زنان، پوکی استخوان، پروژستین و استروژن» (HOPE) شامل ۸۰۰ زن یائسه در ارزیابی پاسخ به دوز استروژن‌های کونژوگه و مدروکسی‌پروژسترون استات بود. پایین‌ترین دوز یعنی ۰٫۳ میلی‌گرم استروژن کونژوگه، به صورت تک‌دارویی یا همراه با ۱٫۵ میلی‌گرم مدروکسی‌پروژسترون استات، باعث افزایش تراکم استخوان

شد.۱۵۰ نگرانی عمده در مورد دوزهای پایین‌تر، احتمال وجود درصد قابل‌توجهی از افراد غیرپاسخ‌دهنده به درمان است (که در ادامه بحث خواهد شد). با این وجود، دوز پایین‌تر استروژن ممکن است در زنان سالمند پذیرش بیشتری داشته باشد (به دلیل عوارض جانبی کمتر).

گزارش شده است که برخی از عوامل پروژسترونی به طور مستقل و به روشی مشابه استروژن، موجب کاهش بازجذب استخوان می‌شوند.۱۵۱ پروژستین‌ها در صورت اضافه شدن به استروژن، می‌توانند منجر به یک افزایش هم‌افزای ظاهری در استخوان‌سازی شوند که با تعادل مثبت کلسیم همراه است.۱۵۲-۱۵۵ از سوی دیگر، مطالعات دیگری در مقایسه استروژنِ تنها با ترکیب استروژن و پروژستین، نتوانستند تأثیر بیشتری بر استخوان بیابند.۱۱۹ این نتایج متفاوت با این واقعیت توجیه می‌شوند که اثر هم‌افزایی ناشی از ترکیب استروژن با یک پروژستین با نوع پروژستین تعیین می‌شود و محدود به اعضای خانواده ۱۹-نورتستوسترون (نوراتیندرون) است.۱۵۶ این امر می‌تواند نشان‌دهنده افزایش سطح استروژن آزاد به دلیل کاهش گلوبولین باندشونده به هورمون جنسی (SHBG) باشد. مطالعات دقیق نشان می‌دهند که افزودن مدروکسی‌پروژسترون تنها در زنان مبتلا به پوکی استخوان شدید و تثبیت‌شده، اثری مضاعف بر تراکم استخوان دارد.۱۵۵،۱۵۷،۱۵۸

در کارآزمایی PEPI، در پایان ۳ سال، تفاوت چندانی بین درمان با استروژن تنها در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده ترکیبات دوره‌ای یا مداوم استروژن و مدروکسی‌پروژسترون استات یا پروژسترون میکرونیزه مشاهده نشد.۱۳۲ بنابراین، ترکیب روزانه و مداومِ استروژن-پروژستین در حفظ تراکم استخوان به اندازه رژیم‌های دوره‌ای مؤثر است، اگرچه حداقل یک مطالعه نشان داده است که درمان مداوم پاسخ کمی بهتری در ستون فقرات کمری به همراه دارد.۱۵۶،۱۵۹-۱۶۱

گزارش شده است که افزودن تستوسترون به برنامه استروژن‌درمانی هیچ تأثیر مفید بیشتری بر استخوان یا بهبود گرگرفتگی به همراه ندارد.۱۶۲،۱۶۳ برخی دیگر افزایش بیشتری در تراکم استخوان را با ترکیب استروژن-آندروژن در مقایسه با استروژن تنها نشان داده‌اند، هرچند سطوح استروژن خون به دست آمده بالاتر از مقادیر مربوط به هورمون‌درمانی استاندارد پس از یائسگی بود.۱۶۴ در مطالعه‌ای دیگر، تنها یک دوز دارویی بسیار بالا از متیل‌تستوسترون توانست تراکم استخوان حاصل از درمان با استروژن تنها را افزایش دهد.۱۶۵

ما از بررسی شروع زودهنگام هورمون‌درمانی دوران یائسگی در زنان در اوایل دوران یائسگی که شواهدی از توده استخوانی پایین دارند به عنوان یک استراتژی کاهش خطر شکستگی حمایت می‌کنیم، اما هشدار می‌دهیم که بررسی استفاده طولانی‌مدت از رژیم‌های هورمونی در زنان یائسه باید به صورت انفرادی انجام شود. اگر استفاده طولانی‌مدت از هورمون‌درمانی دوران یائسگی به عنوان رویکرد ارجح برای کاهش خطر شکستگی انتخاب شود، به پزشکان تجویزکننده در خصوص اهمیت ارزیابی‌های دوره‌ای و اتخاذ به موقع استراتژی‌های کاهش خطر (مانند تغییر مسیر مصرف از خوراکی به پوستی و کاهش دوز استروژن) هشدار داده می‌شود تا اطمینان حاصل شود بیمارانی که درمان با هورمون را انتخاب می‌کنند، هم‌زمان با کاهش خطرات مرتبط با استروژن، از شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان نیز محافظت می‌شوند. تستوسترون نباید با این انتظار تجویز شود که درمان آندروژنی سلامت استخوان را بهبود خواهد بخشید.

ارزیابی پیگیری در زنان تحت درمان با هورمون

تثبیت یا افزایش تراکم استخوان نشان‌دهنده موفقیت درمان است؛ با این حال، همه زنان با هورمون‌درمانی پس از یائسگی تراکم استخوان خود را حفظ نکرده یا افزایش نخواهند داد؛ در یک مطالعه، ۱۲٪ از زنان تحت درمان با وجود پایبندی ظاهراً خوب به درمان، دچار کاهش استخوان شدند.۱۶۶ در کارآزمایی بالینی ۳ ساله PEPI که در آن میزان پایبندی به درمان احتمالاً در بالاترین حد خود بود، ۴٪ از زنان تحت درمان در ستون فقرات و ۶٪ در لگن دچار کاهش توده استخوانی شدند.۱۳۲ **ارزیابی مجدد تراکم استخوان پس از شروع هورمون‌درمانی (جهت بهره‌مندی از اثرات اسکلتی آن) برای سنجش پاسخ به درمان در زنان تحت درمانی که در اواخر دهه ۶۰ زندگی خود هستند، ارزشمند است.** این مشکلِ پاسخ ضعیف به درمان در اواخر این بخش مورد بحث قرار گرفته است.

تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن

رالوکسیفن

رالوکسیفن نمونه اولیه تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERM) است که معمولاً در مدیریت پوکی استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. SERMها به عنوان

آگونیست-آنتاگونیست در سطح گیرنده‌های استروژن عمل می‌کنند و می‌توانند اثرات انتخابی روی بافت‌های هدف خاص داشته باشند. رالوکسیفن پاسخ‌های مطلوبِ شبه‌استروژنی در استخوان و روی چربی‌ها ایجاد می‌کند، اما برخلاف استروژن، در سطح اندومتر (مخاط رحم) خنثی عمل می‌کند.۱۶۷،۱۶۸ برخلاف استروژن، اثربخشی رالوکسیفن در کاهش خطر ابتلا به سرطان سینه نیز به اثبات رسیده است. تغییرات در بازسازی استخوان که توسط رالوکسیفن ایجاد می‌شوند، با اثر آگونیستی استروژن همخوانی دارند.۱۶۹ درست مانند استروژن‌درمانی، قطع مصرف رالوکسیفن نیز با ازسرگیری روند کاهش توده استخوانی همراه است.۱۷۰

افزایش تراکم استخوان مرتبط با مصرف روزانه ۶۰ میلی‌گرم رالوکسیفن، کمتر از میزان افزایشی است که با بیس‌فسفونات آلندرونات دیده می‌شود.۱۷۱-۱۷۳ مطالعه «ارزیابی پیامدهای متعدد رالوکسیفن» (MORE) در خصوص تجویز رالوکسیفن به زنان مبتلا به پوکی استخوان، نتایج حاصل از ۸ سال پیگیری را گزارش کرد.۱۷۴،۱۷۵ زنانی با شاخص T پایین تراکم استخوان، با درمان رالوکسیفن تقریباً ۵۰٪ کاهش در شکستگی‌های مهره‌ای داشتند؛ این کاهش در افرادی که سابقه قبلی شکستگی مهره‌ای داشتند حدود ۳۵٪ بود. با این حال، **هیچ شواهدی مبنی بر کاهش شکستگی‌های لگن یا مچ دست با مصرف رالوکسیفن به دست نیامده است**. با وجود اینکه کاهش شکستگی‌های مهره‌ای با رالوکسیفن مشابه آلندرونات و استروژن است، چرا با وجود پاسخ تراکم استخوانی که تنها اندکی کمتر از آلندرونات است، هیچ کاهشی در شکستگی‌های لگن دیده نمی‌شود؟ برای این مسئله حداقل دو توضیح احتمالی وجود دارد: نخست اینکه مدت مطالعه برای نشان دادن تأثیر در جمعیتی که برای شکستگی لگن نسبتاً جوان بودند، کافی نبوده است. دوم اینکه تأثیر ضعیف‌تر بر تراکم استخوان ممکن است اثر کمتری در لگن بگذارد که ساختاری ترکیبی از استخوان کورتیکال و ترابکولار دارد و در مقایسه با ستون فقرات (که حاوی مقدار زیادی استخوان ترابکولار است) پاسخ‌دهی کمتری دارد.

کاهش شکستگی‌های مهره‌ای با رالوکسیفن که علیرغم افزایش کمتر تراکم استخوان، معادل استروژن یا بیس‌فسفونات‌هاست، شواهد محکمی ارائه می‌دهد مبنی بر اینکه خطر شکستگی و کاهش آن صرفاً بازتابی از میزان تراکم استخوان نیست. بنابراین، اختلاف چند درصدی در مقایسه تراکم استخوان بین دو روش درمانی لزوماً به تفاوت در محافظت در برابر شکستگی ترجمه نمی‌شود. به همین دلیل، داده‌های مربوط به

شکستگی بسیار حائز اهمیت هستند و نمی‌توانیم نتیجه بگیریم که تفاوت‌های کوچک، عملکرد ضعیف‌تر یا بهتری را در محافظت در برابر شکستگی پیش‌بینی می‌کنند. مثال دیگر، افزایش بیشتر در تراکم استخوان ناشی از درمان ترکیبی با آلندرونات و استروژن است؛ افزایش بیشتر تراکم استخوان لزوماً به معنای محافظت بیشتر در برابر شکستگی‌ها نیست. مصرف رالوکسیفن نیز مانند استروژن با خطر کوچک اما واقعی حوادث ترومبوتیک همراه بوده است. **به نظر ما، رالوکسیفن گزینه‌ای برای پیشگیری از شکستگی‌های ستون فقرات مرتبط با پوکی استخوان است، به‌ویژه برای کسانی که در معرض خطر بالایی برای هر دو موردِ سرطان سینه و شکستگی ستون فقرات ارزیابی شده‌اند. با این حال، ما ارزیابی دوره‌ای تراکم استخوان در لگن را توصیه می‌کنیم؛ زیرا اگر کاهش مداوم و موضعی استخوان با وجود پایبندی بیمار به مصرف رالوکسیفن ادامه یابد، بیمار و پزشک باید گزینه درمانی دیگری را مد نظر قرار دهند که فواید اسکلتی گسترده‌تری را در سطح لگن و همچنین ستون فقرات ارائه دهد.**

بازدوکسیفن

بازدوکسیفن استات (BZA) یک SERM نسل سوم با اثرات آگونیستی-آنتاگونیستی استروژنِ اختصاصی بافتی است. این دارو اثرات مطلوبی بر استخوان و چربی‌ها دارد، اما بر اندومتر یا سینه تأثیر منفی نمی‌گذارد. بازدوکسیفن استات با دوز روزانه ۲۰ میلی‌گرم در یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی‌شده، خطر کلیه شکستگی‌های بالینی را در زنان یائسه در معرض خطر بالای شکستگی با قدرتی قابل مقایسه با سایر داروهای ضد بازجذب کاهش داد.۱۷۶،۱۷۷ در زیرگروهی از زنان با خطر بالاتر شکستگی، بازدوکسیفن استات (با کاهش ۵۰ درصدی در دوز ۲۰ میلی‌گرم) خطر شکستگی‌های غیرمهره‌ای را در مقایسه با هر دو گروه رالوکسیفن و دارونما کاهش داد. تنها عارضه جانبی متفاوتی که با این درمان دیده شد، افزایش میزان ترومبوز وریدی در مقایسه با گروه دارونما بود. نتایج این کارآزمایی نشان می‌دهد که تأثیر بازدوکسیفن استات بر استخوان باید قابل مقایسه با استروژن و بیس‌فسفونات‌ها باشد.

کاهش شکستگی‌های غیرمهره‌ای با بازدوکسیفن (BZA) در مقایسه با رالوکسیفن را نباید نادیده گرفت. مدت‌هاست می‌دانیم که رالوکسیفن حتی پس از ۸ سال پیگیری، هیچ تأثیری بر خطر شکستگی لگن ندارد. این امر احتمالاً به این دلیل است که رالوکسیفن اثرگذاری کمتری دارد و از این رو، استخوان لگن که آمیزه‌ای از استخوان

کورتیکال (قشری) و ترابکولار (اسفنجی) است، در مقایسه با ستون فقرات که از استخوان ترابکولار حساس تشکیل شده است، در برابر اثرات رالوکسیفن مقاوم‌تر است. همان‌طور که در فصل ۲۲ بحث شد، ترکیب BZA با استروژن کونژوگه مادیان، نخستین کمپلکس استروژنی با گزینش‌پذیری بافتی (TSEC) است که در ایالات متحده برای مدیریت دوران یائسگی در دسترس قرار گرفته است. هدف از این رویکرد، بهره‌مندی از فواید استروژن (BZA تأثیر چندانی بر گرگرفتگی ندارد)، محافظت از اندومتر و احتمالاً پستان، و تقویت برخی از اثربخشی‌های استروژن مانند کاهش شکستگی‌هاست. این رویکرد در هورمون‌درمانی پس از یائسگی، نیاز هم‌زمان به عوامل پروژسترونی را در زنان یائسه دارای رحم سالم که از هورمون استفاده می‌کنند، برطرف کرده است. **به عقیده ما، ترکیب BZA و استروژن گزینه‌ای نویدبخش برای کاهش خطر پوکی استخوان است؛ با این حال، اثربخشی آن در کاهش خطر شکستگی همچنان مبهم است و باید منتظر مطالعات آینده بود تا مشخص شود فایده کاهش خطر شکستگی توسط TSEC (در صورت وجود) چگونه با هورمون‌درمانی سنتی مقایسه می‌شود.**

مکمل‌یاری کلسیم

درباره اینکه آیا مصرف مکمل کلسیم به تنهایی می‌تواند در برابر پوکی استخوان پس از یائسگی نقش محافظتی داشته باشد یا خیر، سردرگمی زیادی وجود داشته است. این امر تا حدودی ناشی از آن است که مطالعات کلسیم روی زنانی انجام شد که در نخستین سال‌های پس از یائسگی قرار داشتند؛ یعنی درست در بحبوحه از دست رفتن سریع کلسیمِ ناشی از کمبود استروژن، و این اثرِ استروژن بر هرگونه پاسخ به کلسیم چیره می‌شد. مطالعاتی که روی زنان فراتر از این مرحله اولیه از دوران پس از یائسگی انجام شد، نشان‌دهنده تأثیر مثبت مکمل کلسیم بود.۱۷۸-۱۸۱

جذب کلسیم با افزایش سن به دلیل کاهش ویتامین D فعالِ زیستی کاهش می‌یابد و پس از یائسگی به طور چشمگیری مختل می‌شود. ایجاد یک تعادل مثبت کلسیم برای پیشگیری مناسب از پوکی استخوان ضروری است. مصرف مکمل کلسیم (۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) توده استخوانی از دست رفته را کاهش داده و میزان شکستگی‌ها را به‌ویژه در افرادی با دریافت روزانه کم، کم می‌کند.۱۸۲،۱۸۳ استروژن با افزایش سطح ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D به بهبود جذب کلسیم کمک می‌کند و امکان بهره‌گیری از دوزهای پایین‌تر کلسیمِ مکملِ اثربخش را فراهم می‌سازد (**شکل ۲۳/۱۱**).

زنان یائسه برای باقی ماندن در تعادل کلسیمی صفر، در مجموع به ۱۲۰۰ میلی‌گرم

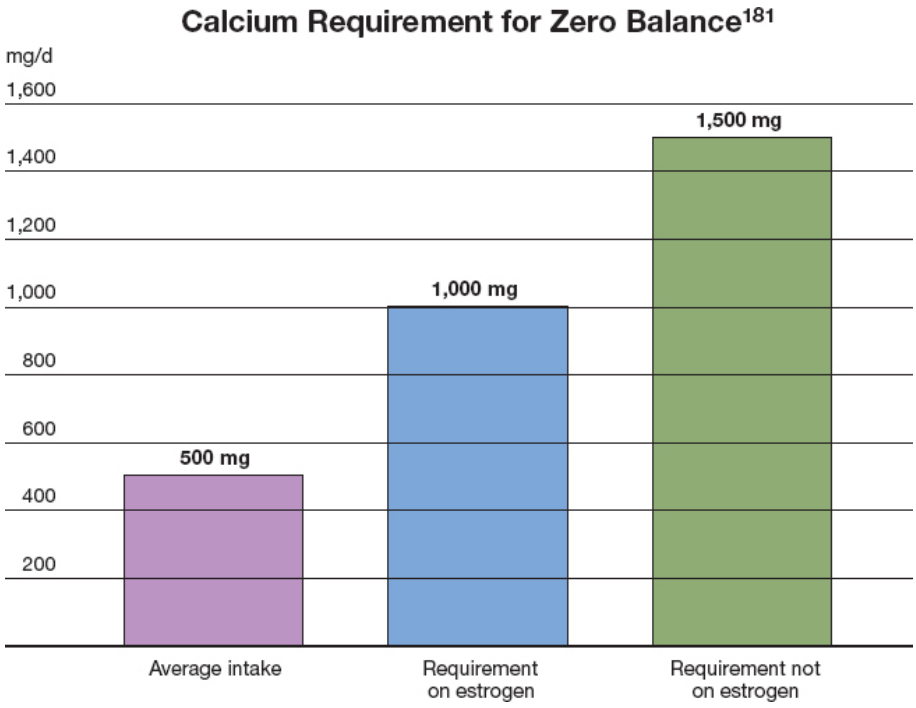
کلسیمِ عنصری در روز (از طریق رژیم غذایی و مکمل‌ها) نیاز دارند.۱۸۵،۱۸۴،۱۸۲

از آنجا که یک زن متوسط بدون محدودیت‌های غذایی، حدود ۵۰۰ تا ۷۰۰ میلی‌گرم کلسیم از رژیم غذایی خود دریافت می‌کند، حداقل مکمل روزانه برای زنان تحت درمان با استروژن معادل ۵۰۰ میلی‌گرمِ اضافی خواهد بود.

نکات کلیدی: مکمل‌یاری کلسیم

مصرف مکمل کلسیم با دوز بالا می‌تواند هیپرپاراتیروئیدی بدون علامت را آشکار سازد و سبب افزایش غیرطبیعی سطح کلسیم خون و افزایش خطر ابتلا به سنگ‌های کلیوی شود.۱۸۷،۱۸۶ ارزیابی میزان دریافت مواد غذایی و محدودیت‌های رژیمی باید در ویزیت‌های بالینی معمول انجام گیرد و توصیه‌ها درباره دوز مکمل باید بر اساس دریافت رژیمی هر فرد اختصاصی‌سازی شود. زنانی که روزانه بیش از ۵۰۰ میلی‌گرم مکمل کلسیم دریافت می‌کنند، باید در دو سال نخست، سطح کلسیم و فسفر خون خود را به صورت سالانه اندازه‌گیری کنند. در صورت نرمال بودن، نیازی به پایش‌های بعدی نیست.

حتی با وجود دوزهای درمانی رایج کلسیم، نزدیک به ۴۰٪ از زنان یائسه جذب ناکارآمدی دارند.۱۸۸ استروژن جذب کلسیم را بهبود می‌بخشد و استفاده از دوزهای اثربخشِ کلسیمِ مکمل را بدون عوارض جانبیِ مرتبط با دوزهای بالاتر (مانند یبوست و نفخ) که پایبندی بیمار به درمان را کاهش می‌دهند، امکان‌پذیر می‌سازد. **باید تأکید کنیم که اگرچه مکمل‌یاری کلسیم اهمیت دارد، اما نمی‌تواند همان میزان محافظت در برابر پوکی استخوان را که با هورمون‌درمانی، رالوکسیفن یا داروهای مورد بحث در ادامه این بخش حاصل می‌شود، فراهم کند.** ۱۹۰،۱۸۹ با این حال، تأثیر سودمند استروژن بر استخوان در غیاب مکمل کلسیم کاهش می‌یابد.۱۹۱ آسیب‌های اسکلتی ناشی از دریافت کم کلسیم در جمعیت سالخورده، در صورت وجود هم‌زمانِ دریافت ناکافی پروتئین در رژیم غذایی، تشدید می‌شود.۱۹۲



شکل ۲۳٫۱۱

بهبود دریافت کلسیم در نوجوانان منجر به افزایش چشمگیر تراکم استخوان و توده اسکلتی می‌شود و محافظت در برابر پوکی استخوان را در مراحل بعدی زندگی فراهم می‌کند.۱۹۳،۱۹۴ مکمل‌یاری کلسیم در دوران نوجوانی بسیار مهم‌تر از دوران باروری است که در آن تشکیل استخوان به حداقل می‌رسد. در سنین زیر ۲۵ سال و طی سال‌های انباشت استخوانی، دریافت روزانه کلسیمِ توصیه‌شده ۱۳۰۰ میلی‌گرم است.۱۹۵ این مقدار (۱۳۰۰ میلی‌گرم در روز) در دوران بارداری و شیردهی نیز توصیه می‌شود. بیشتر کلسیم از محصولات لبنی تأمین می‌شود؛ تکیه بر سایر مواد غذایی چندان آسان نیست، زیرا برای تأمین همان مقدار کلسیم موجود در وعده‌های روزانه معمولی لبنیات، نیاز به مصرف حجم زیادی از سایر غذاها وجود دارد (**جدول ۲۳٫۵**). غذاهای حاوی مقادیر زیاد اگزالات و فیتات، مانند اسفناج، ریواس، لوبیا، نخود فرنگی، سبوس گندم و برگ چغندر، جذب کلسیم را کاهش می‌دهند.

ده‌ها نوع مکمل کلسیم در بازار وجود دارد که حاوی کلسیم کربنات، کلسیم لاکتات، کلسیم فسفات یا کلسیم گلوکونات هستند. قرص‌های کلسیم کربنات ارزان‌ترین نوع بوده و بیشترین مقدار کلسیم عنصری (۴۰٪) را دارند. قرص‌های کلسیم لاکتات حاوی ۱۳٪

کلسیم، کلسیم سیترات ۲۳٪ و کلسیم گلوکونات تنها ۹٪ کلسیم هستند. آنتی‌اسیدهای کلسیم کربنات منابعی عالی و ارزان‌قیمت به‌شمار می‌روند. توجه داشته باشید که آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم مانند Maalox، Mylanta، Gelusil و Riopan می‌توانند جذب گوارشی کلسیم را مهار کنند. باید از پودر استخوان و دولومیت به عنوان منابع کلسیم خودداری کرد، زیرا به سرب آلوده هستند. کلسیم کربنات مشتق‌شده از منابع «طبیعی» (مانند پوسته صدف)، فرمولاسیون‌های تجاری معتبر و حتی محصولات «تصفیه‌شده» نیز ممکن است حاوی سرب باشند.۱۹۶ ارزش دارد که به دنبال محصولات خاصی بگردیم که برچسب تست‌شده و فاقد سرب دارند و روی برچسب آن‌ها عبارت «پالایش‌شده» یا «دارای تأییدیه USP» درج شده است. کلسیم سیترات برای جذب نیازی به اسید معده ندارد و بهترین انتخاب برای بیماران مسن‌تر با کاهش تولید اسید معده است. مکمل‌یاری کلسیم زمانی بیشترین کارایی را دارد که دوزهای منفرد آن از ۵۰۰ میلی‌گرم تجاوز نکند و همراه با غذا مصرف شود. **مصرف بیش از حد مکمل کلسیم (به‌ویژه اگر همراه با غذا نباشد) با افزایش اندک خطر ابتلا به سنگ کلیه همراه است.** ۱۸۶،۱۹۷

جدول ۲۳٫۵ میزان کلسیم موجود در مواد غذایی

ماست (۱ فنجان)	۴۱۵ میلی‌گرم
ماست میوه‌ای (۱ فنجان)	۳۴۵ میلی‌گرم
آبمیوه غنی‌شده با کلسیم (۱ فنجان)	۳۰۰ میلی‌گرم
شیر (۱ فنجان)	۳۰۰ میلی‌گرم به همراه ۱۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D
بستنی (۱ فنجان)	۱۷۵ میلی‌گرم
پنیر کلبه (کاتِج) (۱ فنجان)	۱۴۰ میلی‌گرم
پنیر رومانو (۱ اونس)	۳۰۰ میلی‌گرم
پنیر پارمسان (۱ اونس)	۳۳۵ میلی‌گرم
پنیر چدار (۱ اونس)	۲۰۵ میلی‌گرم

پنیر سوئیسی (۱ اونس)	۲۷۰ میلی‌گرم
پنیر موزارلا (۱ اونس)	۲۰۷ میلی‌گرم
توفو (۱ فنجان)	۱۵۰ میلی‌گرم
کلم بروکلی، پخته (۱ فنجان)	۱۴۰ میلی‌گرم
لوبیا، پخته (۱ فنجان)	۸۰ میلی‌گرم

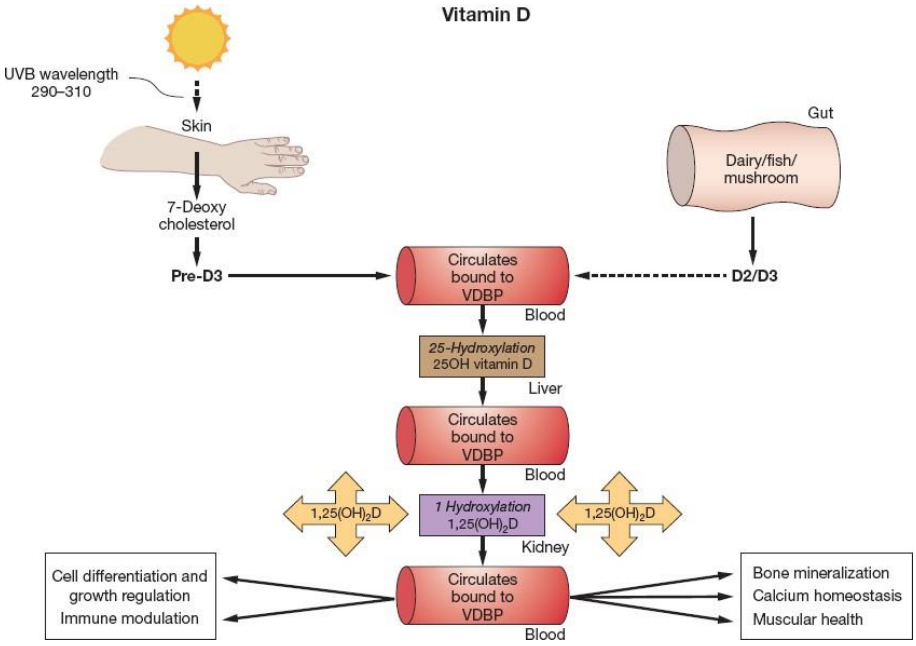
ویتامین D

تغییرات در متابولیسم ویتامین D و کلسیم با افزایش سن همراه بوده و در افزایش شکنندگی اسکلتی ناشی از پیری نقش دارند.۱۹۸،۱۹۹ کاهش وابسته به سن در توانایی بافت‌ها برای تبدیل شکل اصلی ویتامین D در گردش خون (یعنی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D) به شکل فعال ویتامین D (۱،۲۵-دی‌هیدروکسی‌کوله‌کلیسیفرول که بیشتر با نام ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D شناخته می‌شود) وجود دارد، همچنین توانایی روده برای جذب ویتامین D رژیم غذایی کاهش می‌یابد. قرار گرفتن پوست در معرض پرتوهای فرابنفش خورشید، تولید کوله‌کلیسیفرول (ویتامین D3) را تحریک می‌کند. یک نوبت تابش آفتاب که منجر به ایجاد اریتم (سرخی پوست) شود، معادل ۱۰۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D است. قرار گرفتن بیش از حد در معرض نور خورشید نمی‌تواند باعث ایجاد سطوح سمی ویتامین D شود، زیرا هرگونه مقدار اضافی از ویتامین D3 توسط تابش فرابنفش غیرفعال می‌شود.

ویتامین D2 (ارگوکلیسیفرول) در مکمل‌های تجاری جای خود را به ویتامین D3 (کوله‌کلیسیفرول) داده است که اثربخشی بیشتری داشته و توان آن بیش از ۳ برابر ویتامین D2 است.۲۰۰ کوله‌کلیسیفرول و ارگوکلیسیفرول در کبد به ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D تبدیل می‌شوند که متابولیت اصلی در گردشِ ویتامین D است و سطح آن در گردش خون نشان‌دهنده وضعیت کلی ویتامین D است. سطح ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D در گردش خون و تبدیل کلیوی آن به شکل فعال یعنی ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D، توسط کلسیم، فسفر و PTH تنظیم می‌شود و ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D نقش عمده‌ای در تحریک جذب کلسیم و فسفات از مجرای گوارشی ایفا می‌کند (**شکل ۲۳/۱۲**).

اهمیت بهینه‌سازی وضعیت ویتامین D از طریق اصلاح سبک زندگی و استفاده هوشمندانه از مکمل‌ها در جمعیت‌های سالخورده را نباید ناچیز شمرد. برای

زنان یائسه، مقدار مجاز روزانه توصیه‌شده (RDA) برای ویتامین D معادل ۶۰۰ واحد بین‌المللی است. ۱۹۵ با این حال، درک این نکته اهمیت دارد که دوزهای مقدار مجاز روزانه توصیه‌شده (RDA) برای اصلاح کمبود زمینه‌ای ویتامین D ناکافی هستند و شواهد کافی برای تأیید ایمنی دریافت روزانه ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد ویتامین D علاوه بر مکمل کلسیم وجود دارد. مطالعات قدیمی‌تری که نتوانستند تأثیر سودمند مکمل ویتامین D را به اثبات برسانند، به دلیل استفاده از دوزهای بسیار پایین و انجام مطالعه در بستر دریافت ناکافی کلسیم با محدودیت مواجه بودند.۲۰۱ یک آنالیز تلفیقی روی ۶۸۵۰۰ بیمار در هفت کارآزمایی بزرگ شکستگیِ مرتبط با ویتامین D به این نتیجه رسید که ویتامین D در دوزهای مناسب همراه با مکمل کلسیم، شکستگی‌ها را در تمامی نواحی در مردان و زنان کاهش می‌دهد.۲۰۲



شکل ۲۳٫۱۲

از آنجا که مقدار کافی و فعال ویتامین D به تولید پوستی ناشی از قرار گرفتن در معرض آفتاب بستگی دارد، زنان در ماه‌های زمستان به راحتی می‌توانند دچار کمبود نسبی ویتامین D شده و توده استخوانی خود را از دست بدهند.۲۰۳ در مناطق بسیار شمالی و جنوبی، نور خورشید در زمستان برای تحریک فعال‌سازی پوستی ناکافی است. اما حتی در مناطقی از جهان که تابش آفتاب کافی وجود دارد، دریافت ناکافی رژیمی و سبک

زندگی درون‌خانه‌ای سبب شده تعداد زیادی از زنان دارای سطوح به طور غیرطبیعی پایینی از ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D در گردش خون باشند.۲۰۴ بررسی ملی سلامت و تغذیه (NHANES) افزایش شیوع نارسایی ویتامین D را در ایالات متحده طی دو دهه گذشته مستند کرده است.۲۰۵ **در صورت تردید درباره لزوم مصرف مکمل ویتامین D، می‌توان سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D را اندازه‌گیری کرد؛ اگرچه انستیتو پزشکی (IOM) در ایالات متحده آستانه تعریف کمبود ویتامین D را به کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر کاهش داده است، انجمن غدد درون‌ریز ایالات متحده معتقد است که سطح زیر ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر غیرطبیعی است.** ۱۱۳،۲۰۶

فایده مکمل‌یاری ویتامین D در زنان یائسه مسن‌تر کاملاً روشن است و نبود عوارض جانبی ما را ترغیب می‌کند که مکمل ویتامین D را به عنوان بخشی از برنامه کلی پیشگیری از پوکی استخوان در زنان یائسه جوان‌تر نیز توصیه کنیم. اما به یاد داشته باشید که پاسخ استخوانی مؤثر به ویتامین D نیازمند دریافت کافی کلسیم است.

یک هشدار درباره ویتامین‌ها: بر اساس گزارش‌ها، دریافت بیش از حد ویتامین A، به‌ویژه رتینول، با افزایش میزان شکستگی لگن در زنانِ استفاده‌نکننده از هورمون‌درمانی در «مطالعه سلامت پرستاران» همراه بوده است؛ بنابراین بهتر است برای تأمین ویتامین D، از مصرف روزانه بیش از یک قرص مولتی‌ویتامین خودداری شود.۲۰۷ این فرض مطرح شده است که دریافت بیش از حد رتینول ممکن است توجیه‌کننده نرخ بالاتر شکستگی در اسکاندیناوی باشد.۲۰۸

پژوهش «ابتکار سلامت زنان» (WHI) یک کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده درباره مکمل‌یاری کلسیم و ویتامین D انجام داد.۲۰۹ این ۳۶,۲۸۲ زن یائسه، بخشی از کارآزمایی‌های بالینی WHI مربوط به هورمون‌درمانی پس از یائسگی یا اصلاح رژیم غذایی بودند. میانگین مدت پیگیری ۷ سال بود. ۳۷٪ از زنان در سنین ۵۰ تا ۵۹ سال، ۴۵٫۵٪ در سنین ۶۰ تا ۶۹ سال، و ۱۷٫۵٪ در سنین ۷۰ تا ۷۹ سال بودند. گروه تحت درمان روزانه با ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۴۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D مکمل‌یاری شدند. تحلیل کلی نشان‌دهنده عدم کاهش معنی‌دار شکستگی‌ها با درمان کلسیم/ویتامین D بود. خطر ابتلا به سنگ کلیه در زنان تحت درمان با کلسیم/ویتامین D، حدود ۱۷٪ بیشتر بود. با این حال، نگاهی دقیق‌تر برخی اخبار خوب را آشکار می‌سازد:

- تعدیل نتایج بر اساس پایبندی به درمان (با تحلیل صرفاً آن دسته از زنانی که مصرف داروی خود را ادامه دادند) کاهش ۲۹ درصدیِ آماری معنی‌داری را در خطر شکستگی لگن نشان داد. در پایان کارآزمایی، تنها ۵۹٪ از زنان گروه درمان، دوز تعیین‌شده را مصرف می‌کردند.
- زنان ۶۰ ساله و بالاتر کاهش معنی‌دار ۲۱ درصدی را در شکستگی لگن نشان دادند.
- کاهش شکستگی لگن در زنانی که مکمل کلسیم/ویتامین D را با هورمون‌درمانی پس از یائسگی ترکیب کرده بودند، بیشترین میزان (۴۲٪) بود.

جمعیتی که در معرض بیشترین خطر شکستگی بودند (مسن‌ترین زنان در مطالعه WHI) در واقع از این درمان سود بردند و این مطالعه یافته‌ای را که پیش‌تر مشخص بود تایید کرد: اینکه ترکیب هورمون‌درمانی با مکمل کلسیم/ویتامین D بهترین نتایج را به همراه دارد. به یاد داشته باشید که زنان حاضر در این مطالعه در معرض خطر بالای شکستگی نبودند. در واقع، تراکم استخوان کل بدن و ستون فقرات در گروه دارونما افزایش یافت. توضیح این پدیده دشوار است؛ زیرا یک زن یائسه معمولیِ تحت درمان قرار نگرفته، تراکم استخوان ستون فقرات خود را از دست می‌دهد. در این مطالعه، تنها تراکم استخوان لگن کاهش نشان داد و بنابراین، تعجب‌آور نیست که مزایای معنی‌دار تنها در شکستگی‌های لگن تایید شد. این واقعیت که اکثر این زنان دارای اضافه‌وزن بودند، احتمالاً به محافظت در برابر از دست رفتن توده استخوانی در ستون فقرات کمک کرده است. در جمعیتی از زنان که تراکم استخوان را هم در لگن و هم در ستون فقرات از دست می‌دهند، و در زنان دارای سایر عوامل خطر شکستگی، مکمل‌یاری کلسیم/ویتامین D باید نتایجی حتی بهتر از نتایج گزارش‌شده توسط WHI، از جمله کاهش شکستگی‌های ستون فقرات و بازو به همراه داشته باشد. بیماری فرسایشی مفصل (آرتروز) و استئوفیت‌های ناشی از آن می‌توانند در تصویربرداری‌های رادیولوژیک از جمله DXA اطمینان‌خاطر کاذبی از بهبود تراکم استخوان ایجاد کنند و این امر ممکن است در بهبود تراکم استخوان ستون فقرات مشاهده‌شده در گروه دارونمای WHI نقش داشته باشد.

در مورد سنگ کلیه چطور؟ زنان در کارآزمایی WHI مجاز بودند برنامه‌های مکمل‌یاری شخصی خود را ادامه دهند. از این رو، بسیاری از آن‌ها کلسیم و مولتی‌ویتامین (که حاوی ۴۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D است) مصرف می‌کردند.

میانگین دریافت روزانه کلسیم در جمعیت مورد مطالعه ۱۱۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم بود که دو برابر بیشتر از زنان متوسط آمریکایی است. WHI داده‌ای برای پاسخ به این پرسش بسیار مهم ارائه نمی‌دهد: آیا افزایش اندک سنگ کلیه در زنانی مشاهده شد که مقادیر بیش از حدی کلسیم و ویتامین D مصرف می‌کردند؟

WHI یافته‌های متعددی را از کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده کلسیم/ویتامین D منتشر کرده است. نتایج به دست آمده همگی منفی هستند که به شرح زیر خلاصه می‌شوند:

- بروز سرطان سینه تهاجمی در گروه‌های درمان و دارونما مشابه بود. خطر ابتلا به سرطان سینه با سطوح پایه ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D ارتباطی نداشت.۲۱۰
- مکمل‌یاری کلسیم و ویتامین D در برابر کاهش عملکرد یا توانایی جسمانی نقش محافظتی نداشت.۲۱۱
- بروز دیابت تازه تشخیص داده شده در گروه‌های درمان و دارونما یکسان بود.۲۱۲
- موارد سکته قلبی و مغزی در گروه‌های درمان و دارونما مشابه بود.۲۱۳
- مکمل‌یاری کلسیم و ویتامین D تأثیری بر فشار خون یا خطر ابتلا به فشار خون بالا نداشت.۲۱۴

همچنین WHI تأثیر مکمل‌یاری کلسیم و ویتامین D بر میزان مرگ‌ومیر کلی را در کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده خود گزارش کرد.۲۱۵ پس از میانگین پیگیری ۷ ساله، هیچ تأثیری بر مرگ‌ومیر کلی مشاهده نشد (۷۴۴ مورد مرگ در زنان تحت درمان و ۸۰۷ مورد مرگ در گروه دارونما). کاهش غیرمعنی‌داری (حدود ۱۰٪) در خطرات مرگ‌ومیر ناشی از سکته مغزی و سرطان وجود داشت. با مقایسه زنان بالای ۷۰ سال با زنان زیر ۷۰ سال، خطر مرگ‌ومیر در گروه جوان‌تر کمتر بود، اما این تفاوت به معنی‌داری آماری نرسید. هنگامی که تحلیل به شرکت‌کنندگانی محدود شد که به درمان پایبند بودند، نتایج مربوط به مرگ‌ومیر کلی و زنان جوان‌تر اساساً بدون تغییر باقی ماند. با این حال، یک مطالعه مورد-شاهدیِ هم‌لانه‌شده (nested case-control) نتایج را بر اساس سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D در بدو ورود ارزیابی کرد؛ نتایج نشان داد زنانی که کمترین سطوح را داشتند، با خطر مرگ بالاتری روبرو بودند. محققان WHI نتیجه گرفتند که یافته‌های آن‌ها به شکلی ضعیف از این فرضیه که مکمل‌یاری کلسیم و ویتامین D

مرگ‌ومیر ناشی از سرطان و بیماری‌های قلبی-عروقی را تا حدی کاهش می‌دهد، حمایت می‌کند. به طور کلی، نتایج نشان‌دهنده هیچ فایده عمده‌ای از مکمل کلسیم و ویتامین D بر خطر مرگ ناشی از سرطان یا بیماری‌های قلبی-عروقی نبود.

کارآزمایی‌های کوچک‌تر و مطالعات مشاهده‌ای روی مکمل‌یاری ویتامین D، کاهش در مرگ‌ومیر کلی، کاهش در سطح فشار خون و کلسترول، و کاهش خطر سکته مغزی و بیماری عروق کرونر قلب (CHD) را نشان داده‌اند. نارسایی ویتامین D با طیف گسترده‌ای از مشکلات، از جمله افزایش بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید، عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی، دیابت شیرین، ام‌اس (مولتیپل اسکلروزیس)، سرطان و بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط دانسته شده است. گزارش شده است که سطوح پایین سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D با مرگ‌ومیر کلی بالاتر، شیوع بیشتر سرطان سینه، بیماری شریان‌های محیطی و مرگ‌ومیر قلبی-عروقی بالاتر همراه است.۲۱۶-۲۲۰ این فرضیه مطرح است که بسیاری از بافت‌ها به طور موضعی شکل فعال ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D را تولید می‌کنند که پیش از غیرفعال شدن درون سلول‌ها، اثرات مفیدی بر تنظیم و تمایز سلولی بر جای می‌گذارد، بدون اینکه وارد گردش خون شده و در متابولیسم کلسیم اختلال ایجاد کند.۱۹۹

چه چیزی می‌تواند توجیه‌کننده عدم همخوانی قوی میان نتایج WHI و سایر منابع علمی باشد؟ پاسخ را می‌توان در ویژگی‌های زنان شرکت‌کننده در WHI و دوزهای کلسیم و ویتامین D مورد استفاده برای مکمل‌یاری جستجو کرد. زنان در مطالعه WHI در معرض خطر بالای شکستگی نبودند و اکثر آن‌ها اضافه‌وزن داشتند. تنها یک‌سوم از شرکت‌کنندگان در بدو ورود به مطالعه دریافت کلسیم پایینی داشتند و ۲۹٪ از قبل مکمل کلسیم مصرف می‌کردند. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، میانگین دریافت روزانه کلسیم در جمعیت مورد مطالعه ۱۱۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم بود که دو برابر بیشتر از زنان متوسط آمریکایی است.۲۰۹ سطوح پایین سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D تنها در ۲۵٪ از زنانی که این فاکتور در آن‌ها اندازه‌گیری شده بود، یافت شد.

تبلیغات منفی پیرامون انتشارات WHI، اهمیت خطر شکستگی را در زنان کم‌رنگ کرده است. در بخش مشاهده‌ای WHI، خطر شکستگی با خطرات حوادث قلبی-عروقی و سرطان سینه در یک گروه همگروه آینده‌نگر متشکل از ۸۳,۷۲۴ زن ۷۰ تا ۷۹ ساله مقایسه شد.۲۲۱ **رویدادهای ثبت‌شده نشان داد که شمار زنانی که در طول یک سال دچار شکستگی شدند، از مجموع تعداد زنانی که به سرطان سینه تهاجمی یا**

بیماری‌های قلبی-عروقی مبتلا شدند، فراتر رفت (به جز در زنان سیاه‌پوست که در آن‌ها حوادث قلبی-عروقی غالب بود).

و فراموش نکنید که در مطالعه WHI، زنانی که به مصرف مکمل کلسیم/ویتامین D پایبند بودند، با کاهش ۲۹ درصدی در خطر شکستگی لگن روبرو شدند و این کاهش در شکستگی لگن (۴۲٪) در زنانی که مکمل کلسیم/ویتامین D را با هورمون‌درمانی ترکیب کرده بودند، در بیشترین میزان خود بود.۲۰۹

از آنجا که ۶۰٪ از افرادی که در عرض‌های جغرافیایی شمالی زندگی می‌کنند، دارای سطوح پایین سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D هستند، نتایج WHI احتمال اثرات سودمند مکمل‌یاری کافی را در بخش بزرگی از جمعیت ما رد نمی‌کند.۲۲۲ مطالعه مورد-شاهدیِ هم‌لانه‌شده در WHI مستند کرد که با کاهش سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D در زنان، خطر شکستگی لگن به طور مستمر افزایش می‌یابد.۲۲۳

ویتامین D برای جذب کافی کلسیم و حداکثر محافظت از استخوان‌ها ضروری است، اما به یاد داشته باشید که ویتامین D مکمل نیازمند دریافت کافی کلسیم است. ۲۰۱،۲۰۲ با سقوط سطوح ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D به زیر ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، جذب کلسیم کاهش و PTH افزایش می‌یابد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مصرف ویتامین D همراه با مکمل کلسیم در مردان و زنان مسن‌تر، نرخ شکستگی‌ها را کاهش می‌دهد.۱۸۹،۲۲۴،۲۲۵ سطوح نرمال ویتامین D برای عملکرد عضلات اهمیت دارد؛ مکمل‌یاری ویتامین D به تنهایی و در ترکیب با کلسیم، خطر زمین خوردن را کاهش داده و عملکرد اندام‌های تحتانی را در مردان و زنان مسن‌تر بهبود می‌بخشد.۲۲۶،۲۲۷ **ما معتقدیم که مکمل‌یاری ویتامین D و کلسیم راهکارهایی ساده و در عین حال حیاتی هستند که از طریق مکانیسم‌هایی شامل اثرات مثبت بر تراکم معدنی استخوان (BMD)، کیفیت استخوان و احتمالاً عملکرد عضلانی، خطر شکستگی‌های ناشی از شکنندگی را کاهش می‌دهند. راهکارهای مکمل‌یاری باید از منابع غذایی و نیز مکمل‌ها بهره بگیرند و رژیم‌های دوزبندی باید بر اساس نیازهای جمعیت در معرض خطر اختصاصی‌سازی شوند.**

بالینگران باید در شناسایی جمعیت‌های در معرض خطر کمبود ویتامین D هوشیار باشند و در تأیید تشخیص ذهنی خود از طریق پایش سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D جدی‌تر عمل کنند. در حالی که سطح کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر نشان‌دهنده قطعی کمبود ویتامین D است، هر مقدار کمتر از ۳۰ نانوگرم بر

میلی‌لیتر نیز پایین‌تر از حد نرمال بوده و...

نکات کلیدی: ویتامین D

...باید در چارچوب تصویر کلی بیمار تفسیر شود. ما بر این باوریم که این اندازه‌گیری باید بخشی از ارزیابی پزشکی سالانه هر فرد مسن باشد.

انتخاب دوز و رژیم مکمل ویتامین D باید بر اساس شدت کمبود تعیین شود و پایش‌های دوره‌ای برای اطمینان از اثربخشی رژیم انتخابی و پیشگیری از خطر اندک اما واقعیِ مصرف بیش از حد (اوردوز) توصیه می‌شود. پس از تغییر دوز، حدود ۳ ماه پس از شروع مکمل‌یاری طول می‌کشد تا سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D به یک وضعیت پایدار جدید برسد.

بیمارانی که علیرغم درمان کافی برای کاهش توده استخوانی، همچنان توده استخوانی از دست می‌دهند، باید تحت اندازه‌گیری کلسیم و ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D سرم قرار گیرند؛ زیرا کلسیم و ویتامین D ناکافی می‌تواند دلیلی با قابلیت اصلاح آسان برای پاسخِ غیراپتیمال به رژیم‌های درمانی مؤثر باشد.

با توجه به این حقایق، چگونه می‌توانیم تعیین کنیم که چه مقدار ویتامین D به یک بیمار اختصاصی بدهیم؟ گروهی از متخصصان استخوان با در نظر گرفتن میزان مکمل ویتامین D مورد نیاز برای تغییر سطوح خونی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D و PTH، و مرتبط ساختن این اطلاعات با سطوح ویتامین D مورد نیاز برای پیشگیری از کاهش توده استخوانی، به یک اجماع دست یافتند.۲۲۸ انستیتو پزشکی ایالات متحده (IOM) مصرف ۶۰۰ واحد بین‌المللی را به عنوان مقدار مجاز روزانه ویتامین D برای زنان یائسه تا سن ۷۰ سالگی توصیه می‌کند که این مقدار مجاز برای زنان ۷۱ ساله و بالاتر به ۸۰۰ واحد بین‌المللی در روز افزایش می‌یابد. با این حال، در زنان دارای شواهد مستند از کمبود ویتامین D (سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر)، می‌توان به طور ایمن از دوزهایی به بالایی ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز استفاده کرد تا به سطوح لازم برای حفظ سطح سرمی بهینه ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D به میزان بیش از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر دست یافت. دوره‌های کوتاه (۳ ماهه) از رژیم‌های با دوز بالاتر اغلب برای بازگرداندن سطوح پایین ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D به وضعیت طبیعی به کار می‌روند؛ مانند تجویز ۵۰۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D2 (موجود به عنوان فرمولاسیون نسخه‌ای در ایالات متحده) یک یا دو بار در هفته به مدت ۳ تا ۶ ماه، که در ادامه با تغییر رژیم به دوزهای روزانه پایین‌ترِ

۶۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی همراه می‌شود. دوزهای سمی ویتامین D (کافی برای ایجاد هیپرکلسمی) بسیار بالاتر از این توصیه‌ها هستند.

بیس‌فسفونات‌ها

بیس‌فسفونات‌ها با افزایش آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی) استئوکلاست‌ها و مهار بازجذب استخوان، در پیشگیری از کاهش توده استخوانی مؤثر هستند. بیس‌فسفونات‌ها دارای یک هسته مشترک فسفات-کربن-فسفات هستند و به شدت به کلسیمِ معدنیِ استخوان متصل می‌شوند و تا سال‌ها در آنجا باقی می‌مانند که این امر استخوان را در برابر عملکرد استئوکلاستی کمتر آسیب‌پذیر می‌سازد. نسل نخست بیس‌فسفونات‌ها (اتیدرونات) همچنین معدنی‌شدن استخوان را مهار می‌کرد و به همین دلیل درمان متناوب ضرورت داشت. نسل‌های جدیدتر بیس‌فسفونات‌ها اجازه می‌دهند تشکیل استخوان هم‌زمان با مهار بازجذب استخوان رخ دهد و استفاده از درمان مداوم را به جای درمان متناوب امکان‌پذیر می‌سازند.

غربالگری تشخیصی با آزمایش‌های آزمایشگاهیِ ذکرشده پیش از تجویز داروهای اختصاصی استخوان اهمیت دارد تا از درمان نامناسب در حضور علل ثانویه پوکی استخوان، به‌ویژه بیماری‌های کلیوی، جلوگیری شود.

بیس‌فسفونات‌های خوراکی جهت دستیابی به جذب کافی، باید با معده خالی و تنها با یک لیوان کامل آب (نه هیچ مایع دیگری)، حداقل ۳۰ دقیقه پیش از مصرف هرگونه غذا یا مایع دیگر میل شوند. عدم رعایت وضعیت ایستاده یا نشسته به مدت حداقل ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از بلعیدن بیس‌فسفونات‌ها و تا زمان مصرف نخستین وعده غذایی روز، می‌تواند منجر به آسیب‌های مری از جمله التهاب مری (ازوفاژیت)، زخم‌های مری و فرسایش‌های مری همراه با خونریزی شود.۲۲۹ مشکلات دستگاه گوارش فوقانی در کارآزمایی‌های بالینی (با شرکت‌کنندگانی که به دقت آموزش دیده و پایش شده بودند) در مقایسه درمان با آلندرونات و دارونما مشابه است، که نشان می‌دهد مصرف نادرست، عامل اصلی بروز این مشکلات است.۲۳۰،۲۳۱

ریدرونات (اکتونل)، ۵ میلی‌گرم روزانه، برای پیشگیری از کاهش توده استخوانی به اندازه آلندرونات (فوزاماکس) اثربخش است، محافظت مشابهی در برابر شکستگی‌ها ایجاد می‌کند و ممکن است تحمل‌پذیری بهتری داشته باشد.۲۳۲-۲۳۶ سایر بیس‌فسفونات‌های با اثربخشی یکسان شامل ایباندرونات (بونیوا) و زولدرونیک اسید (رِکلاست، آکلاستا) هستند. شایان ذکر است که زولدرونیک اسید با تجویز تک‌دوز ۵

میلی‌گرمی به صورت وریدی، حداقل تا ۲ سال از کاهش توده استخوانی محافظت می‌کند.۲۳۷،۲۳۸

مکانیسم واکنش‌های گوارشی، اختلال در فرآیند بهبودی طبیعی مری است که آسیب‌های جزئی ناشی از غذا خوردن را ترمیم می‌کند. با کاهش دفعات مواجهه، این روند بهبودی بدون مانع پیش می‌رود. تجویز دوره‌ای با اثربخشی استخوانی یکسان به دلیل تمایل شدید بیس‌فسفونات‌ها به استخوان امکان‌پذیر است. بنابراین، تجویز هفتگی آلندرونات و ریدرونات، هرکدام با دوز ۳۵ میلی‌گرم برای پیشگیری و ۷۰ میلی‌گرم برای درمان، عوارض جانبی را کاهش داده و افزایش مشابهی را در تراکم استخوان در مقایسه با رژیم روزانه ایجاد می‌کند.۲۳۹-۲۴۳

در زنان مبتلا به پوکی استخوان، تجویز آلندرونات (۱۰ میلی‌گرم روزانه) خطر تمامی شکستگی‌های بعدی را تا ۳۰٪ و شکستگی‌های مهره‌ای را تا ۵۰٪ در طول ۳ تا ۴ سال درمان کاهش داد.۲۴۴-۲۴۶ در زنان یائسه سالم، آلندرونات تراکم استخوان را هم در ستون فقرات و هم در لگن افزایش داد و دوز ۵ میلی‌گرمی (دوز ترجیحی برای درمان پیشگیرانه) اثربخش‌تر از دوز ۲٫۵ میلی‌گرمی بود.۲۴۷،۲۴۸ در داده‌های حاصل از پیگیری ۴۴۳۲ زن به طور میانگین به مدت ۴٫۲ سال، کاهش خطر شکستگی از نظر آماری معنی‌دار تنها در زنانی با امتیاز T-score اولیه ۲٫۵- یا کمتر نشان داده شد که شامل کاهش ۳۶ درصدی در تمامی شکستگی‌ها و کاهش ۵۰ درصدی در شکستگی‌های مهره‌ای بود.۲۴۹

درمان با بیس‌فسفونات‌ها آشکارا برای زنانی که از قبل تراکم استخوانی پایینی دارند یا دچار شکستگی‌های مهره‌ای قبلی شده‌اند، سودمند است. ریدرونات با تأثیری مشابه با آلندرونات، شکستگی‌های مهره‌ای و لگن را در زنان مبتلا به پوکی استخوان کاهش می‌دهد.۲۳۴،۲۵۰ پس از ۵ سال درمان با ریدرونات، خطر شکستگی مهره‌ای جدید تا ۵۹٪ کاهش یافت که نشان‌دهنده بهبود نسبت به کاهش ۴۹ درصدی گزارش‌شده پس از ۳ سال بود.۲۵۱ ایباندرونات شکستگی‌های مهره‌ای را حدود ۶۰٪ طی ۳ سال کاهش داد؛ زولدرونیک اسید شکستگی‌های مهره‌ای را تا ۷۰٪ و شکستگی‌های لگن را تا ۴۱٪ طی ۳ سال کاهش داد.۲۵۲،۲۵۳ با این حال، یک تحلیل همگروه گذشته‌نگر روی بیش از ۱۹۶,۰۰۰ زن، خطر بالاتری از شکستگی‌های غیرمعمول ران (فمور) را در بیماران مصرف‌کننده بیس‌فسفونات‌ها، به‌ویژه در طول چندین سال مصرف، نشان داد.

مطالعه «همگروه مداخله‌ای اوایل یائسگی» (EPIC) به این نتیجه رسید که در یک

دوره ۴ ساله، آلندرونات و هورمون‌درمانی در ایالات متحده نتایج مشابهی در تراکم استخوان ایجاد می‌کنند. افزایش بیشتر مشاهده‌شده در اروپا با هورمون‌درمانی احتمالاً بازتاب‌دهنده استفاده از پروژستین‌های ۱۹-نورتستوسترون است که به داشتن اثر افزایشی بر تراکم استخوان در صورت ترکیب با استروژن معروف هستند. ترکیب بیس‌فسفونات و هورمون‌درمانی منجر به افزایش بیشتر تراکم استخوان می‌شود. هنگامی که زنانی که پیش‌تر تحت هورمون‌درمانی بودند، آلندرونات (۱۰ میلی‌گرم) را نیز به مدت ۱ سال دریافت کردند، میزان افزایش تراکم استخوان از ۰٫۹٪ در گردن فمور تا ۲٫۶٪ در ستون فقرات متغیر بود.۲۵۴ در زنان مبتلا به استئوپنی، درمان ترکیبی با آلندرونات ۱۰ میلی‌گرم و استروژن‌های کونژوگه ۰٫۶۲۵ میلی‌گرم، به افزایش تراکم استخوانی ۱٪ تا ۲٪ بیشتر طی یک دوره درمان ۲ ساله انجامید؛ نتایج مشابهی در یک کارآزمایی ۱ ساله با ریدرونات گزارش شد.۲۵۵،۲۵۶ **هیچ داده‌ای در این باره در دست نیست که آیا افزودن یک بیس‌فسفونات به رژیم استروژن، اثربخشی ضد شکستگی هر یک از این داروها را به تنهایی بهبود می‌بخشد یا خیر. افزون بر این، این نگرانی وجود دارد که سرکوب بیش از حد بازجذب استخوان در نهایت بتواند به استخوان‌هایی شکننده‌تر منجر شود.**

میزان پایبندی به مصرف آلندرونات در کارآزمایی‌های بالینی بیش از حد واقعی تخمین زده شده است. کاملاً پذیرفته شده است که شرکت‌کنندگان در کارآزمایی‌های بالینی انگیزه بالاتری دارند، بهتر پشتیبانی می‌شوند و عملکرد بهتری نشان می‌دهند. در برنامه مراقبت‌های پزشکی «کایزر پرمننته» در کالیفرنیا، حدود یک‌سوم از بیماران شکایت‌های مرتبط با اسید معده داشتند و یک نفر از هر هشت نفر به درمان نیاز پیدا کرد.۲۵۷ حدود ۵۰٪ از بیماران در برنامه کایزر دستورالعمل‌ها را رعایت نکردند و حدود ۵۰٪ درمان را تا سال اول قطع کردند.۲۵۷،۲۵۸ تحلیل پایگاه‌های داده‌های نسخه‌های دارویی عمومی در ایالات متحده نشان داد که تنها ۴۳٪ اولین نسخه خود را تمدید کردند و پس از ۲ سال، تنها ۲۰٪ به درمان پایبند ماندند.۲۵۹ اندازه‌گیری تراکم استخوان برای ارزیابی پایبندی و ایجاد انگیزه برای ادامه درمان توصیه می‌شود؛ همچنین پایبندی را می‌توان با اندازه‌گیری نشانگرهای (مارکرهای) استخوانی پیش از آغاز درمان و تکرار این ارزیابی ۱ تا ۳ ماه بعد سنجید؛ در صورتی که بیماران به راهبرد تجویزشده پایبند باشند و مشکلات جدی سوءجذب وجود نداشته باشد، کاهش ۳۰ درصدی در مارکرهای استخوانی انتظار می‌رود. برنامه‌هایی با پشتیبانی مناسب از بیمار، پایبندی طولانی‌مدت

به هورمون‌درمانی را گزارش کرده‌اند: ۶۵٪ در ۷٫۵ سال در یک جمعیت استرالیایی و ۶۱٪ در ۷ سال در بریتانیا.۲۶۱،۲۶۰

به دلیل مزایای آشکار مرتبط با درمان با آلندرونات، کارآزمایی‌های بالینی پس از ۴ سال متوقف شدند، اگرچه پیگیری‌ها نشان‌دهنده تداوم دستاوردهای تراکم معدنی استخوان (BMD) تا ۱۰ سال مصرف بوده است.۲۶۲ شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه بیس‌فسفوناتِ موجود در استخوان در زمان بازسازی استخوان حاوی بیس‌فسفونات، می‌تواند دوباره وارد چرخه شود.۲۶۳ از این رو، شاید درمان طولانی‌مدت با این گروه از داروها غیرضروری باشد. در مقایسه از دست رفتن توده استخوانی پس از قطع درمان، از دست رفتن شتابان توده استخوانی پس از استروژن و رالوکسیفن رخ می‌دهد، اما اثر باقیمانده بر تراکم استخوان تا ۷ سال پس از قطع آلندرونات حفظ می‌شود۲۶۴،۱۷۰-۲۶۶ (**جدول ۲۳٫۶**).

جدول ۲۳٫۶ بیس‌فسفونات‌ها — دوزهای توصیه‌شده

	برای پیشگیری	**برای درمان**
آلندروانات	۵ میلی‌گرم روزانه؛ ۳۵ میلی‌گرم هفتگی	۱۰ میلی‌گرم روزانه؛ ۷۰ میلی‌گرم هفتگی
ریزدرونات	۵ میلی‌گرم روزانه	۵ میلی‌گرم روزانه
	برای پیشگیری	**برای درمان**
	۳۵ میلی‌گرم هفتگی	۳۵ میلی‌گرم هفتگی
	۷۵ میلی‌گرم روزانه برای ۲ روز در هر ماه	۷۵ میلی‌گرم روزانه برای ۲ روز در هر ماه
	۱۵۰ میلی‌گرم ماهانه	۱۵۰ میلی‌گرم ماهانه
ایباندرونات	۲٫۵ میلی‌گرم روزانه	۲٫۵ میلی‌گرم روزانه
		۱۵۰ میلی‌گرم ماهانه
		۳ میلی‌گرم وریدی (IV) هر ۳ ماه
زولدرونیک	۵ میلی‌گرم وریدی (IV) هر ۲	۵ میلی‌گرم وریدی (IV) سالانه

اسید سال

IV: وریدی.

درمان با بیس‌فسفونات‌ها تا چه زمانی باید ادامه یابد؟

در مطالعه تکمیلی کارآزمایی مداخله شکستگی (FIT) برای آلندروانات، شرکت‌کنندگان پس از ۵ سال درمان، به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: یک گروه برای ۵ سال دیگر تحت درمان قرار گرفت و گروه دیگر دارونما دریافت کرد. گروهی که درمان با آلندروانات (۵ یا ۱۰ میلی‌گرم در روز) را قطع کردند، در طول این ۵ سال کاهش جزئی در میزان تراکم معدنی استخوان (BMD) خود نشان دادند. با این حال، سطح تراکم استخوان آن‌ها همچنان بالاتر از مقادیر پیش از درمان در ۱۰ سال قبل باقی ماند. در میزان شکستگی‌های غیرمهره‌ای بین گروه تحت درمان و گروه دارونما تفاوتی مشاهده نشد، اما میزان شکستگی‌های مهره‌ایِ از نظر بالینی مشهود، در گروه دارونما دو برابر بیشتر بود (۵٫۳٪ در برابر ۲٫۴٪). نتیجه‌گیری شد که برای اکثر زنان، در نظر گرفتن یک دوره «استراحت دارویی» پس از ۵ سال درمان با آلندروانات بی‌خطر است و درمان طولانی‌مدت فراتر از ۵ سال باید به زنان در معرض خطر بالا (زنان مبتلا به شکستگی‌های مهره‌ای موجود یا تراکم استخوانی بسیار پایین) محدود شود.

میزان شکستگی لگن در زنانی که درمان با بیس‌فسفونات را قطع کرده بودند با زنانی که به درمان ادامه دادند مقایسه شد. گروه مورد مطالعه شامل ۹,۰۶۳ مصرف‌کننده بود که حداقل به مدت ۲ سال داروی خود را به طور منظم مصرف کرده بودند (پایبندی به درمان داشتند). میزان شکستگی لگن در زنانی که درمان را قطع کردند در مقایسه با کسانی که ادامه دادند، تقریباً دو برابر شد. پس از قطع درمان به مدت یک سال یا بیشتر، خطر شکستگی لگن در زنانی که پایبندی ضعیفی به درمان داشتند، پس از ۹ ماه افزایش یافت. در زنانی که به مدت ۲ یا ۳ سال پایبندی بالایی به درمان داشتند، تا یک سال پس از قطع مصرف، تفاوت معنی‌داری در خطر شکستگی مشاهده نشد. چرا این اثر ماندگار وجود دارد؟

اتصال محکم و منحصربه‌فرد بیس‌فسفونات‌ها به ماتریکس استخوان باعث می‌شود که این کلاس دارویی تا چندین دهه در بدن باقی بماند. اعتقاد بر این است که همین امر توجیه‌کننده عدم کاهش سریع تراکم استخوان پس از قطع درمان با بیس‌فسفونات‌هاست؛ برعکسِ کاهش سریعی که پس از قطع درمان‌هایی مانند استروژن، رالوکسیفن یا دنوزوماب (که در ادامه بحث خواهد شد) رخ می‌دهد. این موضوع همچنین دلیلی است

بر نگرانی‌های مطرح‌شده در مورد درمان‌های طولانی‌مدت؛ چرا که با بازسازی استخوان و آزادسازی بیس‌فسفونات‌های متصل‌شده، این دارو دوباره فعال می‌شود و در نتیجه، بیس‌فسفونات درون‌زاد به مقدار داروی تجویزشده اضافه می‌گردد و مواجهه با دوز دارو را افزایش می‌دهد. خطر احتمالی که از دیرباز شناخته شده این است که مواجهه طولانی‌مدت یا دوزهای بیش از حد بیس‌فسفونات‌ها می‌تواند بازجذب استخوان را بیش از حد سرکوب کند و در نتیجه بازگردش (تراور) استخوان را به شدت کاهش دهد؛ پدیده‌ای که تحت عنوان استخوان «بی‌پویا» (adynamic) شناخته می‌شود و در نهایت مقاومت بیومکانیکی استخوان را تحت تأثیر قرار داده و اجازه می‌دهد ترک‌های میکروسکوپی (میکروکرک‌ها) انباشته شوند. نوع منحصربه‌فردی از شکستگی استخوان ران (فمور)، که معمولاً به عنوان «شکستگی غیرمعمول» (آتیپیک) شناخته می‌شود، با شکستگی عرضی در ناحیه‌ای مشخص با هیپرتروفی کورتکس توصیف می‌شود و با مصرف طولانی‌مدت بیس‌فسفونات‌ها مرتبط دانسته شده است.

بیس‌فسفونات‌ها و استئونکروز فک

استئونکروز فک (ONJ) یک عارضه نادر است که با مصرف طولانی‌مدت عوامل قوی مهارکننده بازجذب استخوان، از جمله بیس‌فسفونات‌ها و دنوزوماب، گزارش شده است. در تجزیه و تحلیل اطلاعات بانک اطلاعاتی «مراقبت، اپیدمیولوژی و نتایج نهایی» (SEER) مرتبط با داده‌های بیمه مدیکر (Medicare)، ۱۶,۷۰۳ بیمار مبتلا به سرطان شناسایی شدند که بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۳ با بیس‌فسفونات‌های وریدی (IV) (پامیدرونات و زولدرونیک اسید) درمان شده بودند. هنگامی که ۱۴,۳۴۹ بیمار تحت درمان با ۲۸,۶۹۸ فرد کنترل همسان‌سازی شدند، گروه تحت درمان با افزایش ۳ برابری خطر جراحی فک یا استخوان صورت و افزایش بسیار شدید خطر استئومیلیت فک مواجه بود. خطر مطلق تخمینی معادل ۵/۴۸ مورد در هر ۱۰۰ بیمار طی ۶ سال بود. علاوه بر این، با افزایش دوز تجمعی، خطر نیز افزایش می‌یافت. این خطر مطلق در بیماران غیرسرطانی که برای مدیریت پوکی استخوان با بیس‌فسفونات‌ها درمان می‌شوند بسیار کمتر است؛ به‌طوری که میزان بروز استئونکروز فک در این بیماران بین ۰/۰۰۱٪ تا ۰/۰۱٪ تخمین زده می‌شود که تنها به میزان اندکی بیشتر از جمعیت عمومی است.

مکانیسم زمینه‌ای استئونکروز فک در مصرف‌کنندگان بیس‌فسفونات، فراتر از این دانسته که عفونت و تغییرات جریان خون در آن دخیل هستند، نامشخص است. فرضیه بر این است که به دلیل مهار بازگردش استخوان، توانایی ترمیم استخوان مختل شده و این

امر منجر به استئومیلیت مجزا و نکروز می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که خطر ابتلا به استئونکروز فک در بیماران تحت درمان با زولدرونیک اسید در مقایسه با پامیدرونات بیشتر است. آگاهی از این مشکل منجر به توجه بیشتر به بهداشت دهان و دندان و اجتناب از کشیدن دندان در جمعیت پرخطر بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با بیس‌فسفونات شده است.

خطرات مرتبط با درمان در خصوص استئومیلیت و استئونکروز فک مدت‌هاست که شناخته شده‌اند، اگرچه در مورد نقش سببی بیس‌فسفونات‌ها در بروز این خطرات همچنان اختلاف نظر وجود دارد. مسلماً بیشتر موارد در بیماران مبتلا به سرطان رخ داده است که معمولاً با دوزهای بالای وریدی درمان می‌شدند، اما این عارضه در بیمارانی که درمان خوراکی با بیس‌فسفونات را برای پوکی استخوان دریافت می‌کردند و هیچ سابقه یا شواهدی از بدخیمی نداشتند نیز گزارش شده است. متخصصان این حوزه اشاره می‌کنند که بسیاری از پزشکان متخصص پوکی استخوان هرگز موردی از این عارضه را ندیده‌اند. **میزان بروز استئونکروز فک با بیس‌فسفونات‌های خوراکی چیزی بین ۱ در ۱۰,۰۰۰ تا ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ است.** آن‌ها همچنین استدلال می‌کنند که اثبات یک رابطه علت و معلولی واقعی مستلزم مطالعات کنترل‌شده مناسب است و دو مطالعه از این دست در حال انجام است. اما تصمیم‌گیری بالینی را نمی‌توان تا زمان در دسترس قرار گرفتن داده‌ها به تعویق انداخت و به هیچ وجه قطعی نیست که کارآزمایی‌های در حال انجام، نتایج قطعی درباره چنین رویداد نادری ارائه دهند. باید به بیماران در مورد این مشکل نادر هشدار داده شود و آن‌ها را به مراقبت‌های دندانی مناسب ترغیب کرد. **ما توصیه می‌کنیم برای بیمارانی که شروع مصرف بیس‌فسفونات‌ها برای مدیریت پوکی استخوان در آن‌ها در دست بررسی است، پیش از شروع درمان، ارزیابی و جرم‌گیری دندان مد نظر قرار گیرد، در طول دوره درمان به بهداشت دهان و دندان توجه شود و پایش‌های دوره‌ای مداوم صورت پذیرد.**

بیس‌فسفونات‌ها و فیبریلاسیون دهلیزی

افزایش بروز فیبریلاسیون دهلیزی جدید با مصرف بیس‌فسفونات‌ها، به‌ویژه در رژیم‌های وریدی نسبت به خوراکی، مرتبط دانسته شده است. یک متاآنالیز ارائه شده در نشست کالج پزشکان قفسه سینه آمریکا در اکتبر ۲۰۰۸ تخمین زد که فیبریلاسیون دهلیزی در ۲٫۵٪ تا ۳٪ از افراد تحت درمان با بیس‌فسفونات‌ها مشاهده می‌شود و ۱٪ تا ۲٪ نیز بستری شدن در بیمارستان یا مرگ را تجربه می‌کنند. یک مطالعه مورد-شاهدی

نتیجه گرفت که فیبریلاسیون دهلیزی را می‌توان در ۳٪ از مصرف‌کنندگان قبلی یا فعلی به بیس‌فسفونات‌ها نسبت داد. پس از این گزارش‌های مثبت، مجموعه‌ای از مطالعات پیوسته منفی منتشر شد. یک مطالعه مورد-شاهدی بزرگ‌تر در دانمارک نتیجه گرفت که هیچ ارتباطی بین فیبریلاسیون دهلیزی و مصرف بیس‌فسفونات‌ها وجود ندارد. یک مطالعه کوهورت دانمارکی روی بیماران مبتلا به شکستگی، هیچ افزایشی را در خطر سکته مغزی یا انفارکتوس میوکارد نشان نداد و نتیجه گرفت که افزایش فیبریلاسیون دهلیزی را می‌توان به مصرف بیس‌فسفونات‌ها در افرادی نسبت داد که از قبل در معرض خطر بالای حوادث قلبی‌عروقی بوده‌اند. در دو پایگاه داده بزرگ کوهورت آمریکایی مربوط به بیمارانی که تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفته بودند، هیچ افزایشی در فیبریلاسیون دهلیزی یا انفارکتوس میوکارد مرتبط با درمان با بیس‌فسفونات مشاهده نشد. یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در تایوان، مصرف بیس‌فسفونات را با مصرف رالوکسیفن مقایسه کرد و میزان مشابهی از فیبریلاسیون دهلیزی را در هر دو گروه درمانی گزارش داد. افزایش ظاهری فیبریلاسیون دهلیزی را می‌توان به این واقعیت نسبت داد که بیشتر مصرف‌کنندگان بیس‌فسفونات سن بالاتری دارند، به بیماری‌های قلبی‌عروقی بیشتری مبتلا هستند و در معرض خطر بیشتری برای فیبریلاسیون دهلیزی قرار دارند. با این وجود، احتیاط در سالمندان و افراد در معرض خطر، مانند مبتلایان به اختلالات فشار خون بالا، بیماری ایسکمیک قلبی، کاردیومیوپاتی و بیماری دریچه‌ای قلب توصیه می‌شود.

بیس‌فسفونات‌ها و سرطان مری

سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در نامه‌ای به سردبیر در شماره ۱ ژانویه ۲۰۰۹ مجله پزشکی نیوانگلند (*New England Journal of Medicine*)، ۲۳ مورد (که ۸ مورد آن منجر به مرگ شد) از سرطان مری را در بیماران تحت درمان با آلندروانات گزارش کرد. تا سال ۲۰۰۹، در مجموع ۳۱ مورد سرطان مری مرتبط با آلندروانات، ریزدرونات، ایباندرونات و اتیدروانات در اروپا و ژاپن جمع‌آوری شده بود. اگرچه این تعداد موارد برای داروهایی که بیش از یک دهه توسط میلیون‌ها نفر مصرف شده‌اند اندک است، اما به دلیل عارضه جانبی شناخته‌شده آسیب مری با بیس‌فسفونات‌های خوراکی، این نگرانی اعتبار بیشتری یافته است. با این حال، گزارش FDA ماهیت حکایتی (مشاهداتی بدون گروه کنترل) داشت و فاقد گروه مقایسه بود. در پاسخ به این گزارش، مقایسه‌های انجام‌شده در آمریکا و اروپا میان بیماران تحت درمان با میزان بروز مورد انتظار سرطان مری در ایالات متحده یا با بیماران درمان‌نشده در پایگاه‌های داده ملی

بریتانیا و دانمارک، نتوانست افزایشی در سرطان مری در بیماران تحت درمان با بیس‌فسفونات را نشان دهد. یک متاآنالیز از ۱۱ مطالعه که در سال ۲۰۱۵ منتشر شد نیز به طور مشابه اطمینان‌بخش بود و نتوانست هیچ شواهدی برای تأیید افزایش خطر سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی با مصرف بیس‌فسفونات‌ها بیابد.

بیس‌فسفونات‌ها و درد

سازمان غذا و دارو (FDA) به پزشکان اطلاع داده است که بیماران مصرف‌کننده بیس‌فسفونات‌ها به ندرت دچار دردهای شدید استخوانی، مفصلی یا عضلانی می‌شوند که با قطع درمان تسکین می‌یابد؛ در این شرایط قطع درمان با بیس‌فسفونات و در نظر گرفتن یک عامل جایگزین توصیه می‌شود.

درمان با بیس‌فسفونات‌ها بهتر است برای زنان یائسه مسن‌تر در نظر گرفته شود. این کلاس دارویی، انتخاب اول برای پیشگیری از پوکی استخوان در زنان یائسه نسبتاً جوان نیست؛ در این گروه سنی، هورمون‌درمانی ممکن است به عنوان رویکرد خط اول برای پیشگیری از پوکی استخوان و کاهش خطر شکستگی ترجیح داده شود.

در همه بیماران تحت درمان با بیس‌فسفونات‌ها، به جز بیماران بسیار پرخطر، عاقلانه است که محدودیت زمانی برای مدت زمان مواجهه با دارو در نظر گرفته شود. تراکم استخوان باید پس از ۲ تا ۴ سال درمان اندازه‌گیری شود و یک دوره «استراحت دارویی» پس از ۵ سال مصرف برای کسانی که در معرض خطر بسیار بالای شکستگی ارزیابی نمی‌شوند، در نظر گرفته شود. بیماران باید با پایش تراکم استخوان پیگیری شوند و درمان در کسانی که به سرعت تراکم استخوان خود را از دست می‌دهند یا کسانی که کاهش انباشته ۵٪ تا ۱۰٪ را در ۱ سال تجربه می‌کنند، از سر گرفته شود.

شروع درد شدید در هر نقطه‌ای از بدن، نشانی برای قطع درمان با بیس‌فسفونات است.

با توجه به عدم اثبات سودمندی کاهش شکستگی و همچنین افزایش هزینه‌ها و احتمال افزایش عوارض جانبی ناشی از رژیم‌های ترکیبی (مانند استروژن و بیس‌فسفونات)، چنین رویکردی در حال حاضر توصیه نمی‌شود.

نکات کلیدی: درمان با بیس‌فسفونات‌ها

دنوزوماب

دنوزوماب (پرولیا) یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی علیه RANKL و یکی از جدیدترین عوامل ضد شکستگی در دسترس است که برای درمان پوکی استخوان در

بیماران پرخطر تایید شده است. RANKL توسط استئوبلاست‌ها ترشح می‌شود و به گیرنده خود یعنی RANK در سطح استئوکلاست‌ها متصل می‌گردد و استئوکلاست‌ها را برای بلوغ و بازجذب استخوان تحریک می‌کند (**شکل ۲۳٫۲**). OPG یک گیرنده محلول است که توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود و مانند یک اسفنج برای اتصال به RANKL در گردش عمل می‌کند و از این طریق مانع از فعال شدن استئوکلاست‌ها به واسطه RANK می‌شود؛ در غیاب سیگنال‌دهی RANK، استئوکلاست‌ها دچار آپوپتوز می‌شوند. بنابراین، عاملی که بتواند مانند OPG عمل کند، از کاهش توده استخوانی جلوگیری می‌کند. دنوزوماب شبیه OPG عمل می‌کند، اما به جای رقابت با RANK برای اتصال به فعال‌کننده خود (RANKL)، با تمایل بسیار زیادی به RANKL متصل می‌شود و به این ترتیب از فعال شدن RANK جلوگیری می‌کند. بنابراین، اثرات ضد بازجذب دنوزوماب از اثرات بیس‌فسفونات‌ها و استروژن‌ها متمایز است. دنوزوماب هم از بلوغ و بقای استئوکلاست‌ها و هم از بازجذب فعال استخوان توسط استئوکلاست‌ها جلوگیری می‌کند.

تأثیر دنوزوماب بر تراکم استخوان در کارآزمایی‌های بالینی فاز ۲ ارزیابی شده است. شرکت‌کنندگان زنان یائسه تا سن ۸۰ سال بودند که بر اساس نمرات T پایین به پوکی استخوان مبتلا بودند. در ۲ سال اول، بیماران به طور تصادفی به یکی از هفت دوز دنوزوماب، آلندروانات یا دارونما اختصاص یافتند. پس از ۲ سال، درمان بیماران در پنج گروه تحت درمان برای ۲ سال دیگر با دوز ۶۰ میلی‌گرم روزانه که به صورت زیرجلدی تنها یک بار در هر ۶ ماه تزریق می‌شد، ادامه یافت. درمان در یک گروه قطع شد و پس از یک سال، درمان با ۶۰ میلی‌گرم دنوزوماب هر ۶ ماه یک‌بار از سر گرفته شد. درمان در یک گروه دیگر پس از ۲ سال قطع شد و بیماران پیگیری شدند. دویست و شصت و دو زن مطالعه را به پایان رساندند. درمان طولانی‌مدت باعث افزایش تراکم استخوان در ستون فقرات و لگن شد، در حالی که گروه دارونما همچنان با کاهش تراکم استخوان مواجه بودند. کاهش نشانگرهای بازگردش استخوان تداوم داشت. گروهی که پس از ۲ سال درمان را قطع کردند، دچار کاهش تراکم استخوان شدند؛ پس از یک سال، درمان مجدد با دنوزوماب، تراکم استخوان را به سطح بهبودیِ به‌دست‌آمده در ۲ سال اول بازگرداند که این سطوح مشابه با گروه‌هایی بود که درمان را به مدت ۴ سال ادامه داده بودند. تفاوت معنی‌داری در عوارض جانبی بین گروه‌های تحت درمان و دارونما مشاهده نشد. نتایج مشابهی در یک کارآزمایی فاز ۳ با حضور ۳۳۲ زن در ۲۱ مرکز در کانادا و

ایالات متحده گزارش شده است. در یک کارآزمایی بزرگ، ۳ ساله و چندمرکزی جهانی با شرکت ۷,۸۶۸ زن مبتلا به پوکی استخوان با عنوان کارآزمایی ارزیابی کاهش شکستگی با دنوزوماب در پوکی استخوان در هر ۶ ماه (FREEDOM)، درمان با ۶۰ میلی‌گرم دنوزوماب زیرجلدی هر ۶ ماه یک‌بار میزان شکستگی‌های مهره‌ای را تا ۶۸٪، شکستگی‌های لگن را تا ۴۰٪ و سایر شکستگی‌های غیرمهره‌ای را تا ۲۰٪ کاهش داد. یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ مجزا نتیجه گرفت که درمان با دنوزوماب تراکم معدنی استخوان (BMD) را در لگن و ستون فقرات به طور معنی‌داری بیشتر از آلندروانات افزایش می‌دهد. در این کارآزمایی‌ها هیچ تفاوتی در عوارض جانبی عمده، از جمله استئونکروز، یا نشانه‌هایی از سرکوب عملکرد ایمنی مشاهده نشد؛ با این حال، اگزما و سلولیت در مطالعه جهانی به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. داده‌های مربوط به ۱۰ سال مواجهه با دنوزوماب (۳ سال مواجهه در کارآزمایی FREEDOM به علاوه ۷ سال مواجهه در مطالعه تکمیلی با برچسب باز) اطمینان‌بخشی لازم را در مورد ایمنی و اثربخشی مصرف طولانی‌مدت ارائه می‌دهد. نه تنها میزان بروز شکستگی در مصرف‌کنندگان طولانی‌مدت مشابه با موارد مشاهده‌شده در طول کارآزمایی FREEDOM باقی ماند، بلکه شواهدی از بهبود مداوم BMD در طول دوره ۱۰ ساله مواجهه نیز وجود داشت. پروفایل عوارض جانبی نیز مشابه با موارد مشاهده‌شده در کارآزمایی ۳ ساله FREEDOM بود.

این نتایج چگونه با بیس‌فسفونات‌ها مقایسه می‌شوند؟ افزایش تراکم استخوان در ستون فقرات و لگن با دنوزوماب بیشتر است و تراکم استخوان کل بدن، مانند استخوان رادیوس، با دنوزوماب افزایش می‌یابد اما با بیس‌فسفونات‌ها تغییری نمی‌کند. **با این حال، پس از قطع مصرف دنوزوماب، کاهش توده استخوانی بلافاصله آغاز می‌شود و مفهوم استراحت دارویی در مورد دنوزوماب صدق نمی‌کند. اطلاعات دارویی درباره احتمال افزایش خطر شکستگی‌های مهره‌ای متعدد پس از قطع مصرف هشدار می‌دهد.** این برگشت‌پذیری سریع در تضاد با بیس‌فسفونات‌ها است که به شدت به استخوان متصل می‌شوند، دهه‌ها در استخوان باقی می‌مانند و اثر طولانی‌مدت خود را حفظ می‌کنند. رژیم دوز ۶ ماهه دنوزوماب و مسیر تجویز زیرجلدی آن، راحتی بالایی را فراهم می‌کند. از سوی دیگر، نیاز به تجویز زیرجلدی ممکن است برای برخی یک مانع به نظر برسد، اما از طرف دیگر، مراجعه الزامی به مطب پزشک ممکن است نرخ تداوم درمان را افزایش دهد. **با توجه به اینکه داده‌های مربوط به ایمنی و اثربخشی مداوم**

دنوزوماب فراتر از ۱۰ سال مصرف وجود ندارد، به نظر ما عاقلانه است که پس از این مدت، تغییر درمان به یک بیس‌فسفونات مد نظر قرار گیرد تا اطمینان حاصل شود که سودمندی اسکلتی حاصل از مصرف دنوزوماب، پس از قطع آن همچنان پابرجا باقی می‌ماند.

کلسیتونین

کلسیتونین کلسیم پلاسما را با مهار بازجذب استخوان تنظیم می‌کند و از دیرباز به عنوان عاملی برای کاهش خطر شکستگی شناخته شده است. اثربخشی ضد شکستگی کلسیتونین کمتر از عوامل ذکرشده در بالا است. در یک کارآزمایی تصادفی ۵ ساله، درمان با کلسیتونین شکستگی‌های ستون فقرات را کاهش داد، اما تأثیر آن در مقایسه با استروژن، آلندروانات و رالوکسیفن کمتر بود (حدود ۳۳٪) و هیچ کاهشی در شکستگی‌های لگن ایجاد نکرد. مطالعات انجام‌شده بر روی تجویز داخل‌بینی کلسیتونین سالمون (روزانه ۲۰۰ واحد بین‌المللی) نشان می‌دهد که این دارو می‌تواند تراکم استخوان را افزایش دهد. کلسیتونین انسانی در دسترس است، اما کلسیتونین نوترکیب سالمون (فورتیکال و میاکلسین) قوی‌تر است. درمان با کلسیتونین باید با مکمل‌های ویتامین D و کلسیم همراه باشد. عدم وجود رابطه دوز-پاسخ و نرخ بالای خروج بیماران از مطالعه، سوالاتی را در مورد قدرت و اثربخشی کلسیتونین در پیشگیری از شکستگی‌ها ایجاد کرد. با این حال، کلسیتونین به دلیل پتانسیل ضددرد خود، همچنان برای استفاده در بیمارانی که قادر به تحمل داروهای جایگزین نیستند و همچنین برای بیماران مبتلا به کمردرد مقاوم به درمان، جایگاه خود را حفظ کرده است.

فلوراید

افزودن فلوراید، که یک محرک قوی برای استخوان‌سازی است، می‌تواند محافظت قابل توجهی در برابر پوکی استخوان ایجاد کند. پاسخ بالینی به فرمولاسیون و دوز دارو بستگی دارد. سدیم فلوراید آهسته‌رهاشونده (۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز که به مدت ۱۲ ماه از هر ۱۴ ماه تجویز می‌شود) همراه با مکمل کلسیم، میزان شکستگی‌های مهره‌ای را تقریباً بدون عوارض جانبی کاهش داد. درمان برای بیش از ۴ سال توصیه نمی‌شود تا از تجمع سمی فلوراید در استخوان جلوگیری شود. این درمان برای بیماران مبتلا به پوکی استخوان یائسگی تثبیت‌شده در نظر گرفته می‌شود؛ با این حال، یک داروی تجاری از آن هنوز تایید نشده است.

استرانسیم

نمک استرانسیم دوظرفیتیِ رانلیک اسید از طریق تفکیک و متعادل‌سازی مجدد بازگردش استخوان به نفع استخوان‌سازی خالص عمل می‌کند. دوز ۲ گرم از استرانسیم رانلات در آب حل شده و قبل از خواب مصرف می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهند که کاهش شکستگی‌های ستون فقرات و شکستگی‌های غیرمهره‌ای با این دارو، مشابه با عوامل ضد بازجذب حاصل می‌شود. اثربخشی ضد شکستگی تا ۸ سال مصرف گزارش شده است. عارضه جانبی اصلی تهوع و اسهال است که معمولاً ظرف چند ماه برطرف می‌شود. در تجزیه و تحلیل‌های تجمیعی، خطر افزایش‌یافته ترومبوآمبولی وریدی (VTE) با استرانسیم رانلات در مقایسه با دارونما طی ۵ سال درمان مرتبط دانسته شده و احتیاط مداوم توصیه می‌شود. استرانسیم برای مدیریت پوکی استخوان در ایالات متحده تایید نشده است، اما استرانسیم رانلات خوراکی در بسیاری از کشورها (با نام‌های تجاری پروتلوس، پروتوس، پروتاکسوس، بیوالوس، اوسئور) برای استفاده در مدیریت پوکی استخوان در دسترس است.

تیبولون

تیبولون از نظر ساختاری با پروژستین‌های ۱۹-نورتستوسترون که به طور بالینی در قرص‌های ضدبارداری خوراکی استفاده می‌شوند، مرتبط است. ساختار شیمیایی، مکانیسم‌های اثر و اثرات بالینی آن پیش‌تر در همین فصل به تفصیل مورد بحث قرار گرفت. تیبولون از کاهش توده استخوانی در زنان یائسه به اندازه درمان با استروژن یا استروژن-پروژستین جلوگیری می‌کند. در یک مطالعه بزرگ دوز-پاسخ در ایالات متحده با دوزهای متغیر از ۰/۳ تا ۲/۵ میلی‌گرم در روز، تنها دوزهای ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم باعث افزایش تدریجی تراکم استخوان در گردن فمور شدند. در واقع، تأثیر روی استخوان برای دو دوز بالاتر یعنی ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم اساساً یکسان بود. اگرچه دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم برای پیشگیری از کاهش توده استخوانی قابل قبول است، اما دوز ۲/۵ میلی‌گرم برای تسکین گرگرفتگی موثرتر است.

تأثیر مفید بر استخوان را می‌توان به متابولیت‌های استروژنی تیبولون نسبت داد که از طریق گیرنده استروژن عمل می‌کنند، زیرا این اثر توسط یک آنتی‌استروژن مسدود می‌شود، اما توسط یک آنتی‌آندروژن یا آنتی‌پروژستین مسدود نمی‌شود. تیبولون از کاهش توده استخوانی مرتبط با درمان با آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) (و عارضه جانبی گرگرفتگی) جلوگیری می‌کند. داده‌های مربوط به BMD با داده‌های مرتبط با درمان هورمونی و آلندروانات مشابه است.

مطالعه مداخله طولانی‌مدت بر شکستگی‌ها با تیبولون (LIFT) یک کارآزمایی چندمرکزی، تصادفی و تحت کنترل با دارونما در ۲۲ کشور بود که در آن دوز ۱٫۲۵ میلی‌گرم تیبولون به صورت روزانه طی ۳ سال تجویز شد. ۴,۵۳۸ زنی که در این کارآزمایی شرکت کردند بین ۶۰ تا ۸۵ سال سن داشتند، همگی به دلیل پوکی استخوان در معرض خطر بالای شکستگی بودند و همگی تحت درمان با مکمل‌های کلسیم و ویتامین D قرار داشتند. این مطالعه در فوریه ۲۰۰۶ پس از میانگین درمان ۳۴ ماهه به دلیل افزایش خطر سکته مغزی متوقف شد. خطرات تمام حوادث پس از ۵ سال پیگیری ارزیابی شد. کاهش شکستگی‌ها در زنانی که در بدو ورود به مطالعه دچار شکستگی مهره‌ای بودند در مقایسه با زنانی که در شروع مطالعه شکستگی نداشتند، حدود ۴ برابر بیشتر بود. شایان ذکر است که تعداد سقوط‌ها در گروه تحت درمان ۲۵٪ کمتر بود. افزایش سکته مغزی در مسن‌ترین زنان (بالای ۷۰ سال) بیشتر بود.

بر اساس مطالعات قبلی تراکم استخوان، نتایج کارآزمایی LIFT در مورد کاهش شکستگی غیرمنتظره نبود. میزان تأثیر آن تقریباً مشابه اثرات استروژن، بیس‌فسفونات‌ها و رالوکسیفن است (با این استثنای مهم که رالوکسیفن بر شکستگی‌های لگن تأثیری ندارد). کاهش سرطان پستان مشابه با موارد گزارش‌شده برای تاموکسیفن و رالوکسیفن بود، اما این مورد از اهداف اولیه مطالعه نبود.

خطر گزارش‌شده برای سکته مغزی مشابه خطر مشاهده‌شده با استروژن است. در مطالعه سلامت زنان (WHI)، هیچ افزایشی در سکته مغزی در زنان زیر ۶۰ سال که فاقد عوامل خطر سکته مغزی بودند، مشاهده نشد. **به نظر می‌رسد عاقلانه باشد که از مصرف تیبولون در زنان سالمند و زنان در معرض خطر سکته مغزی** (به ویژه مبتلایان به فشار خون بالا، افراد سیگاری، افراد مبتلا به دیابت یا فیبریلاسیون دهلیزی) **اجتناب شود.** مطالعه پیشگیری از پوکی استخوان و اثرات شریانی تیبولون (OPAL) یک کارآزمایی ۳ ساله، تصادفی و دو سو کور در شش مرکز در ایالات متحده و پنج مرکز در اروپا بود که ۸۶۶ زن یائسه را با دوز روزانه ۲٫۵ میلی‌گرم تیبولون، دوز روزانه ۲٫۵/۰٫۶۲۵ میلی‌گرم استروژن‌های کونژوگه/مدروکسی‌پروژسترون استات، یا دارونما تحت درمان قرار داد. متأسفانه، کارآزمایی OPAL به دلیل سن بالاتر زنان و نتایج به وضوح متفاوت در زنان آمریکایی و اروپایی، به هدف خود یعنی ارائه داده‌های قوی در مورد اثرات قلبی‌عروقی دست نیافت. همچنان دلایل خوبی وجود دارد که باور کنیم تیبولون از نظر بیماری‌های عروق کرونر قلب (CHD) اثری خنثی خواهد داشت.

به طور خلاصه، درمان زنان یائسه با تیبولون در تسکین گرگرفتگی، پیشگیری از کاهش توده استخوانی و افزایش روان‌کاری واژن به اندازه استروژن‌درمانی مؤثر است و میل جنسی را به میزان بیشتری نسبت به استروژن تحریک می‌کند. حساسیت پستان به لمس و درد پستان (ماستالژی) با تیبولون کمتر است. گزارش شده است که ایمنی اندومتر با ایمنی به‌دست‌آمده از رژیم‌های مداوم ترکیبی استروژن-پروژستین و با نرخ پایین‌تری از خونریزی ناگهانی مشابه است. دوز استاندارد تیبولون برای سال‌های متمادی ۲٫۵ میلی‌گرم در روز بود، اما مطالعات جدید از مصرف دوز پایین‌تر، یعنی ۱٫۲۵ میلی‌گرم، بدون از دست رفتن محسوس اثربخشی بر استخوان حمایت می‌کنند. تیبولون همچنان یک انتخاب مناسب برای هورمون‌درمانی و شایسته برای بسیاری از زنان یائسه است.

آنالوگ‌های هورمون پاراتیروئید

هورمون پاراتیروئید (PTH) استخوان‌سازی را افزایش می‌دهد. تری‌پاراتاید (فورتئو) قطعه نوترکیب انسانی اسیدهای آمینه ۱ تا ۳۴ از هورمون PTH است. آماده‌سازی دیگری شامل توالی ۱ تا ۸۴ است که اثربخشی خود را در کاهش خطر شکستگی‌های مهره‌ای و غیرمهره‌ای نشان داده است اما در ایالات متحده در دسترس نیست. تری‌پاراتاید که با دوز زیرجلدی ۲۰ میکروگرم یک بار در روز به زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان داده می‌شود، در مقایسه با استروژن یا آلندروانات، افزایش بیشتری در تراکم استخوان و احتمالاً کاهش بیشتری در شکستگی‌ها ایجاد می‌کند. کاهش‌های آماری معنی‌داری در شکستگی‌های مهره‌ای و غیرمهره‌ای در کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی مشاهده شد. تری‌پاراتاید در بیماران مبتلا به پوکی استخوان می‌تواند خطر شکستگی‌های مهره‌ای را تا ۶۵٪ تا ۷۷٪ و شکستگی‌های غیرمهره‌ای را تا ۳۵٪ تا ۵۳٪ پس از میانگین ۱۸ ماه درمان کاهش دهد. **به دلیل هزینه بالا و دشواری در خودتجویزی، درمان با این قطعه از هورمون پاراتیروئید بهتر است برای افرادی با پوکی استخوان شدید و در معرض خطر بالای شکستگی تجویز شود.** پس از یک دوره نسبتاً کوتاه درمان (نه بیشتر از ۲ سال)، بهبود به‌دست‌آمده در استخوان را می‌توان با یکی از عوامل ضد بازجذب حفظ کرد. فورتئو در حال حاضر به صورت تزریق زیرجلدی روزانه ۲۰ میکروگرم در دسترس است و با انقضای حق ثبت اختراع آن در سال ۲۰۱۹، اکنون فرآورده‌های ژنریک آن نیز موجود هستند.

آبالوپاراتاید (تایملوس) یک آنالوگ از پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTHrP) است که در آوریل ۲۰۱۷ توسط FDA برای درمان زنان یائسه مبتلا به پوکی

استخوان تأیید شد. دوز توصیه شده ۸۰ میکروگرم است که یک بار در روز به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود. هم تری‌پاراتاید و هم آبالوپاراتاید در کاهش خطر شکستگی‌های مهره‌ای و غیرمهره‌ای جدید مؤثر هستند.

رومسوزوماب

رومسوزوماب (اونیتی) یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی‌شده (ایمونوگلوبولین G [IgG]2) تولیدشده در یک رده سلولی پستانداران (تخمدان همستر چینی) با فناوری DNA نوترکیب است که به اسکلروستین متصل شده و آن را مهار می‌کند. اسکلروستین یک پروتئین تنظیمی ترشح‌شده توسط استئوسیت‌ها است که به نوبه خود از طریق اثر بر روی یک گیرنده سطح سلولی در استئوبلاست‌ها، استخوان‌سازی توسط این سلول‌ها را تنظیم و سرکوب می‌کند؛ اثر نهایی اسکلروستین مهار استخوان‌سازی است. بنابراین، مهار اسکلروستین یک رویکرد مؤثر برای تحریک استخوان‌سازی و در نتیجه دستیابی به بهبود خالص در توده استخوانی است. رومسوزوماب برای درمان پوکی استخوان در زنان یائسه در معرض خطر بالای شکستگی، یا برای کسانی که درمان‌های دیگر پوکی استخوان در آن‌ها با شکست مواجه شده یا قادر به تحمل آن‌ها نیستند، تأیید شده است. این دارو به صورت تزریق ماهیانه زیرجلدی در دسترس است و مدت زمان توصیه شده برای مصرف آن به ۱۲ ماه محدود می‌شود که پس از آن باید یک رژیم جایگزین جایگزین شود. رومسوزوماب و آنالوگ‌های هورمون پاراتیروئید تنها دو کلاس از **عوامل آنابولیک** موجود برای افرادی هستند که در معرض خطر بسیار بالای شکستگی قرار دارند (مانند کسانی که دچار شکستگی‌های موجود یا متعدد هستند). اثر آنابولیک پس از ۱۲ ماه مصرف کاهش می‌یابد و از این رو انتقال به یک رژیم ضد بازجذب جایگزین توصیه می‌شود. در کارآزمایی مطالعه شکستگی در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان (FRAME)، درمان با رومسوزوماب به مدت ۱۲ ماه منجر به کاهش خطر شکستگی‌های مهره‌ای جدید تا ۷۳٪ و شکستگی‌های بالینی تا ۳۶٪ در مقایسه با دارونما شد.

درمان‌های جایگزین برای پیشگیری از کاهش توده استخوانی

فیتواستروژن‌ها در پیشگیری از کاهش توده استخوانی در موش‌های صحرایی مؤثر هستند، اما در میمون‌ها تأثیری ندارند. در زنان، برخی مطالعات در بهترین حالت تأثیر جزئی بر استخوان ستون فقرات را نشان دادند، اما بیشتر مطالعات هیچ سودی را در ستون

فقرات یا لگن نیافتند. مصرف مکمل بذر کتان هیچ تأثیری بر نشانگرهای زیستی متابولیسم استخوان نداشت. تفاوت بین میزان بروز شکستگی لگن در زنان ژاپنی و آمریکایی ممکن است ناشی از تفاوت‌های ساختاری و/یا ژنتیکی باشد و نه مصرف سویا در رژیم غذایی.

ایپریفلاون یک ایزوفلاون مصنوعی است که به دایدزین متابولیزه می‌شود. مطالعات انجام‌شده با ایپریفلاون نشان‌دهنده پیشگیری از کاهش توده استخوانی در طول یک سال بوده‌اند. به طور کلی، تأثیر آن بر استخوان به اندازه تأثیر مشاهده‌شده با دوز استاندارد استروژن یا آلندروانات نبود و شاید آن‌قدر بزرگ نبود که منفعتی به همراه داشته باشد. یک کارآزمایی تصادفی ۴ ساله در اروپا تأثیر ایپریفلاون بر تراکم استخوان، نشانگرهای ادراری و شکستگی‌های مهره‌ای را در ۴۷۴ زن ارزیابی کرد و هیچ تفاوتی در گروه تحت درمان در مقایسه با گروه دارونما نیافت.

اکول (Equol) یک متابولیت باکتریایی و تنها متابولیت فعال هورمونی از دایدزین (فیتواستروژن سویا) است. حداقل در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*)، اکول نسخه‌برداری ژنی را با هر دو گیرنده استروژن و با قدرتی بیشتر از هر ایزوفلاون دیگری تحریک می‌کند. تشکیل اکول کاملاً به میکروفلور روده وابسته است. مهم‌ترین مشاهده درباره اکول این است که اکثر بزرگسالان اکول تولید نمی‌کنند، حتی زمانی که با دوزهای بالایی از سویا به چالش کشیده شوند. این امر در تضاد با پستانداران غیرانسان و سایر حیوانات است؛ تمام حیواناتی که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، سطوح بالایی از اکول را تولید می‌کنند. بنابراین، دو جمعیت انسانی وجود دارد: تولیدکنندگان اکول و غیرتولیدکنندگان اکول. سوال کلیدی این است که آیا تولیدکنندگان اکول اثرات بالینی بیشتری از فیتواستروژن‌ها نسبت به غیرتولیدکنندگان دریافت می‌کنند یا خیر. همان‌طور که اشاره شد، تاکنون اثرات بالینی ایزوفلاون‌ها بر استخوان چشمگیر نبوده است. در یک کارآزمایی تصادفی ۲ ساله روی زنان یائسه، شیر سویای غنی از ایزوفلاون باعث افزایش توده استخوانی ستون فقرات در ۴۵٪ از شرکت‌کنندگانی شد که تولیدکننده اکول بودند، در حالی که اساساً هیچ تأثیری در غیرتولیدکنندگان نداشت. نتایج مشابهی در یک کارآزمایی ژاپنی به دست آمد که تأثیر درمان با ایزوفلاون را در تولیدکنندگان و غیرتولیدکنندگان اکول آزمایش می‌کرد. بنابراین، جمعیتی که قرار است از مصرف سویا سود ببرند ممکن است به تولیدکنندگان اکول محدود شود. مطالعات باید با اندازه‌گیری پاسخ‌ها در افرادی که به عنوان تولیدکننده یا غیرتولیدکننده اکول شناسایی می‌شوند، تکرار

شوند. اگر جمعیتی که قرار است از مصرف سویا سود ببرند به تولیدکنندگان اکول محدود شود، باید روشی راحت و ارزان برای شناسایی تولید اکول توسعه یابد. ممکن است تبدیل غیرتولیدکنندگان به تولیدکنندگان امکان‌پذیر باشد. یک رویکرد مستقیم‌تر، تجویز خود اکول است. دایدزین در تولیدکنندگان اکول دو شکل ایجاد می‌کند: ایزومر غیرفعال R-اکول و S-اکول، ایزومر فعالی که به گیرنده استروژن-بتا متصل می‌شود. S-اکول سنتز شده و تجویز آن برای درمان علائم یائسگی مؤثر است. جایگزین دیگر، مکمل S-اکول است که از طریق انکوباسیون باکتری‌های تولیدکننده اکول با ایزوفلاون‌های سویا ساخته می‌شود. این مکمل به راحتی با زیست‌فراهمی بالا جذب می‌شود؛ دوزهای پایین آن به دلیل نیمه‌عمر نسبتاً کوتاه باید دو بار در روز تجویز شوند.

استاتین‌ها

درمان با استاتین‌ها البته یکی از ارکان اصلی در برنامه‌های طراحی‌شده برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی‌عروقی است. با انگیزه حاصل از آزمایش‌های حیوانی نشان‌دهنده اینکه استاتین‌ها استخوان‌سازی را افزایش می‌دهند، مطالعات مورد-شاهدی گزارش کردند که درمان با استاتین با کاهش خطر شکستگی همراه بوده است. با این حال، تجزیه و تحلیل یک کارآزمایی تصادفی از درمان با استاتین و بیماری‌های قلبی‌عروقی نتوانست تأثیری بر خطر شکستگی را نشان دهد، و یک مطالعه کوهورت گزارش داد که اثر مفید ظاهری استاتین بر خطر شکستگی تحت تأثیر عوامل مخدوش‌کننده مختلفی قرار گرفته است. در بازوی کوهورت آینده‌نگر مطالعه سلامت زنان (WHI)، تراکم استخوان و میزان شکستگی در مقایسه کاربران استاتین با غیرکاربران مشابه بود. یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز اخیر، اثربخشی استاتین‌ها را بر تراکم استخوان، نشانگرهای بازگردش استخوان و خطر شکستگی با بررسی داده‌های حاصل از ۳۳ کارآزمایی بالینی ارزیابی کرد. مصرف استاتین با کاهش خطر شکستگی‌های کلی (نسبت شانس = [OR]۰٫۸۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ = ۰٫۷۳ - ۰٫۸۹) و شکستگی‌های لگن (= ۰٫۷۵OR؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ = ۰٫۶۰ - ۹۲/۰) همراه بود. مصرف استاتین با پارامترهای تراکم استخوانی به‌طور معناداری (از نظر آماری) بالاتر در کل مفصل ران و ستون فقرات کمری و نیز بهبود نشانگر تشکیل استخوان، یعنی استئوکلسین، همراه بود. جالب اینجاست که مزایای اسکلتی استاتین‌ها تفاوت جنسیتی نشان داد، به‌طوری که این مزایا در مصرف‌کنندگان مرد در مقایسه با مصرف‌کنندگان زن قوی‌تر بود. **بر اساس شواهد موجود، باید به مصرف‌کنندگان استاتین درباره پتانسیل مزایای اسکلتی آن**

اطمینان خاطر داده شود، اما استاتین‌ها نباید جایگزین داروهای اثربخش و تأییدشده برای پیشگیری یا درمان پوکی استخوان شوند.

دیورتیک‌های تیازیدی

زنان مسن اغلب برای درمان فشار خون بالا تحت درمان با تیازیدها قرار می‌گیرند. تیازیدها دفع کلسیم از طریق ادرار را کاهش داده و تعادل مثبت کلسیم ایجاد می‌کنند و درمان با آن‌ها با تراکم استخوانی بالاتر همراه است. دانستن این نکته مفید است که اثر استروژن و تیازیدها فزاینده (هم‌افزا) است؛ به‌طوری که با مصرف هم‌زمان آن‌ها، تراکم استخوانی به‌طور معناداری بالاتر می‌رود.۳۴۹ یک متآنالیز اخیر که شامل ۲,۱۹۳,۱۶۰ شرکت‌کننده از ۱۱ مطالعه هم‌گروهی (کوهورت) بود، رابطه بین مصرف دیورتیک‌های تیازیدی و شکستگی را ارزیابی کرد. مصرف‌کنندگان دیورتیک‌های تیازیدی در مقایسه با افرادی که مصرف نمی‌کردند، کاهش ۱۴ درصدیِ معنادار از نظر آماری در خطر ابتلا به کلیه شکستگی‌ها و کاهش ۱۸ درصدی در خطر شکستگی مفصل ران را تجربه کردند.۳۵۰ **بر اساس شواهد موجود، باید به مصرف‌کنندگان دیورتیک‌های تیازیدی درباره پتانسیل مزایای اسکلتی آن اطمینان خاطر داده شود، اما تیازیدها نباید جایگزین داروهای اثربخش و تأییدشده برای پیشگیری یا درمان پوکی استخوان شوند.**

اصلاح سبک زندگی

سبک زندگی می‌تواند تأثیر مفیدی بر تراکم استخوان داشته باشد و همچنین خطر شکستگی را کاهش دهد. فعالیت بدنی (تحمل وزن)، حتی به میزان کمی مانند ۳۰ دقیقه در روز برای ۳ روز در هفته، محتوای معدنی استخوان را در زنان مسن افزایش می‌دهد.۳۵۱ ورزش برای اثربخش بودن باید باری بر استخوان، به‌ویژه ستون فقرات، وارد کند.۳۵۲ پیاده‌روی معمولی، هرچند برای تعادل و سلامت کلی بدن مفید است، اما به‌تنهایی برای بهبود تراکم استخوان کافی نخواهد بود.۳۵۳ حتی پیاده‌روی تند نیز افزایش معنادار تراکم استخوان را تنها در استخوان پاشنه (کالکانئوس) ایجاد می‌کند؛ یعنی ناحیه‌ای که هنگام راه رفتن تحت فشار قرار می‌گیرد.۳۵۴ با این حال، پیاده‌روی تند ممکن است سرعت از دست رفتن استخوان در مفصل ران را کاهش دهد.۳۵۵ به عبارت دیگر، وزنه‌برداری برای ستون فقرات بهتر از پیاده‌روی معمولی است، اگرچه دویدن احتمالاً به توده استخوانی مفصل ران کمک می‌کند. فعالیت‌های مفید عبارتند از دویدن، تمرینات قدرتی با وزنه، ورزش‌های هوازی (ایروبیک)، بالا رفتن از پله و

ورزش‌هایی غیر از شنا. تأثیر ورزش‌های تحمل وزن بر تراکم استخوان در صورت ترکیب با هورمون‌درمانی فزاینده خواهد بود.۳۵۶ اگرچه پیاده‌روی معمولی تأثیر کمی بر تراکم استخوان دارد، اما هنوز هم منطقی است که انتظار داشته باشیم پیاده‌روی تأثیر مفیدی بر کاهش خطر شکستگی داشته باشد. پیاده‌روی وضعیت قلبی‌عروقی بیماران را بهبود می‌بخشد و توده بدنی را کاهش می‌دهد. این تغییرات به‌همراه خودِ ورزش، تعادل را بهبود بخشیده و خطر زمین خوردن را کاهش می‌دهند. به همین دلایل، پیاده‌روی، حتی پس از تعدیل بر اساس تراکم استخوان و وزن بدن، با کاهش خطر شکستگی مفصل ران همراه است.۹۴،۳۵۷

تأثیر ورزش بر استخوان به‌طور معناداری کمتر از تأثیر حاصل از هورمون‌درمانی است.۱۸۸ زنان به ترکیبی کامل از درمان دارویی، مکمل‌های کلسیم و ویتامین D، و ورزش نیاز دارند تا خطر شکستگی را به حداقل برسانند. برای هر یک از این موارد، تأثیر مفید تنها تا زمانی پابرجا خواهد بود که درمان ادامه یابد.

مصرف سیگار و مصرف بیش از حد الکل با افزایش خطر ابتلا به پوکی استخوان همراه است. میزان از دست رفتن توده استخوانی ناشی از مصرف سیگار با افزایش ۴۰ تا ۴۵ درصدی خطر شکستگی مفصل ران مطابقت دارد.۳۵۸ زنان سیگاری همچنین زودتر وارد سن یائسگی می‌شوند و در سال‌های نخست دوره پس از یائسگی با سرعت بیشتری استخوان از دست می‌دهند.۳۵۹

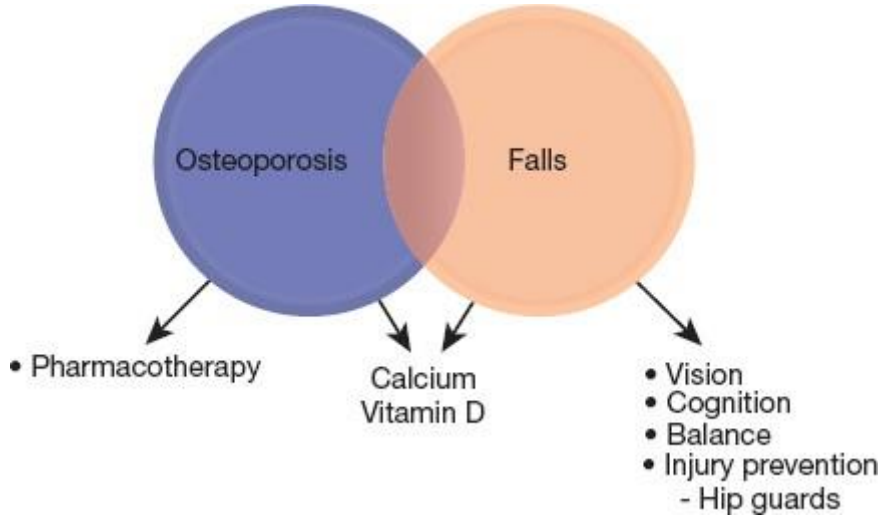
گزارش شده است که مصرف زیاد قهوه با افزایش خطر ابتلا به پوکی استخوان همراه است.۳۶۰ با این حال، این افزایش خطر به میزان کلسیم دریافتی از رژیم غذایی بستگی دارد. در زنانی که در طول بیشتر سال‌های زندگی خود روزانه دست‌کم یک لیوان شیر (۳۰۰ میلی‌گرم کلسیم) می‌نوشیدند، افزایش مصرف قهوه کافئین‌دار با کاهش تراکم استخوان همراه نبود.۳۶۱

ما مکرراً شاهد اهمیت آموزش مزایای مصرف کافی کلسیم به کودکان و نوجوانان هستیم؛ نوشیدن شیر بدون چربی در طول زندگی برای شما مفید است. دریافت کلسیم کافی، اثر «سارقان کلسیم» مانند کافئین و نوشابه‌ها را جبران می‌کند. یک مطالعه در بریتانیا به این نتیجه رسید که افزایش تنها ۳۰۰ میلی‌لیتر در روز شیر در نوجوانان، بدون افزایش وزن یا چربی بدن، موجب افزایش تراکم استخوان شد.۱۹۴

به یاد داشته باشید که همه شکستگی‌ها صرفاً ناشی از پوکی استخوان نیستند. عوارض جانبی داروها، اختلال بینایی، اختلال عملکرد عصبی و مشکلات عضلانی همگی

بیمار را در معرض خطر قرار می‌دهند، چرا که بیش از ۹۰ درصد شکستگی‌ها به‌دنبال زمین خوردن رخ می‌دهند۳۸ (**شکل ۲۳٫۱۳**).

مداخلاتی که احتمال زمین خوردن را کاهش می‌دهند و توانایی تحمل ضربه ناشی از سقوط را تقویت می‌کنند، حائز اهمیت هستند.۳۶۲ این مداخلات شامل آموزش به بیمار در مورد خطرات موجود در خانه، پایش مصرف دارو، تغذیه مناسب و یک برنامه ورزشی خوب است. علاوه بر این، شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه استروژن همراه با یا بدون افزودن پروژستین، قدرت عضلانی و تعادل را بهبود می‌بخشد.۳۶۳-۳۶۸ از سوی دیگر، برخی مطالعات نتوانسته‌اند افزایش قدرت عضلانی یا بهبود تعادل را به اثبات برسانند.۳۶۹،۳۵۶-۳۷۲ به‌علاوه، افزایش توده و قدرت عضلانی در پاسخ به ورزش‌های تحمل وزن، در مقایسه میان مصرف‌کنندگان هورمون و غیرمصرف‌کنندگان یکسان بود.۳۷۳ با این وجود، یک مطالعه هم‌گروهی گزارش داد که میزان زمین خوردن در مصرف‌کنندگان هورمون در اوایل دوران پس از یائسگی ۷۱ درصد و در اواخر دوران پس از یائسگی ۴۳ درصد کمتر بود.۳۷۴ نشان داده شده است که استفاده از محافظ‌های مفصل ران (هیپ گارد) خطر شکستگی مفصل ران را در سالمندان مقیم در مراکز نگهداری کاهش می‌دهد، اما در جمعیت‌های سرپایی تأثیری ندارد.۳۷۵



شکل ۲۳٫۱۳ داده‌ها برگرفته از: McClung MR. Do current management strategies and guidelines adequately address fracture risk? *Bone*. 2006;38 (2 suppl 2):S13-S17.

داروهای کاهنده توده استخوانی

بالینگران باید همواره به یاد داشته باشند که قرار گرفتن در معرض مقادیر بیش از حد هورمون‌های تیروئید و گلوکوکورتیکوئیدها با پوکی استخوان و افزایش میزان شکستگی‌ها همراه است. درمان‌های هورمونی یا بیس‌فسفونات‌ها به‌طور معناداری از تحلیل استخوان ناشی از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پیشگیری می‌کنند.۳۷۶-۳۷۹ **با پایش دوره‌ای (دست‌کم سالانه) دوز درمان با سنجش سطح TSH می‌توان از اثرات بیش از حد تیروئید جلوگیری کرد.** درمان پیشگیرانه اختصاصی باید به بیمارانی که به مدت طولانی از داروهای ضدتشنج یا هپارین استفاده می‌کنند نیز ارائه شود.

تبلیغات گسترده با موفقیت آگاهی بالینی را در مورد افزایش خطر شکستگی‌های مرتبط با مصرف کورتیکواستروئیدها بالا برده است. ما باید به همین ترتیب، افزایش خطر شکستگی با مصرف روزانه داروهای مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs) را نیز بشناسیم. گروه پژوهشی مطالعه چندمرکزی پوکی استخوان کانادا، تأثیر مصرف روزانه SSRIها را در یک مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر در هفت مرکز منطقه‌ای روی ۵۰۰۸ بزرگسال بالای ۵۰ سال گزارش کرد.۷۸ پس از تعدیل بر اساس سن، تراکم استخوان مفصل ران، شکستگی‌های اولیه (در خط پایه) و مصرف استروژن در زنان، مصرف روزانه SSRI با افزایش ۲ برابری خطر شکستگی‌های ناشی از شکنندگی همراه بود. مصرف روزانه SSRIها همچنین با حدود ۲ برابر افزایش خطر زمین خوردن همراه بود و این افراد تراکم استخوان پایین‌تری داشتند. حتی با کنترل اثر زمین خوردن و تراکم استخوان پایین‌تر، همچنان خطر افزایش‌یافته شکستگی در مصرف‌کنندگان SSRI مشاهده شد که پس از ۱ تا ۱٫۵ سال مصرف آغاز شده بود.

آیا این عارضه جانبی SSRIها منطقی به نظر می‌رسد؟ آیا علت آن خودِ SSRI است یا سبک زندگی مرتبط با افسردگی بالینی؟ سروتونین از سد خونی-مغزی عبور نمی‌کند؛ فعالیت سروتونین در مغز نتیجه سنتز، بازجذب و اتصال به گیرنده ۵-هیدروکسی‌تریپتوفان است که توسط SSRIها مهار می‌شود. بیشتر سروتونین در گردش خون ناشی از سنتز در دوازدهه (اثنی‌عشر) توسط سلول‌های عصبی-غددی تخصصی است. سروتونین آزادشده در محل، حرکات دودی روده را تحریک می‌کند، در حالی که سروتونین واردشده به جریان خون توسط پلاکت‌ها جذب می‌شود یا می‌تواند به بافت هدفی مانند استخوان برسد و بدین ترتیب تشکیل استخوان را به روده پیوند بزند. موش‌های دارای جهش در پروتئین ناقل سروتونین، توده و قدرت استخوانی کمتری پیدا می‌کنند.۷۹ گیرنده‌های سروتونین و انتقال

سروتونین در استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها شناسایی شده‌اند. اثرات استخوانی PTH و تحریک مکانیکی توسط سیستم سروتونین تعدیل می‌شوند. بنابراین، مصرف روزانه SSRI می‌تواند تشکیل استخوان را مختل کرده و تعادل را به نفع بازجذب و تحلیل استخوان تغییر دهد؛ همچنین کاهش تراکم استخوان در مصرف‌کنندگان زن و مرد SSRI (اما نه در مصرف‌کنندگان ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای) گزارش شده است.۸۰،۸۱

همیشه آسان نیست که بدانیم کدام‌یک اول رخ داده است؛ افسردگی یا شکستگی‌هایی که منجر به افسردگی بعدی می‌شوند. گزارش شده است که افراد مبتلا به افسردگی و مصرف‌کنندگان SSRI میزان بروز بالاتری از زمین خوردن دارند،۷۳ و بنابراین غیرمنطقی نیست که تصور کنیم در برخی افراد ابتدا افسردگی رخ می‌دهد. با این حال، افت فشار خون وضعیتی (ارتواستاتیک) و سنکوپ در مصرف‌کنندگان SSRI شایع‌تر است و این موضوع نیز می‌تواند به شیوع بیشتر زمین خوردن کمک کند.

افراد افسرده کم‌تحرک هستند و تغذیه نامناسبی دارند که این عوامل زمینه‌ساز تحلیل استخوان می‌باشند. برخی حدس زده‌اند که افزایش سطح کورتیزول مرتبط با افسردگی ممکن است منجر به تحلیل استخوان شود، مشابه آنچه در تجویز دارویی کورتیکواستروئیدها دیده می‌شود. از سوی دیگر، مطالعات آمریکایی با وجود یافتن ارتباطی میان افسردگی و شکستگی‌ها، موفق به شناسایی افزایش افسردگی مرتبط با مقادیر پایین‌تر تراکم استخوان نشدند.۷۲،۷۳ با این حال، مطالعات دیگر افزایش میزان افسردگی را با تراکم استخوان پایین‌تر مرتبط دانسته‌اند.۷۴-۷۶

بدیهی است که این یک تصویر نامشخص و حل‌نشده است، اما ما باید نسبت به افزایش احتمالی خطر شکستگی با مصرف روزانه SSRIها آگاهی بیشتری داشته باشیم. مداخلاتی که احتمال زمین خوردن را کاهش می‌دهند و توانایی تحمل ضربه ناشی از سقوط را تقویت می‌کنند، اهمیت دارند. این مداخلات شامل آموزش به بیمار در مورد خطرات موجود در خانه، پایش مصرف دارو، تغذیه مناسب و یک برنامه ورزشی خوب است. پایش جدی و مستمر تراکم استخوان توجیه‌پذیر است؛ مصرف مکمل‌های کافی کلسیم و ویتامین D ضروری است و تا زمانی که مطالعات بیشتری این مسئله را روشن سازند، منطقی به نظر می‌رسد که درمان با یکی از عوامل ضدبازجذب استخوان مد نظر قرار گیرد.

داروهای مهارکننده پمپ پروتون که برای درمان رفلاکس معده به مری استفاده می‌شوند، جذب کلسیم در روده را مختل می‌کنند و در نتیجه منجر به هیپرپاراتیروئیدی

ثانویه و تحلیل استخوان می‌شوند. در مطالعات مورد-شاهدی، مصرف طولانی‌مدت امپرازول با افزایش شکستگی‌های مفصل ران مرتبط بوده است.۳۸۰،۳۸۱ این داروها باید به لیست داروهای کاهنده توده استخوانی که نیاز به پایش دقیق تراکم استخوان و در صورت نیاز، درمان ضدبازجذب دارند، اضافه شوند. این لیست البته شامل هر درمانی که وضعیت کاهش استروژن (هیپواستروژنیک) ایجاد کند، مانند مهارکننده آروماتاز، نیز می‌شود.

تیازولیدین‌دیون‌ها که برای درمان دیابت استفاده می‌شوند، با افزایش تحلیل استخوان و شکستگی‌ها همراه هستند.۳۸۲،۳۸۳ اندازه‌گیری تراکم استخوان و ارزیابی دقیق خطر شکستگی، از اجزای مهم مراقبت‌های بهداشتی برای زنان مبتلا به دیابت است که در آن بر مصرف مکمل‌های کافی کلسیم و ویتامین D و درمان مناسب با یکی از عوامل ضدبازجذب در صورت لزوم تأکید می‌شود.

- درمان با گلوکوکورتیکوئیدها (بیش از ۳ ماه)
- قرار گرفتن در معرض تیروکسین بیش از حد (سطوح سرکوب‌شده TSH)
- درمان با SSRI برای افسردگی
- داروهای مهارکننده پمپ پروتون
- مهارکننده‌های آروماتاز
- تیازولیدین‌دیون‌ها

نکات کلیدی: داروهای کاهنده توده استخوانی

مدیریت بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند

پاسخ به درمان از طریق تکرار سنجش تراکم معدنی استخوان (BMD) ارزیابی می‌شود. اثربخشی درمان در تثبیت یا بهبود تراکم معدنی استخوان که با حداقل فاصله ۱ سال از بررسی اولیه تکرار می‌شود، منعکس می‌گردد. **درک این نکته بسیار مهم است که هنگام ارزیابی تغییرات دوره‌ای، عددی که باید روی آن تمرکز کرد، تراکم معدنی استخوان واقعی گزارش‌شده بر حسب گرم بر سانتی‌متر مربع (g/cm^2) است و نه نمرات T**. برای تردید در شیوع پاسخ ندادن به درمان، دو دلیل وجود دارد.

دلیل نخست، این استدلال است که نتایج تک‌اندازه‌گیری‌های تراکم استخوان، پدیده رگرسیون به سمت میانگین را نشان می‌دهند (نتایج بسیار پرت یا حدی تا حدودی

ناشی از خطای تصادفی هستند). تجزیه و تحلیل داده‌های تراکم استخوان ران و ستون فقرات حاصل از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده که اثرات آلندرونات و رالوکسیفن را در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان ارزیابی می‌کردند، نشان داد زنانی که پس از ۱ سال درمان دچار کاهش تراکم معدنی استخوان شده بودند، به احتمال زیاد در طول سال دوم افزایش توده استخوانی را تجربه می‌کردند.۳۸۴ هرچه اندازه‌گیری پس از ۱ سال درمان پرت‌تر بود، احتمال بیشتری داشت که اندازه‌گیری سال بعد نشان‌دهنده یک بازگشت (بهبود) باشد. از این رو توصیه شده است که در صورت نشان دادن کاهش تراکم استخوان در اندازه‌گیری‌های پس از ۱ سال، درمان‌های استخوانی قطع نشوند، چرا که نتایج تکرار آزمایش معمولاً به میانگین نزدیک‌تر است.

هنگامی که بر اساس تکرار سنجش تراکم استخوان، عدم پاسخ به درمان شناسایی شد، گام بعدی باید پرس‌وجو درباره پایبندی بیمار به درمان (به‌ویژه در مورد داروهای خوراکی تجویزشده) و سنجش سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D و کلسیم باشد؛ چرا که کمبود ویتامین D یک مکانیسم شایع برای شکست درمان‌های ضدشکستگی است. سطوح بهینه ویتامین D برای به حداکثر رساندن پاسخ به هرگونه عامل ضدبازجذب ضروری است.۳۸۵ این امر بر لزوم تنظیم دقیق دوز مکمل ویتامین D با اندازه‌گیری سطح در گردش ۲۵-هیدروکسی‌ویتامین D تأکید می‌کند. مقدار کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر پایین‌تر از حد طبیعی است و مقدار کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر نشان‌دهنده قطعی کمبود ویتامین D می‌باشد. ارزیابی نشانگرهای بازگردش (تراور) استخوان می‌تواند بینشی در مورد پایبندی به درمان و همچنین اثربخشی آن ارائه دهد، زیرا با مصرف استروژن‌ها، رالوکسیفن، بیس‌فسفونات‌ها و دنوزومب، باید حداقل ۳۰ درصد کاهش در نشانگرهای بازجذب استخوان رخ دهد.

حداقل بازه زمانی ۱ سال برای امکان شناسایی هرگونه تغییر معنادار در تراکم استخوان نیاز است.

پایش تراکم معدنی استخوان

جدول ۲۳٫۷ آیا درمان ضدشکستگی مؤثر واقع شده است؟

در صورت امکان از دستگاه و مرکز یکسانی استفاده کنید.

توده استخوانی مطلق (g/cm^2) را مقایسه کنید و نه نمرات T را.

به مرکز تصویربرداری توجه کنید و حداقل تفاوت معنادار

	(LSD)اختصاصی دستگاه را برای تعیین اینکه آیا تغییر دوره‌ای از نظر بالینی اهمیت دارد یا خیر، در نظر بگیرید. در صورت مشکوک بودن به شکستگی مهره، تصویربرداری جانبی (لترال) را مد نظر قرار دهید.
پایش با استفاده از نشانگرهای استخوانی؟	می‌توان آن را در بیمارانی که نگرانی در مورد عدم پایبندی به درمان یا عدم اثربخشی در آن‌ها بالا است، در نظر گرفت. اگر پیش از شروع درمان و ۳ ماه پس از آغاز آن بررسی شود، تغییر (کاهش) بیش از ۳۰ درصدی با پایبندی به درمان همخوانی دارد و نشان‌دهنده اثربخشی درمان است.

ما پایش پاسخ به درمان را با استفاده از تکرار اندازه‌گیری‌های تراکم استخوان توصیه می‌کنیم و همچنین از ارزیابی نشانگرهای استخوانی در بازه زمانی ۱ تا ۳ ماه پس از شروع درمان ضدشکستگی برای انعکاس پایبندی بیمار و اثربخشی درمان، حداقل در کوتاه‌مدت، حمایت می‌نماییم. بالینگران باید آگاه باشند که تفسیر اثربخشی درمان باید بر اساس تراکم معدنی استخوان (g/cm^2)، و نه نمرات T صورت گیرد (جدول ۲۳٫۷).

سنجش سطوح استروژن خون در مصرف‌کنندگان هورمون

به‌طور متوسط، حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان ممکن است با وجود تجویز هورمون‌درمانی، استخوان از دست بدهند. **به دلیل خطای دقت در اندازه‌گیری‌های تراکم استخوان، تغییر حداقل ۳ تا ۵ درصدی برای معنادار بودن از نظر بالینی ضروری است.**

یک کارآزمایی بالینی ۵ ساله در فنلاند، شیوع پاسخ ضعیف بر اساس تراکم استخوان را ۱۱ درصد برای استخوان ستون فقرات و ۲۶ درصد برای مفصل ران گزارش کرد.۳۸۶ همان‌طور که انتظار می‌رفت، مصرف سیگار و وزن پایین بدن از یافته‌های شایع در میان افراد دارای پاسخ ضعیف بود، اما بارزترین ویژگی‌ها، سطوح پایین‌تر استرادیول و سطوح بالاتر FSH بود. کاملاً منطقی است که گروهی از زنان وجود دارند که استروژن‌های تجویزشده را با سرعت بیشتری متابولیزه و دفع می‌کنند و بنابراین برای حفظ اثر محافظتی بر روی استخوان، به دوز بالاتری نیاز دارند.

در واقع، نوسانات چشمگیری در سطوح استرادیول در افرادی که درمان‌های هورمونی خوراکی و پوستی (ترانس‌درمال) دریافت می‌کنند، ثبت شده است.۳۸۷،۳۸۸ تبلیغات بازاریابی شرکت‌های داروسازی، سطوح میانگین را ارائه می‌دهند که نشان‌دهنده حفظ پایدار و یکنواخت سطوح خونی است؛ با این حال، دامنه‌های تغییرات که بسیار گسترده هستند، فاش نمی‌شوند. یکی از اهداف انفرادی‌سازی هورمون‌درمانی، تعیین دوز مناسب برای هدف مورد نظر است؛ در مورد استخوان، اثرات ضدبازجذب زمانی آشکار می‌شوند که سطوح استرادیول سرم از ۲۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر فراتر رود و این اثرات با قرارگیری استرادیول در محدوده ۴۰ تا ۶۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بهینه می‌گردند.

در بیمارانی که از هورمون‌درمانی برای پیشگیری یا مدیریت پوکی استخوان استفاده می‌کنند، اگر تکرار سنجش تراکم استخوان نشان‌دهنده از دست رفتن مداوم استخوان باشد، اقدام به سنجش سطح استرادیول سرم گام بعدیِ مناسبی خواهد بود. محدوده کاربردی برای نمونه خونی که در ساعات کاری مطب از بیماری که داروی خود را شب‌ها مصرف می‌کند گرفته شده، ۵۰ تا ۱۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر است. برای به حداقل رساندن نوسانات، بالینگران را تشویق می‌کنیم که پس از تعیین ارزش‌های به‌دست‌آمده از دوزهای استاندارد استرادیول در مطب‌های خود، همواره از یک آزمایشگاه یکسان استفاده کنند. هنگامی که از استروژن‌های کونژوگه مادیان (CEEs) برای درمان استفاده می‌شود، قابل اعتماد بودن سنجش استروژن خون جای سؤال دارد، هرچند برخی از سنجش‌ها به دلیل واکنش‌های متقاطع با آنتی‌بادی اختصاصی در کیت آزمایش می‌توانند نتایج تکرارپذیری ارائه دهند.

با ترویج دوزهای پایین‌تر استروژن توسط بالینگران و صنعت داروسازی به‌منظور به حداقل رساندن خطرات مرتبط با استروژن، می‌توان انتظار نرخ بالاتری از پاسخ‌های ضعیف را بر اساس سنجش تراکم استخوان داشت. در زنانِ از دیگر جهات سالمی که در معرض خطر جدی آسیب‌های قلبی‌عروقی و مغزی‌عروقی نیستند، در صورت مواجهه با شواهد عدم پاسخ اسکلتی، افزایش تدریجی دوز استروژن را می‌توان با ایمنی در نظر گرفت. ایمنی چنین رویکردی را می‌توان با پایش غلظت‌های سرمی استرادیول تضمین کرد. ما فراتر از این تأکید می‌کنیم که شناسایی و بررسی مناسب تأیید خواهد کرد که سطح نسبتاً پایین استرادیول خون علت بیشتر موارد پاسخ ضعیف استخوان به درمان هورمونی است. اسیدی بودن pH واژن (کمتر از ۴٫۵) با دوز مناسب استروژن تجویزشده همبستگی دارد و روشی بسیار ساده و ارزان برای ارزیابی کافی بودن دوز مصرفی

است.۳۸۹،۳۹۰

در زنی که ثابت شده است با وجود هورمون‌درمانی همچنان در حال از دست دادن استخوان است، مراحل نشان‌داده‌شده در جدول ۲۳٫۸ توصیه می‌شود.

جدول ۲۳٫۸ توصیه‌ها برای مواردی که با وجود هورمون‌درمانی کاهش توده استخوانی رخ می‌دهد

۱. **بررسی پایبندی به درمان و دوز مصرفی با اندازه‌گیری سطوح استروژن خون؛ تنظیم دوز بر اساس اندازه‌گیری استرادیول سرم. استفاده از سنجش pH واژن را مد نظر قرار دهید.**
۲. **رد کردن سایر علل تحلیل استخوان** *بیماری مزمن*:
   - کلیوی و کبدی
   - مولتیپل میلوما

بیماری‌های غدد درون‌ریز:

- گلوکوکورتیکوئیدهای اضافی
- پرکاری تیروئید (هیپرتیروئیدی)
- پرکاری پاراتیروئید (هیپرپاراتیروئیدی)
- دوز ناکافی استروژن

داروها:

- هپارین، داروهای ضدتشنج، گلوکوکورتیکوئیدها
- داروهای SSRI، مهارکننده‌های پمپ پروتون، تیازولیدین‌دیون‌ها

تغذیه:

- کمبود کلسیم، فسفات و ویتامین D

مواجهه‌های سمی:

- مصرف زیاد الکل
- مصرف سیگار

۳. **پیگیری با ارزیابی نشانگرهای بازگردش استخوان یا اندازه‌گیری تراکم استخوان.**

SSRI، مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین.

نتیجه‌گیری

پوکی استخوان، به‌ویژه در دوران پس از یائسگی، چالش‌های بالینی و مراقبتی منحصربه‌فردی را به همراه دارد. کاهش تراکم معدنی استخوان (BMD) که منجر به شکستگی می‌شود، نه تنها بر کیفیت زندگی بلکه بر خطر مرگ زن نیز می‌تواند تأثیرات عمیقی بگذارد. از این رو، غربالگری دقیق و مصرف مداوم مکمل‌های کلسیم و ویتامین برای حفظ یا دست‌کم به حداقل رساندن افت BMD حیاتی است. هنگامی که این پیشگیری برای کاهش تخریب استخوان کافی نباشد، مجموعه گسترده‌ای از داروهای ضدبازجذب و آنابولیک در دسترس هستند تا یا کاهش تراکم استخوان را متوقف کنند یا حتی آن را بهبود بخشیده و معکوس نمایند. با پیشگیری، شناسایی و درمان مناسب پوکی استخوان، سلامت و بهزیستی بیمار را می‌توان تا مدت‌ها پس از دوران گذار یائسگی حفظ کرد و بهبود بخشید و این امر را تا دهه‌ها پس از یائسگی تداوم بخشید.