

تراکم استخوان در دوران بارداری و شیردهی

دکتر کوروش صادقی^۱، دکتر زهره لبانی مطلق^۲، دکتر محمد سلدوزیان^۳

۱. گروه داروساز بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

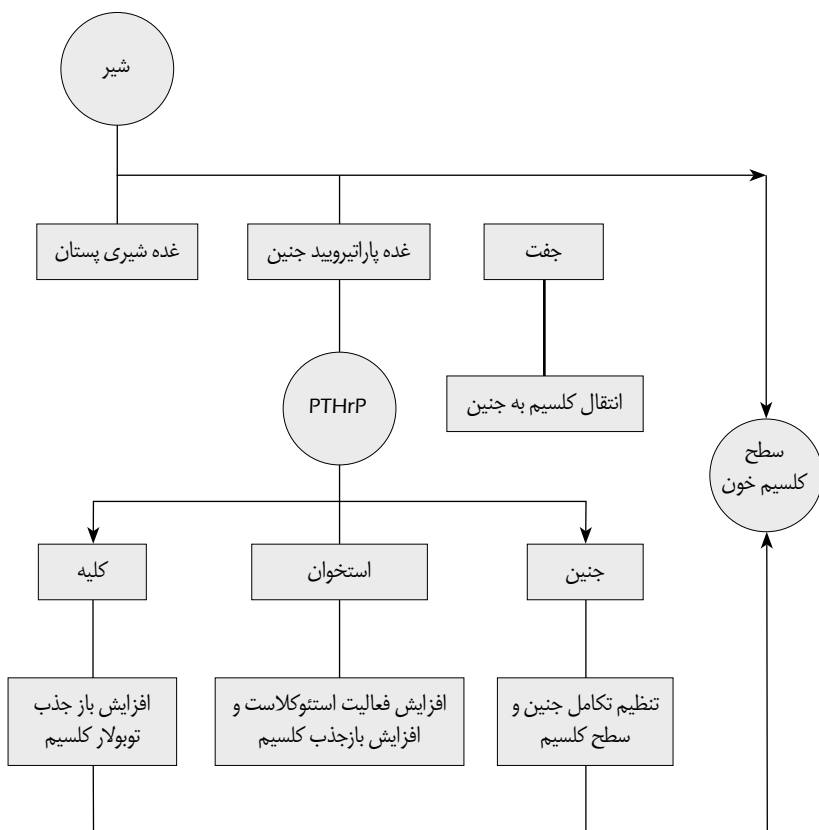
۲. دستیار داروساز بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. گروه داروساز بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

■ مقدمه

طی بارداری تغییرات فیزیولوژیک بسیاری، همچون تغییرات در سطح کلسیم، فسفات و سطح هورمون‌های موثر بر کلسیم رخ می‌دهد. جفت^۱، طی بارداری و پس از آن غدد شیری سینه^۲، پیتید و ابسته به هورمون پاراتیروئید (PTHrP³) را تولید می‌کنند و این هورمون با وجود اثر متفاوت بر گیرنده‌های نوع ۲ هورمون پاراتیروئید، از نظر عملکرد نیز مشابه آن است. از طرف دیگر، جفت عملکرد تولید و متابولیسم ویتامین D را نیز انجام می‌دهد. هورمون PTHrP سبب بازجذب استخوانی با اثر بر استئوکلاست‌ها^۴ شده و کلسیم را از سیستم اسکلتی به حرکت در می‌آورد و سطح سرمی آن را در مادر، با

وجود مصرف کلسیم توسط جنین و بعد از آن توسط شیرخوار، در حد طبیعی حفظ می‌نماید. عوامل زیاد دیگری نیز بر متابولیسم استخوان در دوران بارداری تاثیر می‌گذارند. از این موارد می‌توان به افزایش میزان هورمون‌های استروژن یا پرولاکتین اشاره نمود، البته اثرات این تغییرات به صورت کامل مشخص نشده است. افزایش گذرای نسبت RANKL^۵ به استئوپروتگترین^۶ که ممکن است سبب افزایش جذب استخوانی، پوکی استخوان و شکستگی شود، نیز نشان داده شده است. لازم به ذکر است که مطالعات طولانی مدت ارتباطی با تعداد دفعات بارداری و بروز پوکی استخوان نشان نداده‌اند. تصویر (۱) تاثیر این هورمون بر هموستاز کلسیم را به نمایش می‌گذارد.



تصویر ۱. تاثیرات هورمون PTHrP طی بارداری و شیردهی.

مکانیسم‌های متعددی تنظیم می‌گردد. این مکانیسم‌ها به صورت کلی در جدول (۱) مورد اشاره قرار گرفته‌اند و در ادامه مورد بحث قرار خواهند گرفت:

الف) جذب گوارشی کلسیم

نیاز بیشتر بدن به کلسیم طی دوران بارداری و شیردهی، ممکن است با افزایش دریافت غذایی کلسیم و یا افزایش کارایی مکانیسم‌های جذب

به دلیل نگرانی‌های مربوط به تابش اشعه، انجام آزمایشاتی همچون سنجش تراکم استخوانی با استفاده از اشعه X (DEXA⁷) جهت بررسی تراکم استخوان در طی بارداری به جز شرایطی مانند بررسی ساعد با محافظت ویژه از مادر و جنین امکان پذیر نمی‌باشند.

■ هوموستاز کلسیم طی بارداری

سطح کلسیم خون در افراد باردار توسط

د) انتقال جفتی کلسیم

جهت تامین نیازهای جنین، کلسیم به صورت فعال از جفت به جنین انتقال می‌یابد. بررسی‌ها نشان داده‌اند که غلظت کلسیم سرمی جنین حدود $1-2 \text{ mg/dl}$ از مادر بالاتر می‌باشد. در ماه‌های انتهایی بارداری، افزایش انتقال کلسیم و افزایش پروتئین اتصال یابنده به کلسیم^{۱۰} در جفت به واسطه ویتامین D رخ می‌دهد. بنابراین، ویتامین D و PTHrP نقش به‌سزایی در انتقال کلسیم از طریق جفت دارند.

ه) هورمون‌های کلسی‌تروپیک^{۱۱}

هورمون‌های اصلی موثر در هموستاز کلسیم شامل ویتامین D، کلسی‌تونین و PTH می‌باشند که به اینها هورمون‌های کلسی‌تروپیک نیز گفته می‌شود. اگرچه در گذشته تصور می‌شد که سطح PTH در بارداری افزایش می‌یابد اما در مطالعات جدید به خاطر روش‌های آزمایشگاهی دقیقتر نشان داده شده که سطح این هورمون در دوران بارداری پایین تا طبیعی باقی می‌ماند. اگرچه سطوح هورمون کلسیتونین طی دوران بارداری به واسطه تولید از طریق منابع تیروئیدی و غیر تیروئیدی (جفت و سینه) افزایش نشان می‌دهد، با این حال، اثرات محافظتی از استخوان‌های مادر توسط این هورمون اثبات نشده است.

به‌طور کلی، برآیند اثرات مکانیسم‌های مختلف باعث می‌گردند سطح پلاسمایی کلسیم یونیزه در فرد باردار بدون تغییر بماند و سطح کلسیم تام به خاطر تغییر در اتصالات پروتئینی و مکانیسم‌های تریقی در آزمایش‌های جدول (۱) گزارش گردد.

گوارشی جبران شود. اگرچه تمایل به غذاهای حاوی کلسیم بالا در افراد باردار مشاهده شده است، با این حال، مکانیسم اصلی افزایش دسترسی مادر به کلسیم افزایش کارایی جذب گوارشی کلسیم عنوان گردیده است، تا حدودی این اثر را می‌توان به افزایش تولید ویتامین D توسط جفت نسبت داد.

ب) حفظ کلیوی کلسیم

اگرچه حفظ کلیوی کلسیم مکانیسم دیگری برای حفظ سطح کلسیم در افراد باردار می‌باشد، با این حال، به دلیل افزایش فیلتراسیون گلومرولی^۸ در ماه‌های انتهایی دوران بارداری، دفع بسیاری از ترکیبات ادراری از جمله آمینواسید، گلوکز و کلسیم به صورت معمول ادامه پیدا می‌کند و مکانیسم حفظ کلیوی ممکن است اثر بارزی در حفظ کلسیم نشان ندهد. حفظ کلسیم به واسطه کاهش دفع کلیوی بیشتر در خانم‌های باردار با کمبود ویتامین D مشاهده می‌شود و کاهش دفع کلسیم ادراری^۹، ناشی از این شرایط می‌تواند با افزایش فشار خون بارداری مرتبط باشد.

ج) متابولیسم استخوانی

تأثیرات بارداری بر متابولیسم استخوان به‌طور کامل مشخص نیست. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که تراکم استخوان در بارداری افزایش می‌یابد تا در زمان شیردهی نیازهای مادر و شیرخوار را تامین کند، با وجود این، نتایج متناقضی گزارش شده است و نیاز به مطالعات بیشتری وجود دارد.

جدول ۱- مکانیسم‌های هموستاز کلسیم در دوران بارداری

مکانیسم	تأثیر
جذب گوارشی	افزایش
حفظ کلیوی	کاهش
متابولیسم استخوانی	کاهش یا افزایش
انتقال جفتی	افزایش
هورمون‌های کلسی تروفیک	بدون تغییر یا افزایش
برآیند: کاهش در سطوح گزارش شده از کلسیم تام و عدم تغییر در سطح کلسیم یونیزه	

■ هموستاز کلسیم در دوران شیردهی

طی دوران شیردهی مادر به میزان حدوداً ۳۵۰ میلی‌گرم کلسیم در روز از طریق شیر از دست می‌دهد که این میزان، تنها اندکی از مقدار کلسیم ترشح شده از طریق ادرار بیشتر است. سطح کلسیم در شیردهی به خاطر مکانیسم‌های متعددی تغییر می‌یابد که در جدول (۲) به اختصار به آنها اشاره شده است و در ادامه نیز مورد بحث قرار می‌گیرند:

الف) جذب گوارشی کلسیم

اگرچه میزان جذب روده ای کلسیم طی سه ماهه آخر بارداری به صورت قابل ملاحظه‌ای افزایش پیدا می‌کند، اما چنین افزایشی در جذب کلسیم در دوران شیردهی مشاهده نشده است. با توجه به مکانیسم‌های ذکر شده، سطح فرم فعال ویتامین D در دوران بارداری افزایش پیدا می‌کند، اما این سطح طی روزهای پس از زایمان به حد طبیعی بازگشته و طی دوران شیردهی در همان میزان باقی می‌ماند و به این دلیل، جذب گوارشی کلسیم در دوران شیردهی مشابه فرد غیر باردار بوده و نسبت به دوران بارداری کاهش نشان می‌دهد.

ب) ترشح ادراری کلسیم

در مقاطعی به غیر از دوران‌های بارداری و شیردهی، میزان تقریبی ۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم روزانه از طریق ادرار دفع می‌گردد و در خانم‌های شیرده تقریباً همین میزان از کلسیم نیز طی روز از طریق شیر از ترشح می‌گردد، بنابراین، تغییرات اندک در میزان کلسیم دفع شده تأثیر به‌سزایی در بالانس کلسیم در دوران شیردهی دارند. طی شیردهی فیلتراسیون گلومرولی به حد پایینتری نسبت به بارداری و مشابه با میزان طبیعی قبل از دوران بارداری، کاهش می‌یابد و دفع ادراری کلسیم متعاقب این امر معمولاً تا ۵۰ میلی‌گرم در روز کاهش نشان می‌دهد.

ج) متابولیسم استخوانی

در دوران شیردهی کاهش تراکم استخوان پس از ۲ الی ۶ ماه از وضع حمل مشاهده می‌گردد و میزان کاهش تراکم استخوان نسبت مستقیمی با مقدار شیر دریافتی توسط نوزاد نشان می‌دهد. استخوان‌های تراکولار^{۱۲} مانند ستون فقرات، لگن^{۱۳}، فمور^{۱۴} و قسمت انتهایی رادیوس، بیشتر

سطوح تام و یونیزه کلسیم در شیردهی بالاتر باشد.

■ پوکی استخوان ناشی از بارداری و شیردهی (PLO)¹⁶

پوکی استخوان در خانم‌های جوان ناشایع می‌باشد اما احتمال آن در شرایطی مانند پرکاری تیروئید¹⁷ و درمان طولانی مدت با داروهای خانواده گلوکوکورتیکوئید¹⁸ افزایش می‌یابد با توجه به این مطالب تشخیص پوکی استخوان قبل از و یا طی دوران بارداری به صورت شایعی مشاهده نمی‌شود. خانم‌های جوان به ندرت و تحت شرایط خاصی تحت

از استخوان‌های کورتیکال¹⁵ تحت تاثیر تغییرات متابولیسم استخوان در دوران شیردهی، قرار می‌گیرند. به نظر می‌رسد کاهش تراکم استخوانی اسکلت مادر نتیجه ای طبیعی ناشی از شیردهی باشد که با افزایش دریافت کلسیم بیشتر از مقدار مجاز توصیه شده قابل پیشگیری نیست. مکانیسم اصلی حفظ غلظت کلسیم خون در دوران بارداری افزایش جذب گوارشی آن می‌باشد در حالی که طی دوران شیر دهی مکانیسم غالب برای این امر، برداشت کلسیم از استخوان و کاهش دفع کلیوی این یون است. مطالعات نشان داده اند که پس از

جدول ۲- مکانیسم‌های موثر بر هموستاز کلسیم در دوران شیردهی

تاثیر	مکانیسم
طبیعی	جذب گوارشی
افزایش	حفظ کلیوی
افزایش	متابولیسم استخوانی
بدون تغییر	هورمون‌های کلسی تروپیک
برآیند: افزایش در سطوح گزارش شده از کلسیم تام و یونیزه	

غربالگری با آزمون DEXA قرار می‌گیرند، از این رو، تشخیص پوکی استخوان قبل از و یا طی دوران بارداری با بروز شکستگی‌های مهم ناشی از پوکی استخوان علامت دار مطرح می‌گردد. از عللی که برای پوکی استخوان اولیه یا ثانویه در افراد مطرح می‌باشد، می‌توان به سطوح افزایش یافته هورمون PTHrP تولید شده از سینه یا جفت اشاره نمود، سطح بالای این هورمون ممکن است با افزایش بازجذب کلسیم از استخوان‌ها و بروز شکستگی در استخوان‌ها و به خصوص ستون فقرات همراه

اتمام دوران شیردهی، تراکم استخوان‌ها به حد پایه باز می‌گردد (۳).

(د) هورمون‌های کلسی تروپیک

در رابطه با تغییرات این هورمون‌ها در دوران شیردهی، کاهش سطح ویتامین D نسبت به دوران بارداری و بازگشت سطح هورمون‌های پاراتیروئید و کلسیتونین به میزان طبیعی و باقی ماندن آن‌ها در این سطح قابل توجه هستند. به طور کلی، برآیند مکانیسم‌ها سبب می‌گردد که

باشد. پوکی استخوان گذرای ناشی از بارداری در استخوان لگن ناشایع است و علائم آن با کاهش تراکم استخوان (BMD^{19}) در قسمت‌های گردن و سر استخوان Femur و درد لگن در اواخر دوران بارداری بروز می‌یابد.

میزان تغییرات گزارش شده در BMD در دوران بارداری و شیردهی به صورت تقریبی به ترتیب ۲ درصد در استخوان رادیوس و ۵/۲ درصد در ستون فقرات گزارش شده است. مطالعات با مدت زمان طولانی تر نشان داده اند که تراکم استخوان با آغاز مجدد سیکل قاعدگی به حالت قبل باز می‌گردد. ارتباطی بین میزان دریافت کلسیم در دوران بارداری، تغییرات وزن در این دوران یا BMD اولیه در فرد و بروز پوکی استخوان مشاهده نشده است. مطالعات نشان داده اند که دریافت میزان زیاد کلسیم محافظتی در برابر کاهش تراکم استخوان Femur و ستون فقرات ایجاد نمی‌نماید، بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که کاهش تراکم استخوان طی دوران‌های بارداری و شیردهی به واسطه باز جذب کلسیم از استخوان‌های تری‌کولار رخ می‌دهد و شروع قاعدگی سبب بازگشت تراکم این استخوان‌ها به حد پایه می‌گردد.

■ درمان

در مطالعات گزارش گردیده که اگرچه پوکی استخوان ناشی از بارداری و شیردهی پیش‌آگهی مطلوبی دارد، اما به‌طور معناداری بر میزان درد و کیفیت زندگی مادر تاثیرگذار بوده و حتی ممکن است به اختلالات روانی شدید منجر گردد. درمان ایمن پوکی استخوان در دوران‌های بارداری و شیردهی

شامل به‌کارگیری کلسیم و ویتامین D می‌باشد. ایمنی داروهای موثر در درمان پوکی استخوان طی بارداری مشخص نیست.

با تجویز بیس فسفونات‌ها^{۲۰} در طی بارداری یا آزادسازی این داروها از استخوان‌های بیماری که پیش از دوران بارداری این داروها را دریافت کرده باشد، عبور دارو از جفت و تداخل با تشکیل استخوان در جنین محتمل می‌باشد. اگر چه چند گزارش موردی تجویز بیس فسفونات‌ها در بارداری عارضه در مادر و جنین را گزارش کرده اند، اما با این حال، نتایج قابل اطمینان نیستند و باید سود مصرف این داروها در بارداری در مقابل معایب آن‌ها سنجیده شود. مصرف این داروها پس از خاتمه بارداری و اتمام شیردهی می‌تواند ادامه یابد. در صورتی که مادری طی دوران بارداری با بیس فسفونات‌ها مواجه داشته باشد، توصیه می‌شود سطح سرمی کلسیم نوزاد طی دوماه پس از زایمان مورد ارزیابی دوره ای قرار گیرد. با توجه به این که مستنداتی از ایمنی داروهای بیس فسفونات طی دوران بارداری در دسترس نیست، توصیه می‌شود حتی با وجود احتمال جذب پایین این دسته دارویی از طریق شیر در نوزاد، از داروهای جایگزین، به‌خصوص در شیرخوار تازه به دنیا آمده و یا نارس، استفاده شود. داروی رالوکسیفن^{۲۱} در خانم‌ها پیش از یائسگی کاربردی ندارد. داروی تری‌پاراتاید^{۲۲} در زمانی که سطوح اپی‌فیز بیمار باز باشند، نباید تجویز گردد و به همین دلیل در بارداری به دلیل احتمال آسیب به جنین منع مصرف دارد. داروی دنوزومب^{۲۳} نیز، با وجود ملکول بزرگ و احتمال جذب کم از طریق شیر در بارداری ایمن نیست و تا زمان دسترسی به

زایمان داروهای ضد پوکی استخوان می‌تواند ادامه یابد و شیردهی ممکن است بدلیل افزایش سرعت کاهش تراکم استخوان منع گردد. مصرف کلسیم و ویتامین D می‌تواند طی بارداری ادامه یابد.

به‌طور خلاصه، پوکی استخوان در بارداری ناشایع است و می‌تواند ثانویه به مشکلات دیگر در بارداری بروز یابد. BMD طی بارداری و شیردهی کاهش می‌یابد ولی پس از آغاز مجدد سیکل‌های قاعدگی به حد پایه خود باز می‌گردد. در صورت امکان بهتر است درمان را به کلسیم و ویتامین D محدود نمود و سایر داروهای ضد پوکی استخوان تا اتمام شیردهی متوقف گردد مگر آنکه مزایای درمان به معایب آن غالب باشد.

شواهد کافی از ایمنی دارو، باید با احتیاط استفاده شود. گزارش‌های موردی از درمان با عوامل درمانی مختلف در دسترس است، با این حال، نیاز به درمان با در نظر گرفتن افزایش یافتن تراکم استخوان پس از دوران شیردهی در عمده خانم‌هایی که با تظاهرات شکستگی طی بارداری و شیردهی مراجعه می‌کنند، مورد شک است.

جهت مدیریت درد ناشی از شکستگی‌های ستون فقرات می‌توان از استراحت و داروهای ضد درد انتخابی در دوران شیردهی و بارداری کمک گرفت و در صورتی که شکستگی منجر به محدودیت حرکت شدید شده باشد، توصیه به استفاده از پروفیلاکسی علیه ترومبوز وریدهای عمقی شده است. پس از

زیرنویس‌ها

1. Placenta
2. Breast
3. parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)
4. Osteoclasts
5. Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL)
6. Osteoprotegrin
7. dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)
8. Glomerular filtration
9. Hypocalciuria
10. Calcium binding protein
11. Calcitropic
12. Trabecular
13. Hip
14. Femur
15. cortical
16. Pregnancy and Lactation-associated Osteoporosis (PLO)
17. Hyperthyroidism
18. Glucocorticoids
19. Bone Mineral Density (BMD)
20. Bisphosphonates
21. Raloxifene
22. Teriparatide
23. Denosumab

منابع

1. Leere JS, Vestergaard P. Calcium Metabolic Disorders in Pregnancy: Primary Hyperparathyroidism, Pregnancy-Induced Osteoporosis, and Vitamin D Deficiency in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2019.
2. Marya R. Calcium homeostasis during pregnancy and lactation: role of vitamin D supplementation. *Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL*. 2018;13(1)
3. Cohen A. Kamanda Kosseh M. Dempster DW, Zhou H. Müller R. Goff E. Women With Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis (PLO) Have Low Bone Remodeling Rates at the Tissue Level. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019.
4. Gehlen M. Lazarescu AD. Hinz C. Schwarz-Eywill M. Pfeifer M, Balasingam S, et al. Long-term outcome of patients with pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) with a particular focus on quality of life. *Clinical rheumatology*. 2019:1-9.
5. Alendronate: TOXNET. Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~YCYwVg:1:3@rec~0,ref~0,@>.
6. Denosumab: TOXNET. Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~IRGott:1:3@rec@>.

