

# پوک استخوانی و درمان آن

## مقدمه:

پوک استخوانی (Osteoporosis) مهم‌ترین علت شکستگی استخوان در افراد مسن است. خانمها ۲ تا ۴ مرتبه بیشتر از آقایان در خطر ایجاد پوکی استخوان هستند. سه ناحیه مهم شکستگی اوستئوپوروتیک (Osteoporotic fracture) شامل انتهای زنداعلی (رادئوس)، بدنه مهره‌ها و بالای استخوان ران (Upper femur) می‌باشند. پس از ۵۰ سالگی میزان شکستگی انتهای زنداعلی در خانمها شدیداً افزایش می‌یابد ولی در مردها میزان این نوع شکستگی با سن خیلی کمتر تغییر می‌کند. پس از ۶۵ سالگی بنظر نمی‌رسد که در خانمها میزان این نوع شکستگی چندان افزایش یابد. شکستگی سر استخوان ران (hip fracture) نیز در خانمها در سنین مختلف بیشتر از مردها است و یکی از علل مهم مرگ و میر و عارضه‌زائی می‌باشد. تقریباً ۲۷٪ خانمهایی که یک چنین شکستگی پیدا می‌کنند در عرض یکسال می‌میرند و حدود نصف خانمهایی که این نوع شکستگی دارند از درد طولانی مدت و ناتوانی رنج برده و ۲۰٪ آنها یکسال بعد، از لحاظ توانائی حرکت شدیداً آسیب پیدا می‌کنند. بیشتر شکستگی‌های مهره‌ای Subclinical هستند. میزان این نوع شکستگی با بالا رفتن سن زیاد می‌شود و در سن ۷۰ سالگی به حداکثر ۲۰٪ می‌رسد. در خانمها شکستگی مهره‌ها

حداقل ۱۰ برابر آقایان است.

نیروی لازم برای ایجاد شکستگی، بطور خطی با دانسیته استخوان ارتباط دارد و خطر شکستگی در خانمهایی حداکثر است که حداقل دانسیته استخوانی را دارند. اندازه‌گیری دانسیته استخوان به روش SPA و OPA (Single or Dual Photon absorptiometry) و روشهای دیگر انجام می‌گیرد. سلولهای اصلی استخوانی شامل اوستئوکلاستها، اوستئوبلاستها و اوستئوسیتها هستند که اوستئوبلاستها مسئول رسوب (deposition) ماتریکس خارج سلولی و مینرالیزیشن آن هستند. اوستئوکلاستها مسئول ریزورپشن (resorption) استخوان و غضروف کلسیفیه شده هستند و اوستئوسیتها می‌توانند در هماهنگ کردن پاسخ استخوان به استرس یا تغییر شکل کمک کنند.

از وزن خشک استخوان حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد را ماتریکس آلی و ۶۰ الی ۷۰ درصد آنرا نمک‌های معدنی تشکیل می‌دهند. جزء آلی اصلی استخوان کلاژن نوع I، اجزاء مهم یونی ماتریکس استخوان شامل کلسیم، فسفات، منیزیم، کربنات، هیدروکسیل، فلوراید، سترات و کلراید هستند. مهم‌ترین جزء کریستالی استخوانی هیدروکسی آپاتایت  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  است که بصورت کریستالهای سوزنی شکل می‌باشند. استخوان توسط اوستئوکلاستها



اوستئوبلاستها به همین ناحیه **remodelling** رفته و ابتدا ماتریکس خارج سلولی را در آنجا متمرکز کرده و سپس مینرالیزیشن آنرا کنترل می‌کنند. پروتئین اصلی که تشریح می‌شود کلاژن نوع I است.

### تنظیم فعالیت سلول استخوان

فعالیت سلول استخوان با عوامل سیستمیک و موضعی تنظیم می‌گردد. عوامل سیستمیک شامل عوامل دخیل در هومئوستاز کلسیم یعنی کلسی‌تونین، ویتامین D و هورمون پاراتیروئید هستند که هر سه اثرات مستقیمی روی سلولهای استخوان دارند. اثر اصلی کلسی‌تونین مهار ریزوپشن استخوان است. هورمون پاراتیروئید در شکل اوستئوبلاستها ایجاد تغییراتی می‌کند که نشان دهنده افزایش **resorption** استخوان است. ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> احتمالاً اثراتی روی اوستئوبلاستها و اوستئوکلاستها دارد. تولید اوستئوکالسین و فسفاتاز قلیائی توسط اوستئوبلاستها را زیاد می‌کند و **multinucleation** اوستئوکلاستها را تحریک می‌کند. استروژن یک اثر مهم در محافظت استخوان دارد و جانشین درمانی با این هورمون یکی از معمول‌ترین درمانها برای جلوگیری از اوستئوپوروز است. مکانیسم اثر این هورمون نامعلوم است ولی اثرات مستقیم روی سلولهای استخوان برای آن پیشنهاد شده است. در

و اوستئوبلاستها ریمادلد (**remodelled**) می‌شود که بصورت توام در یک سیکل فعالیت که بین ۳ تا ۶ ماه طول می‌کشد عمل می‌کنند. **resorption** استخوان توسط اوستئوکلاستها و جایگزینی آن با اوستئوبلاستها معمولاً با هم مرتبط هستند و پروسس‌های تخریب و ساخته شدن استخوان کم و بیش با هم برابری می‌کنند. این **Coupling** (ارتباط) احتمالاً از طریق پیام‌رسانهای سلولی ناشناخته‌ای انجام می‌گیرد که توسط هرکدام از این سلولها تولید می‌شوند.

پروسس **remodelling** هم در استخوان کورتیکال (متراکم) و هم در استخوان تراپیکولار (اسفنجی) اتفاق می‌افتد که ضمن آن اوستئوکلاستها به یک ناحیه از استخوان که باید ریمادلد شوند رفته و یونهای لاکتات و هیدروژن در سطح استخوان تشریح می‌کنند و باین ترتیب یک محیط اسیدی بوجود آورده و پروتئازهای مثل پروتئوگلیکاناز و کلاژناز تشریح شده و ماتریکس استخوان توسط این آنزیمها و بکمک عوامل شلاته کننده یون کلسیم مثل سترات، شکسته می‌شود و باعث حل شدن موادمعدنی می‌گردد. امکان دارد که آزاد شدن پروتئینهای مثل **Bone morphogenic proteins** بعنوان یک پیام یا عامل **Coupling** برای اوستئوبلاستها عمل کنند. پس از کامل شدن شکسته شدن ماتریکس استخوان، اوستئوکلاستها ناپدید می‌شوند. چند روز بعد

## ■ کلسیم پلاسما عمدتاً توسط اثرات هورمونهای پاراتیروئید و ویتامین D و مشتقات آن روی اسکلت و روده تنظیم می‌شود.

سلولهای شبه اوستئوبلاست گیرنده‌های استرادیول و پروتئین Oestrogen - receptor related تعیین هويت شده‌اند (ولی نه در اوستئوکلاستها). فرض شده که استروژنها اثرات انواع مختلف سایتوکین‌ها را (که باعث افزایش تبدیل سلولهای پایه یا Progenitor cells به اوستئوکلاستها می‌شوند) بلوکه می‌کنند. مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که استروژنها ترشح کلسی‌تونین را هم در خانمهای قبل از یائسگی (Pre-menopausal) و هم پس از یائسگی (Post-menopausal) افزایش می‌دهند. مطالعاتی نیز نشان داده که ترشح کلسی‌تونین در اوستئوپوروتیک‌های تثبیت شده کاهش می‌یابد.

فاکتورهای موضعی شامل سایتوکین‌ها، عوامل نمو و پپتیدهای دیگر هستند. سایتوکین‌ها، پپتیدهایی هستند که توسط سلولی تولید می‌شوند و بعنوان مدیاتور اوتوکرین، پاراکرین یا آندوکرین عمل می‌کنند. تعداد زیادی از سایتوکین‌ها روی استخوان اثر دارند که مهمترین آنها اینترلوکین I (IL-1)، فاکتور Tumour necrosis (TNF) و ایستترفرون - ۸ می‌باشند.

اینترلوکین I محصولی از منوسیت/ماکروفاژ است که می‌تواند بعضی از سلولهای شبه اوستئوکلاست را تحریک کند تا پروتئین‌زایی مثل کلاژناز را ترشح کرده و در شکسته شدن بافت همبند ماتریکس شرکت جویند. تولید اینترلوکین I پس از منوپوز افزایش می‌یابد و در بیماران مبتلا به اوستئوپوروز تولید آن

می‌تواند با استروژن درمانی متوقف شود. TNF نیز ریزورپشن استخوان را تحریک می‌کند و با اینترلوکین I بطور سینرژستیک عمل کرده و می‌توانند تولید همدیگر و سایر سایتوکین‌ها را افزایش دهند. تولید TNF نیز در خانمهای یائسه می‌تواند با استروژن درمانی مهار شود ولی استروژنها تولید آن را در خانمهای یائسه نشده و مردها مهار نمی‌کند.

ایستترفرون - ۸ ریزورپشن استخوان ناشی از اینترلوکین I و TNF را مهار می‌کند و می‌تواند بعنوان آنتاگونیست قوی اینها در نظر گرفته شود اما روی تحریک ریزورپشن ناشی از هورمون پاراتیروئید یا ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D اثر کمتری دارد. فاکتورهای نمو مختلف نیز تعیین هويت شده‌اند که فعالیت سلولی استخوان را تحت تاثیر قرار می‌دهند. از مهمترین آنها فاکتور نمو مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور نمو شبه انسولین و TGF-β (Transforming growth factor β) می‌باشند. PDGF ریزورپشن استخوان را تحریک می‌کند. TGF-β احتمالاً از ماتریکس استخوان آزاد شده و فعالیت اوستئوبلاستها و اوستئوکلاستها را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

از عوامل دیگری که در تنظیم فعالیت سلولهای استخوان دخیلند پروستاگلاندین‌ها (PGs) از همه مهم‌ترند که اثر آنها روی استخوان بطور in vitro

---

## ■ نقش اصلی آکالین فسفاتاز احتمالاً هیدرولیز پیروفسفات و لذا اجازه دادن به نمو کریستالهای هیدروکسی آپاتیت در یک شبه استخوان تازه سنتز شده و در حال مینرالیزیشن می‌شود.

---

□ یکی از بهترین و ثابت شده‌ترین روش پیشگیری که فرکانس شکستگی اوستئوپوروتیک را کاهش می‌دهد، استفاده از استروژنها است.

می‌شود که هر سه ریسک فاکتور برای شکستگی اوستئوپوروتیک هستند. بنظر می‌رسد که سیگار دانسته استخوان را با یک مکانیسم مستقل از اثرش روی وزن یا متابولیسم استروژن، کاهش می‌دهد. در افراد الکلی نیز دانسته استخوان کم است ولی دقیقاً معلوم نیست که به اثر مستقیم الکل در کم کردن فعالیت اوستئوبلاستها مربوط است یا این اثر مربوط به عدم مصرف غذای کافی و ورزش کم مربوط می‌شود. بنظر می‌رسد که الکل با هر دو روش دانسته استخوان را کاهش می‌دهد.

Bone loss احتمالاً از دهه سوم یا چهارم عمر شروع می‌شود و حداقل در مردها مربوط به کم شدن فانکشن اوستئوبلاستها است و کاهش دانسته تقریباً نیم درصد در سال است. در خانمها دانسته استخوان با آغاز کاهش فانکشن تخمدانها، شروع می‌شود و بیشتر مربوط به افزایش ریزورپشن استخوان است. ابتدا bone loss شدید است ولی پس از ۱۰-۸ سال سرعت total bone loss به کمتر از ۱٪ در سال تنزل می‌کند.

#### تغییرات بیوشیمیائی در پوکی استخوان

در یک شخص نرمال تقریباً ۶ میلی مول کلسیم در روز وارد اسکلت شده و از آن خارج می‌شود و مقدار کلسیمی که بدن را از طریق ادرار ترک می‌کند با مقدار کلسیمی که از روده جذب می‌شود متعادل هستند. کلسیم پلاسما عمدتاً توسط اثرات هورمونهای

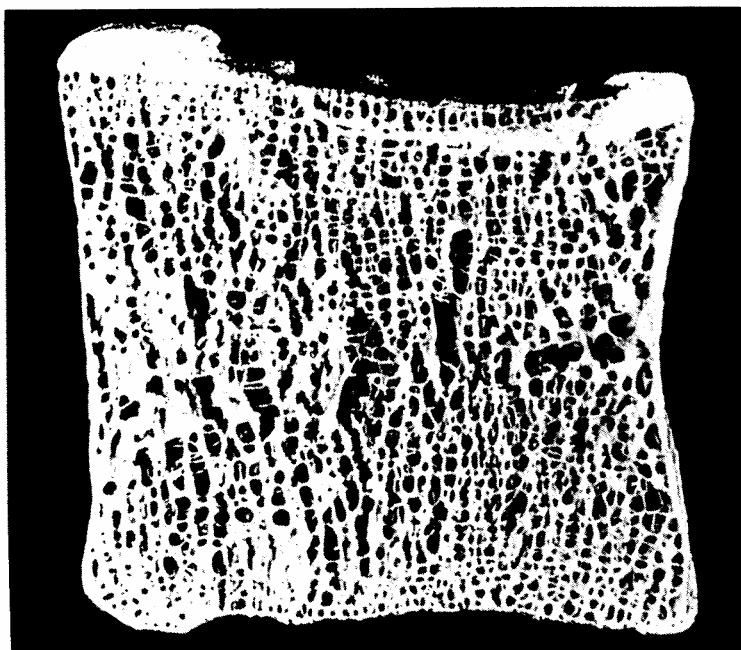
بخوبی مطالعه شده ولی نقش فیزیولوژیک آنها هنوز مشخص نیست. توانائی IL-1 و TNF و TGF- $\beta$  در تحریک ریزورپشن استخوان، ممکن است تا حدودی از طریق افزایش سنتز PGs واسطه‌گری شود و تولید این سایتوکین‌ها ممکن است توسط PGs تحت تاثیر قرار گیرد.

پیشنهاد شده که غلظت‌های کم PGs تحریک اوستئوکلاستها را تغییر می‌دهد. اثر حفاظتی استروژن روی استخوان در خانمهای اوستئوپوروتیک، ممکن است تا حدودی مربوط به اثر استروژن در تولید PGE<sub>2</sub> در استخوان باشد. البته عوامل سیستمیک و موضعی متعدد دیگر شناخته شده‌اند که مستقیماً روی سلولهای استخوان عمل می‌کنند ولی بحث درباره همه آنها خارج از حوصله این مقاله است.

عوامل مهم مشخص‌کننده پیدایش پوکی استخوان شامل حداکثر دانسته استخوان، میزان Bone loss و کیفیت و ساختمان استخوان می‌باشند. حداکثر دانسته پس از پایان نمو اسکلتی ایجاد می‌شود و شدیداً با عوامل ژنتیکی وابستگی دارد. از عوامل محیطی موثر بر حداکثر دانسته استخوان، رژیم غذایی و کار بدنی (ورزش) هستند. مصرف کلسیم در دوران کودکی و بلوغ آنرا تحت تاثیر قرار می‌دهند. ورزش طولانی مدت نیز باعث افزایش bone mass می‌شود و برعکس عدم تحریک منجر به bone loss می‌گردد. بهرحال مشخص شده که دریافت مقدار کافی کلسیم و داشتن یک زندگی فعال (active lifestyle) هر دو برای رسیدن به حداکثر دانسته استخوانی ضروری هستند. هیپواستروژنیسم در دوران جوانی باعث کاهش حداکثر دانسته استخوان شده و شخص را مستعد پوکی استخوان می‌کند. سیگار کشیدن باعث کاهش peak bone mass، یائسگی زودرس و لاغری

در محدوده منوپوز متابولیسم کلسیم بطور قابل توجهی تغییر می‌کند. هم *resorption* و هم *formation* استخوان زیاد می‌شوند ولی ساخته شدن بمراتب کمتر از ریزورپشن زیاد می‌شود و این منجر به تعادل منفی کلسیم (*negative calcium balance*) تقریباً ۵۰ میلی‌گرم در روز می‌شود که این مقدار کلسیم از ادرار دفع می‌شود. در موقع یائسگی کلسیم خون بالا می‌رود و منجر به کاهش جزئی در غلظت خونی PTH و ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> در اوایل یائسگی می‌شود. کم شدن ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> بنوبه خود منجر به افت جذب کلسیم از روده می‌شود. پس از یائسگی نسبت کلسیم /کره‌آتی‌نین در ادرار نااشتا زیاد می‌شود و بدن‌بال درمان با عوامل ضد ریزورپشن (*Antiresorptive*)

پاراتیروئید و ویتامین D و مشتقات آن روی کلیه، اسکلت و روده تنظیم می‌شود. ترشح PTH در پاسخ به افت غلظت پلاسمائی کلسیم زیاد می‌شود که مستقیماً روی کلیه اثر کرده و باز جذب کلسیم از لوله‌های کلیوی را افزایش می‌دهد. در ضمن سنتز ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> را در کلیه را افزایش می‌دهد که این ویتامین سپس در روده اثر کرده و باعث افزایش انتقال فعال کلسیم می‌شود. افزایش غلظت PTH باعث افزایش در ترن‌اور استخوان (*bone turnover*) می‌شود یعنی وقتی غلظت PTH بالای غلظت فیزیولوژیک باشد *resorption* غالب می‌باشد. هر نوع افزایش در کلسیم سرم، باعث کاهش آزاد شدن PTH شده و در مقابل آزاد شدن کلسی‌تونین را تحریک می‌کند.



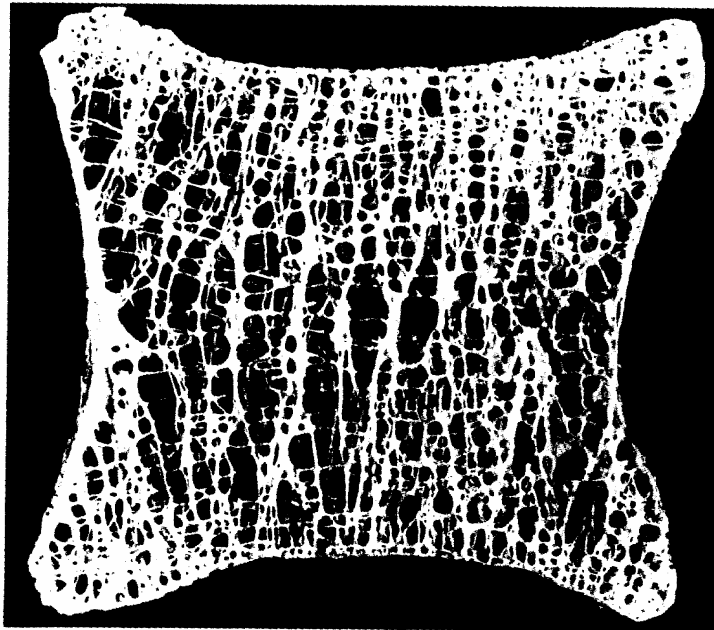
شکل (۱) - برش بدنه مهره از یک شخص نرمال که تراپیکولای طبیعی را نشان می‌دهد.

(Therapy) افت پیدا می‌کند.

در ضمن ساخته شدن کلاژنها از پروکلاژنها، پپتیدهای N- ترمینال و C- ترمینال آزاد می‌شوند. یک ملکول مرکب از سه جزء C-ترمینال (PCoII-I-C) در پلاسما می‌تواند اندازه‌گیری شود و در بیماری پاجت ظاهراً بالا می‌رود و با درمان موفق این بیماری با کلسی‌تونین یا بی‌فسفونیت‌ها پائین می‌آید. اخیراً غلظت خونی این اجزاء را با مصرف استروژن و پروژسترون در بیماران نیز پائین آورده‌اند.

اوستئوکالسین یا Bone Gla protein یک پروتئین غیرکلاژنی است که وسیعاً توسط اوستئوبلاستها سنتز می‌شود و یک marker حساس و ویژه برای فعالیت اوستئوبلاستیک در انواع بیماریهای متابولیک استخوان از جمله اوستئوپوروز می‌باشد. هیدروکسی پرولین محصولی از تجزیه شدن

نقش اصلی آلكالین فسفاتاز احتمالاً هیدرولیز پیروفسفات و لذا اجازه دادن به نمو کریستالهای هیدروکسی آپاتیت در یک شبه استخوان تازه سنتز شده و در حال مینرالیزیشن می‌شود. با افزایش ترن‌اور استخوان، بعلت افزایش تولید اوستئوبلاستیک، آلكالین فسفاتاز سرم بالا می‌رود ولی علل غیراستخوانی زیادی نیز وجود دارند که غلظت آنرا در سرم بالا می‌برند و تفسیر را مشکل می‌کنند. سنجش آلكالین فسفاتاز bone-specific با استفاده از مهار شیمیائی، ژل الکتروفورز و غیرفعال‌سازی با حرارت، ابداع شده است. تولید آنتی‌بادیهای مونوکلونال اختصاصی نسبت به ایزوآنزیمهای استخوانی می‌تواند حتی تستهای حساس‌تری را در آینده امکان‌پذیر کند.



شکل (۲) - برش بدنه مهره از یک بیمار مبتلا به پوکی استخوان که نازک شدن و از بین رفتن ترابکولارانشان می‌دهد که قدرت مکانیکی استخوان را به مخاطره می‌اندازد.

اوستئوپوروتیک داشته باشد. اجتناب از عدم تحرک و وجود پروتئین کافی، مواد معدنی و ویتامینها در رژیم غذایی از این اقدامات هستند.

### جانشین درمانی با هورمون

### Hormon replacement therapy

(HRT)

یکی از بهترین و ثابت شده‌ترین روش پیشگیری که فرکانس شکستگی اوستئوپوروتیک را کاهش می‌دهد استفاده از استروژنها است. گرچه مطالعات آینده‌نگر (prospective) در این زمینه انجام نشده ولی مطالعات گذشته‌نگر (retrospective) نشان داده که مصرف استروژنها بمدت ۵ سال باعث ۵۰٪ کاهش در خطر شکستگی سر استخوان ران شده و میزان شکستگی مهره‌ای را کاهش داده است. عمده اثر استروژنها مربوط به تاثیر آنها روی دانسیته استخوان است. استروژنها اگر مدت کوتاهی پس از یائسگی مصرف شوند اثر تأیید شده‌ای دارند. احتمال خطر ایجاد سرطان آندومتر با اضافه کردن پروژسترون Cyclical کاهش پیدا می‌کند. مطالعات متعددی نشان دادند که دانسیته استخوانهای بدن با مصرف استروژن بطور قابل توجهی افزایش پیدا می‌کند و اندازه گیریهای بیوشیمیائی نشان داده که کاهش قابل توجهی در ترن‌اور استخوان در بیماران تحت درمان با استروژنها بوجود می‌آید. در این مطالعات جانشین درمانی با هورمون (HRT) از راه خوراکی (۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه در روز با ۰/۱۰mg نورژسترون بمدت ۱۲ روز از ۲۸ روز) و یا استرادیول (۰/۰۵mg در روز از راه ترنس درمال با ۰/۲۰mg در روز نوراتی‌استرون‌استات بمدت ۱۴ روز هر ۲۸ روز مصرف شده‌اند.

کلاژن است و تقریباً ۱۰٪ تولید آن از ادرار بصورت فرم متصل به پپتید دفع می‌شود. جمع کردن ادرار، برای اندازه گیری هیدروکسی پرولین در ادرار ۲۴ ساعت برای بیماران چندان راحت نیست و لذا بیشتر نسبت هیدروکسی پرولین / کره‌آتی‌نین ادرار ناشتا اندازه گیری می‌شود که می‌تواند در نمونه کوچکی از ادرار تعیین گردد. مقدار هیدروکسی پرولین در ادرار می‌تواند با خوردن گوشت و ماهی در غذا، عفونتهای حاد و افزایش ترن‌اور کلاژن در بافتهای دیگر مثل پوست و غضروف، زیاد شود و لذا اگر این عوامل حذف نشوند نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند.

■ در افراد مسن، احتباس مایع در اثر مصرف استروئید آنابولیک می‌تواند خطر نارسائی قلبی را افزایش دهد.

### درمان پوکی استخوان

هیچ روش شناخته شده‌ای باعث معکوس شدن اوستئوپوروز نمی‌شود. اهداف درمان، ابقاء integrity اسکلت موجود و جلوگیری از بیشتر از بین رفتن آن می‌باشد.

روشهای درمان پوکی استخوان را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود. گروه اول عواملی که ریزورپشن استخوان را بتأخیر می‌اندازند (مثل استروژنها، کلسی‌تونین و بی‌فسفونیت‌ها) و گروه دوم آنهایی که ساخته شدن استخوان را تحریک می‌کنند (مثل استروئیدهای آنابولیک و فلوراید). اخیراً ترکیبی از این دو درمان، مورد تحقیق قرار گرفته است. افزایش دادن میزان ورزش و حذف کردن عوامل خطر می‌تواند نقشی در جلوگیری از شکستگی‌های

### کلسی تونین (Calcitonin)

کلسی تونین بطور مستقیم فعالیت اوستئوکلاستها را متوقف می‌کند. کلسی تونین‌های ماهی در انسان از مقاوم‌ترین کلسیتونین‌ها در برابر تجزیه شدن هستند و لذا بیشترین قدرت را به ازاء واحد وزن دارند. تزریق داخل عضلانی ۱۰۰ واحد بین‌المللی از کلسی تونین ماهی آزاد در روز از bone loss جلوگیری کرده و توده اسکلتی را تا حدودی در خانمهایی که شکستگی‌های

قطع مصرف استروژن منجر به bone loss با سرعت مشابه به ابتدای دوران یائسگی می‌شود. استروژنها ریزورپشن استخوان را مهار می‌کنند. ممکن است یک اثر مستقیم روی اوستئوبلاستها یا روی سائتوکین‌ها داشته باشند که ساخته شدن اوستئوبلاست را تنظیم می‌کنند. آنها همچنین ممکن است یک اثر غیرمستقیم از طریق افزایش ترشح کلسی تونین یا از طریق تحت تاثیر قرار دادن فاکتورهای موضعی، داشته باشند.



شکل (۳): تراکولا در استخوان اسفنجی مبتلا به اوستئوپوروز.



اوستئوپوروتیک دارند افزایش داده است. در خانمهای سالم دوزهای کوچک (20 IU) کلسی تونین سنتتیک انسانی از راه زیرجلدی سه بار در هفته، در اوایل شروع دوره یائسگی باندازه استروژنها در جلوگیری از bone loss موثر بوده است. FDA در امریکا تنها کلسی تونین را که برای درمان اوستئوپوروز تایید کرده، کلسی تونین ماهی آزاد است که توسط ساندوز تحت نام تجارتي Miacalcic ساخته می شود و از راه تزریقی یا intranasal، ریزورپشن استخوان را مهار می کند. مطالعه با کلسی تونین ماهی آزاد از راه داخل بینی نشان داده که هم در جلوگیری و هم در درمان پوکی استخوان با ارزش است و این راه مصرف عیب تزریقی بودن کلسی تونین را می پوشاند. کلسی تونین ساندوز در کشورهای دیگر اطریش مثل ایتالیا، ژاپن و اسپانیا نیز برای درمان پوکی استخوان تأیید شده است.

کرده است. در یک گروه از خانمهای مداوا شده وقوع شکستگی های جدید کمتر از گروه کنترل بوده است. این داروها در پوکی استخوان ناشی از استروئید احتمالاً سودمند هستند. امروزه بی فسفونیت های جدیدتر و قوی تر مثل Tifudronate (تی لودرونیت) و آمینوهیدروکسی پروپیلیدن دی فسفونیت ساخته شده اند که مصرف طولانی آمینوهیدروکسی پروپیلیدن دی فسفونیت بطور متوسط باعث ۳٪ افزایش در دانسیته استخوان کمری (lumbar bone) در سال شده است و در بعضی از بیماران پس از ۴ سال درمان دانسیته تا ۵۰٪ افزایش یافته است. برای اطلاعات بیشتر درباره بی فسفونیت ها به صفحه ۶ اسفندماه ۱۳۷۰ مجله رازی مراجعه فرمائید.

### استروئیدهای آنابولیک (Anabolic steroids)

معلوم نیست که ناندرولون، استانازول و متاندرستونولون که از استروئیدهای آنابولیک هستند، اثرات خود را روی استخوان ایجاد می کنند. فرض شده که آنها اثر مستقیمی روی اوستئوبلاستها یا پیش سازهای آنها داشته و یا اثری روی جلوگیری از ریزورپشن استخوانها دارند. این داروها در مردهایی که مبتلا به سیندرم کلاین فلتز (Klinefelter's Syndrome) و حالت های هیپوگنادی باشند موثرند. نشان داده شده که ناندرولون محتوی معدنی استخوان را در ۱۱ بیماری که بیش از دو سال با آن تحت درمان بوده اند باندازه ۶٪ افزایش داده است. در یک مطالعه دیگر ۲۱ بیمار با استانازول درمان شده و پس از ۲۹ ماه درمان، در مقایسه با ۱۷ بیماری که با پلاسبو درمان می شدند در گروه درمان مینرال استخوان ۴/۴٪ افزایش یافته و در گروه کنترل دانسیته استخوان تغییری نیافته است.

### بی فسفونیت ها

### (Bisphosphonates)

بی فسفونیت ها آنالوگ های پایدار پیروفسفیت هستند که به سطح استخوان متصل شده و فعالیت اوستئوکلاستی را مهار می کنند. دی سدیم اتی درونیت دانسیته استخوان را در زمان مبتلا به اوستئوپوروز اسپینال افزایش داده است. در این مطالعه بیماران با گروه کنترل که پلاسبو دریافت می کردند مقایسه شده اند که در گروه کنترل دانسیته استخوان کاهش پیدا

---

■ **بنظر می رسد که در اکثریت افراد بالغ که غذای کافی دریافت می کنند، استفاده از مکمل های کلسیم در دانسیته استخوان اثری نداشته و تأثیر جزئی داشته باشد.**

---

در ۱۳ بیمار یائسه متاندروستونولون تجویز شده و تغییرات در کلسیم توتال بدن آنها با استفاده از آنالیز Neutron activation با ۱۳ خانم دیگر که پلاسبو به آنها داده می‌شد مقایسه شده است و پس از بیش از ۲/۵ سال میزان کلسیم تام در گروه پلاسبو ۳٪ کم شده و در گروه درمان شده با استروئید آنابولیک ۲٪ افزایش پیدا کرده است. این افزایش در طول سال اول اتفاق می‌افتد و بعداً بیک پلاتو می‌رسد.

استروئیدهای آنابولیک با دوزهایی که در حال حاضر مصرف می‌شوند برای مصرف دراز مدت مناسب نیستند زیرا اگر از راه خوراکی مصرف شوند ایجاد lipid profile خیلی نامناسب می‌کنند. مصرف تزریقی آنها می‌تواند از این عارضه متابولیکی اجتناب کند ولی ایجاد مقاومت به انسولین می‌کند. در افراد مسن، احتیاس مایع در اثر مصرف استروئید آنابولیک می‌تواند خطر نارسائی قلبی را افزایش دهد.

## فلوراید

### (Fluoride)

بنظر می‌رسد که فلوراید با اثر مستقیم روی اوستئوبلاستها (تحریک اوستئوبلاستها)، ساخته شدن استخوان جدید را تحریک می‌کند و در بیماران مبتلا به اوستئوپوروز شدید توده استخوان ترایکولار را افزایش می‌دهد. گزارشات متعددی نشان می‌دهند که سدیم فلوراید (NaF) قادر به افزایش دانسیته استخوان ترایکولار است. گزارشاتی نیز وجود دارد که درمان با فلوراید منجر به افزایش وقوع شکستگی سر استخوان ران شده است. در خانمهایی که فلوراید می‌گیرند، ظاهراً تعادل کلسیم تغییری نمی‌کند و امکان دارد که استخوان از قسمت بالای استخوان ران و قسمتهای دیگر به اسپین redistribution پیدا می‌کند. توضیح

دیگر می‌تواند این باشد که کیفیت ساختمانی هیدروکسی آپاتیت فلورایددار خوب نبوده و تراکم نامنظم دارد. پاسخ به فلوراید بین بیماران مختلف خیلی متغیر است. بیمارانی که استخوان جوانتر دارند حداقل پاسخ را می‌دهند که علت آن شاید این باشد که فعالیت سلول استخوان در این بیماران از قبل بالا است و لذا کمتر قادر است توسط فلوراید افزایش یابد. در بیمارانی که فلوراید بویژه بصورت فراورده‌های Non-enteric Coated می‌خورند اثرات جانبی در دستگاه گوارش ممکن است ایجاد شود. این علائم معمولاً پس از قطع کوتاه مدت درمان فروکش می‌کنند. تقریباً در ۲۵ درصد بیماران در مفاصل اندام پائین درد Pseudoarthritic ظاهر می‌شود که مکانیسم این اثر جانبی معلوم نیست ولی غالباً همراه با افزایش غلظت فلوراید سرم و بالا رفتن آلکالین فسفاتاز است. درد معمولاً پس از چند هفته قطع درمان (off therapy) ناپدید می‌شود و در صورت استفاده از دوزهای کوچک فلوراید و زیر نظر داشتن فلوراید و آلکالین فسفاتاز سرم از این عارضه می‌توان اجتناب نمود.

با توجه به دامنه درمانی باریک (narrow therapeutic window)، اثرات جانبی و دلواپسی درباره شکستگی گردن فمورال، توصیه شده که درمان پوکی استخوان با فلوراید فقط باید در مراکز تخصصی انجام گیرد.

### توام درمانی و ADFR

اخیراً رژیم درمانی ADFR برای افزایش دادن دانسیته استخوان بکار گرفته شده و احتمالاً بیشتر از یک روش درمانی واحد سودمند واقع می‌شود. ADFR خلاصه free ، depress ، Activated

repeat & است باین معنی که ابتدا داروئی که قادر به تحریک ساخته شدن استخوان هست داده می‌شود، بدنبال آن داروئی داده می‌شود که ریزورپشن را مهار می‌کند. فرض شده که در طول free period، داروئی اولی بطور یکنواختی در هر ناحیه remodelling استخوان را افزایش می‌دهد. سیکل درمان برحسب نیاز تکرار می‌شود. در این نوع مطالعات، فسفات بعنوان عامل فعال کننده، همراه با کلسی‌تونین یا اتی‌درونیت مصرف شده است. بنظر می‌رسد که توام درمانی با فسفات/اتی‌درونیت نتایج بهتر از اتی‌درونیت دوره‌ای تنها ایجاد نکند شاید باین علت که نیمه عمر اسکلتی طولانی بی‌فسفونیتها، آنها را برای ADFR نامناسب می‌کند. در یک مطالعه دیگر بعنوان فعال کننده، هورمون پاراتیروئید و بعنوان ساپرسور از کلسی‌تونین استفاده شده و نتایج اولیه کار دلگرم کننده بوده است.

## ویتامین D

دلیلی وجود ندارد که ویتامین D یا آنالوگهای آن ارزشی در درمان یا جلوگیری از پوکی استخوان در دنیای غرب داشته باشد. گرچه مطالعات زیادی از ژاپن نشان داده که وقوع شکستگی کاهش پیدا می‌کند. دوزهای از متابولیت‌های ویتامین D که برای ایجاد اثر مثبت روی استخوان لازم است همراه با اثرات جانبی سمی است. شاید متابولیت‌های جدید ویتامین D از بروز اثرات جانبی اجتناب کنند.

## کلسیم

بنظر می‌رسد که در اکثریت افراد بالغ که غذای کافی دریافت می‌کنند استفاده از مکمل‌های کلسیم در دانسیته استخوان اثری نداشته و یا اثری جزئی داشته

باشد. در چند مطالعه آینده‌نگر، اثرات مکمل‌های کلسیم روی دانسیته استخوان مطالعه شده است. گرچه در یکی از این مطالعات ملح خاصی از کلسیم وقتی به زنهای مسنی که غذای آنها کلسیم کمی داشته، داده شد اثراتی روی دانسیته استخوان ایجاد کرده ولی دلیلی وجود ندارد که افزایش کلسیم موجود در غذا به بیش از ۵۰۰ mg/day در بزرگسالان بطور قابل توجهی سودمند باشد. یقیناً، تاثیر افزایش جزئی در تراکم استخوان توسط تغییر در مقدار کلسیم دریافتی برای جلوگیری از شکستگی‌های ناشی از به زمین خوردن ناکافی می‌باشد. باین جهت عقیده برای افزایش کلسیم دریافتی برای سودمند واقع شدن در استخوان‌بندی بدن هنوز مورد بحث و جدل است.

## ورزش

ورزش بیش از اینکه یک آلت‌رناتیو برای درمان فعال برای پوکی استخوان باشد یک وسیله کمکی برای جلوگیری از bone loss است. بیمارانی که پوکی استخوانی ندارند بهتر است ورزشهایی مثل قدم زدن، پرش و بازی تنیس انجام دهند. در بیماران با پوکی استخوانی تثبیت شده از انجام ورزشی که شامل حرکات خشن و خم کردن پشت باشد باید اجتناب شود.

مآخذ:

1- Rees, J et al. *Clinical pharmacology & Therapeutics. Osteoporosis, 210-211, Churchill Livingstone, 1993.*

2- Stevenson, J.C et al. *An Atlas of osteoporosis, 15-34, The parthenon Publishing Group, 1992.*

3- WHO publication, *Health Horizons, calcitonin made for treatment, N18, 23, 1993.*