

اثر تیولون بر دانسیته‌ی استخوانی و معیارهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان در زنان یائسه

زینب حیدری^۱، دکتر سعیده ضیایی^۲

خلاصه

مقدمه: یائسگی یکی از مراحل طبیعی زندگی زنان می‌باشد که با مشکلات عدیده‌ای همراه است که پوکی استخوان از شایع‌ترین آن‌ها می‌باشد. در پژوهش حاضر بر آن شدیم تا به بررسی مقایسه‌ای اثر تیولون بر پیش‌گیری از استئوپروز در زنان یائسه‌ی سالم بپردازیم. تیولون یک استروئید صناعی دارای اثرات استروژنیک، پروژستازنیک و آندروژنیک است.

روش‌ها: در این مطالعه، ۸۷ نفر خانم یائسه‌ی دارای شرایط مطالعه به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه اول روزانه ۲/۵ میلی‌گرم تیولون به همراه کلسیم-دی و گروه دوم تنها کلسیم-دی دریافت کردند. در ابتدای مطالعه و بعد از ۶ ماه درمان، فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان (آلکالان فسفاتاز سرم و Ca/Cr ادرار) در آنان اندازه‌گیری شد. سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور نیز در ابتدا و بعد از ۹ ماه درمان توسط تکنیک جذب سنجی با انرژی دوگانه (DEXA) اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: در گروه تیولون کاهش آلکالان فسفاتاز سرم و افزایش Ca/Cr ادرار معنی‌دار بود. T-score، Z-score و BMD مهره‌های کمری و گردن فمور نیز در گروه تیولون به صورت معنی‌داری افزایش یافت. مقایسه‌ی قبل و بعد از درمان فاکتورهای سنجش تراکم استخوان و معیارهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان در گروه کلسیم-دی اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. در مقایسه‌ی بین گروهی، میانگین تغییرات فاکتورهای سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور و فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان بین گروه درمان شده با تیولون و گروه شاهد در مرحله‌ی قبل و بعد از درمان از نظر آماری معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: تیولون اثرات مفیدی بر مارکرها و دانسیته‌ی استخوان دارد و مانع از دست دادن استخوان و پوکی استخوان در زنان یائسه می‌شود.

واژگان کلیدی: تیولون، سنجش تراکم استخوان، معیارهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان، یائسگی.

مقدمه

۷/۲۵ درصد کل جمعیت کشور را تشکیل می‌دهد. بر اساس این سرشماری، جمعیت سالمند کشور در سال ۱۴۰۵ به ۱۵ میلیون و ۸۰۰ هزار نفر خواهد رسید که ۱۴/۷ درصد جمعیت ۱۰۷ میلیون و ۳۴۰ هزار نفری کشور در آن سال خواهد بود. بنابراین می‌توان گفت که تا ۲۰ سال آینده، جمعیت سالمندی کشور ۳ برابر می‌شود (۱). امروزه جمعیت مسن بزرگ‌ترین جمعیت بیمار و نیازمند کمک انسانی است و به زودی جمعیت

جمعیت ۵۰ ساله و بیشتر در کشور ما در سرشماری سال ۱۳۸۵، ۱۳/۰۴ درصد از کل ایرانیان را شامل می‌شود که ۴۶ درصد این جمعیت را زنان تشکیل می‌دهند. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ یک چهارم جمعیت ایران سالمند شوند. از جمعیت ۷۰ میلیون و ۴۷۰ هزار نفری ایران، پنج میلیون و ۱۱۲ هزار سالمند بالای ۶۰ سال در کشور زندگی می‌کنند که این میزان

^۱ مری، گروه مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، اصفهان، ایران.

^۲ استاد، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: زینب حیدری، مری، گروه مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، اصفهان، ایران.

درمان به کار دشواری مبدل می‌شود. پس از دوره‌ی طولانی مدت هیپواستروژنمی، کاهش استخوان فقط به طور نسبی برگشت پذیر است. به همین علت در اغلب زنان روش عملی‌تر و مؤثرتر این است که برای جلوگیری از کاهش استخوان، درمان در هنگام یائسگی و نه پس از کشف نشانه‌های اولیه استئوپروز آغاز شود (۵). با وجود پیشرفت‌های اساسی در تشخیص و درمان استئوپروز، تحقیقات برای یافتن ترکیب دارویی جدید که مؤثرتر، سالم‌تر و قابل قبول‌تر باشد، هنوز ادامه دارد. برای مدت زمان طولانی، اولین انتخاب جهت پیش‌گیری از استئوپروز ناشی از یائسگی هورمون‌درمانی جایگزین (HRT) بود (۱۰-۷). با وجود آن که هورمون‌درمانی جایگزین ممکن است کیفیت زندگی زنان را بهبود بخشد، انتشار نتایج پژوهش‌های پیشگامان سلامت زنان (WHI) و مطالعه‌ی میلیونی زنان منجر به تغییر نگرش درباره استفاده از هورمون‌درمانی شد (۱۲-۱۱).

تیبولون، استروئیدی صناعی با اثرات متفاوت از هورمون‌درمانی بر پایه‌ی استروژن و تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده‌ی استروژن (Selective Estrogen Receptor Modulators یا SERMs) است (۱۳) که به صورت یک ترکیب اختصاصی بافت‌هایی مانند استخوان، واژن و مغز، اثرات استروژنیک اعمال کرده، موجب بهبود عوارض می‌شود و هم‌زمان از ایجاد این اثرات در آندومتر و بافت پستان جلوگیری می‌کند (۱۳، ۵، ۲). تیبولون یک ترکیب اختصاصی بافتی است که از نظر ساختمانی با مشتقات ۱۹-نورتستوسترون مرتبط است؛ این مواد فعالیت‌های استروژنیک، پروژستازنیک و آندروژنیک ضعیف دارد (۱۴). تیبولون به دلیل متابولیسم متغیر و منحصر به فرد خود، آثار

مسن به عنوان مهمترین مشکل اجتماعی، جایگزین رشد جمعیت خواهد شد (۲).

یائسگی به صورت قطع دائمی قاعدگی به مدت یک سال تعریف می‌شود و از نظر فیزیولوژیک با کاهش ترشح استروژن ناشی از فقدان عملکرد فولیکولی ارتباط دارد. در طی این دوره‌ی طولانی، زنان مستعد بیماری‌هایی هستند که در اثر کمبود استروژن ایجاد می‌شوند. با توجه به تعداد رو به رشد زنانی که سالانه به دوره‌ی بعد از یائسگی می‌رسند و مسائل جسمی و روانی مرتبط با یائسگی (۳)، مشکلات بعد از یائسگی از دیدگاه بهداشت عمومی اهمیت زیادی دارد و نیاز به یک راه حل مناسب، هزینه-اثر بخش و بی‌ضرر برای پیش‌گیری و درمان این عوارض احساس می‌شود (۴-۳).

مشکلات بهداشتی مربوط به کمبود استروژن بیشتر از این که حاد باشند، حالت مزمن دارند. به عنوان مثال، استئوپروز (Osteoporosis) اغلب تا چند دهه پس از یائسگی، یعنی هنگامی که درمان آن دشوارتر است، از نظر بالینی آشکار نمی‌شود (۵). «استئوپروز» که شایع‌ترین مشکل استخوانی در افراد سالمند است، توده‌ی استخوانی را با نسبت طبیعی مواد معدنی به ماتریکس کاهش می‌دهد و سبب افزایش احتمال شکستگی می‌شود. خطر شکستگی ناشی از استئوپروز، به توده‌ی استخوان در هنگام یائسگی و سرعت کاهش استخوان به دنبال یائسگی بستگی دارد. هورمون‌درمانی بعد از یائسگی (Hormone Replacement Therapy)، به طور مؤثری از تعداد کلی شکستگی‌های استئوپروزی می‌کاهد و این نتیجه‌گیری امروزه در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی و کنترل شده به تأیید رسیده است (۶). هنگامی که نشانه‌های استئوپروز پدیدار شدند،

مشروبات الکلی و مواد مخدر، هر گونه سابقه‌ی بیماری کبدی فعال، کلیوی، قلبی و تیروئیدی، دیابت، بیماری‌های التهابی (عفونی و غیر عفونی)، بیماری‌های ترومبوآمبولیک یا عروق مغزی، بیماری‌های مزمنی که ممکن است کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار دهند، وجود یافته‌های بدخیم یا پیش‌بدخیم در معاینه‌ی فیزیکی، ژنیکولوژیک یا آزمایشات بیوشیمیایی خون، تحت درمان بودن با داروهای روان‌درمانی، وجود خونریزی واژینال با علت ناشناخته، ابتلا به بیماری خوش‌خیم مانند میوم مسأله دار (میومی که باعث افزایش خونریزی شود و یا اندازه‌ی رحم را بیشتر از ۱۲ سانتی‌متر کند)، پولیپ یا هیپرپلازی آندومتر، تحت درمان بودن با داروهایی چون ریفامپسن‌ها (ریفابوتین، ریفامپسین)، داروهای ضد صرع (کاربامازپین، فنی‌توئین، فنوباریتال و پریمیدون) و باربیتورات‌ها (آموباریتال و...)، وقوع یائسگی قبل از ۴۰ سالگی (نارسایی زودرس تخمدان)، هیپرلیپیدمی، پرتو درمانی لگن یا کل بدن، شیمی‌درمانی و استئوپروز.

پس از انتخاب افراد واجد شرایط، بررسی اولیه شامل گرفتن شرح حال پزشکی، معاینه‌ی فیزیکی و زنان (به منظور رد بیماری‌های عمومی و سیستمیک، عفونت‌ها و مشکلات جدی دستگاه تناسلی) و اندازه‌گیری فشار خون، قد و وزن صورت گرفت. پس از آن پاپ اسمیر، آزمایشات هورمونی (استرادیول، تستوسترون و SHBG) و بیوشیمی (Cr, BUN, SGPT, SGOT, ALP, Ca/Cr, CBC/diff و FBS)، سنجش تراکم استخوان و سونوگرافی رحم و ضمام درخواست شد. اندازه‌گیری سنجش تراکم استخوان توسط دستگاه Lunar و تکنیک DXA انجام شد. در سنجش تراکم استخوان، معیارهای T-score (تعداد

متفاوتی در بافت‌های مختلف دارد و به طور کلی با پروفیل «خطر-سود» مطلوبی همراه است (۱۶-۱۵). تیولون با اثری معادل استروژن و پروژستین، از کاهش استخوان در زنان یائسه جلوگیری می‌کند (۲۲-۱۷). با توجه به نتایج حاصل از سنجش تراکم معدنی استخوان، چنین پیش‌بینی شده است که درمان با تیولون سبب کاهش میزان بروز شکستگی‌های ناشی از استئوپروز شود (۲). از آن جایی که این دارو هنوز در مرحله‌ی تحقیقات قرار دارد و در این مورد تاکنون در ایران پژوهشی انجام نشده است، محققان به انجام این تحقیق مبادرت ورزیدند.

روش‌ها

ورزشکاران حرفه‌ای بیست تیم از مجموع تیم‌های این بررسی، یک مطالعه‌ی تجربی از نوع کارآزمایی بالینی بود. در این مطالعه، تأثیر تیولون به همراه کلسیم-دی و کلسیم-دی به تنهایی بر سنجش تراکم استخوان (BMD و T-score, Z-score) و شاخص‌های بیوشیمیایی بازگردش استخوان (ALP سرم و Ca/Cr در نمونه‌ی رندوم ادرار) در زنان یائسه بررسی شد.

شرایط ورود به مطالعه: سن ۴۵ تا ۶۰ سال، گذشتن یک سال از آخرین قاعدگی و یا گذشتن شش ماه از آن و استرادیول سرمی کمتر از ۳۵ پیکوگرم در دسی‌لیتر (۵)، اندکس توده‌ی بدنی ۱۹/۸ تا ۳۰، وجود یائسگی طبیعی بوده، ناشی از برداشتن رحم و تخمدان‌ها نباشد، عدم درمان جایگزین هورمونی طی شش ماه اخیر، داشتن فشار خون طبیعی، داشتن رژیم غذایی متعادل و حاوی لبنیات که توسط محقق آموزش داده شود.

شرایط خروج از مطالعه: سیگاری بودن، استفاده از

یافته‌ها

این پژوهش با هدف بررسی مقایسه‌ای تأثیر تیبولون بر سنجش تراکم استخوان و فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان در زنان یائسه انجام شد. از میان زنان یائسه‌ای که مشخصات واحد نمونه را دارا بودند، ۴۹ نفر وارد گروه تیبولون شدند. از این تعداد، در کل ۴ نفر، ۲ نفر به دلیل ترس از عوارض جانبی و ۲ نفر به دلیل قطع پی‌گیری، از مطالعه خارج شدند. از میان افراد باقی مانده، ۷ نفر به دلیل عوارض جانبی، ۲ نفر به دلیل خون‌ریزی، ۲ نفر به دلیل افزایش وزن و ۳ نفر به دلیل سردرد دوره‌ی درمان ۹ ماهه را کامل نکردند. از میان ۳۸ نفر در گروه کلسیم-دی، ۳ نفر، ۱ نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری و ۲ نفر به علت قطع پی‌گیری مطالعه را به پایان نرساندند. در نهایت و در پایان ۹ ماه، ۳۸ نفر در گروه تیبولون و ۳۵ نفر در گروه کلسیم-دی مطالعه را به پایان رسانده، مورد بررسی و آنالیز آماری قرار گرفتند.

در این مطالعه، دو گروه از نظر متغیرهایی مانند سن، BMI، وضعیت اجتماعی-اقتصادی، وضعیت شغلی، آخرین زمان قاعدگی (LMP)، تعداد سال‌های باروری و تعداد زایمان، فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان و سنجش تراکم استخوان هم‌سان بودند.

در گروه اول که دریافت کننده تیبولون بودند، مقایسه‌ی میانگین فاکتورهای سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور (T -score، Z -score و BMD) قبل از شروع درمان و در پایان ۹ ماه درمان با تیبولون افزایش معنی‌داری را نشان داد. همچنین بین فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان (آلکالان فسفاتاز سرم و Ca/Cr ادرار) قبل از شروع درمان و در

انحراف معیار بین توده‌ی استخوانی بیمار و حد متوسط توده‌ی استخوان در بزرگسالان جوان) و Z -score (تعداد انحراف معیار بین توده‌ی استخوانی بیمار و میزان متوسط توده‌ی استخوان در همان سن و همان وزن) و BMD (تراکم معدنی استخوان بر حسب g/cm^2) سنجیده می‌شد. میزان شاخص‌های بیوشیمیایی بازگردش استخوان، شامل آلکالان فسفاتاز سرم بر حسب $unit/l$ توسط کیت آلکالان فسفاتاز شرکت پارس آزمون و Ca/Cr ادرار بر حسب mg/dl از طریق روش کالری‌متری و کیت‌های شرکت پارس آزمون اندازه گرفته شد.

سپس در صورت مناسب بودن جواب آزمایشات و پاپ اسمیر، فرم پرسش‌نامه‌ی مربوط به مشخصات عمومی افراد مورد مطالعه از طریق مصاحبه تکمیل گردید. پس از اخذ رضایت از افراد برای شرکت در مطالعه، افراد به طور تصادفی در یکی از دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند:

الف: گروه تیبولون تحت درمان با رژیم دارویی

Tibolone 2.5 mg + (Calcium carbonate 400mg + Vitamin D 200IU)/daily

ب: گروه کلسیم-دی تحت درمان با رژیم دارویی

(Calcium carbonate 400 mg + Vitamin D 200IU)/daily

هر کدام از این رژیم‌های درمانی به مدت ۹ ماه ادامه داشت؛ سپس بار دیگر آزمایشات هورمونی و بیوشیمی خون (بعد از ۶ ماه درمان) و سنجش تراکم استخوان (بعد از ۹ ماه درمان) درخواست و پرسش‌نامه تکمیل گردید. در انتها، جهت بررسی داده‌ها و مقایسه نتایج از آزمون‌های آماری ANOVA، χ^2 ، t زوجی، t مستقل و Mann-Whitney استفاده شد.

پایان ۶ ماه درمان نیز تفاوت معنی‌دار بود؛ درمان باعث افزایش معنی‌دار در Ca/Cr ادرار و کاهش معنی‌دار در ALP سرم شد. در گروه دوم که تنها کلسیم-دی دریافت می‌کردند، بین میزان فاکتورهای T-score، Z score و BMD مهره‌های کمری و گردن فمور قبل از شروع و در پایان ۹ ماه درمان اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. همچنین میان تغییرات آلکالان فسفاتاز سرم و Ca/Cr ادرار قبل از شروع و در پایان ۶ ماه درمان نیز تفاوت معنی‌دار نبود. استفاده از آزمون آماری t مستقل جهت مقایسه‌ی میانگین تغییرات فاکتورهای سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری و گردن فمور و فاکتورهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان بین گروه تیبولون و شاهد در مرحله‌ی قبل و بعد از درمان تفاوت معنی‌داری را نشان داد. مقایسه‌ی عوارض جانبی در بین دو گروه نشان داد که درمان با تیبولون نسبت به گروه شاهد باعث طبیعی شدن پوست به طور معنی‌دار می‌شود. مقایسه‌ی حساسیت و درد پستان، لکه بینی و خون‌ریزی واژینال بین گروه تیبولون و کلسیم-دی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد؛ در حالی که تیبولون باعث افزایش وزن معنی‌داری نسبت به گروه کلسیم-دی شد. مقایسه‌ی رضایت از مصرف دارو و تمایل جهت مصرف در آینده میان گروه تیبولون و کلسیم-دی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

مطالعه‌ی دیگری توسط Studd و همکاران برای مقایسه‌ی اثر تیبولون و پلاسبو بر تراکم استخوان زنان یائسه‌ی استئوپروتیک با سابقه‌ی شکستگی انجام شد. در این تحقیق، ۹۰ خانم یائسه به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه اول روزانه ۲/۵ میلی‌گرم تیبولون و ۸۰۰ میلی‌گرم کلسیم و گروه دوم دارونما به همراه ۸۰۰ میلی‌گرم کلسیم دریافت کردند. بعد از ۲ سال درمان، افزایش معنی‌داری در BMD مهره‌های کمری و گردن فمور و کاهش معنی‌داری در نسبت Ca/Cr و هیدروکسی پرولین به کراتینین ادرار و آلکالان فسفاتاز و فسفاتاز سرم در گروه تیبولون نسبت به گروه دارونما مشاهده شد. آنالیز آماری نتایج نشان

بحث

در سال ۲۰۰۱، Gallagher و همکاران مطالعه‌ای به منظور مقایسه‌ی اثر دوزهای مختلف تیبولون و دارونما

تیبولون در ابتدا به طور اختصاصی به عنوان دارویی برای درمان استئوپروز ساخته شد. اثر سودمند این دارو بر استخوان، به متابولیت‌های استروژنی آن که از طریق گیرنده‌ی استروژن عمل می‌کنند، نسبت داده می‌شود؛ چرا که آنتی‌استروژن‌ها سبب مهار این عمل می‌شوند، اما عوامل ضد آندروژن یا ضد پروژسترون قادر به مهار اثر مذکور نیستند (۲۵). تبدیل تیبولون به ایزومر دلتا-۴ با فعالیت پروژستاژنیک ویژه، به طور درجا در آندومتر باعث آتروفی آندومتر می‌شود. در واقع تیبولون یک شکل از هورمون درمانی جایگزین بدون خون‌ریزی سیکلیک «Period free» است؛ بنابراین زنان بدون تحمل خون‌ریزی دوره‌ای از مزایای درازمدت HRT سود می‌برند (۲۶).

با توجه به نتایج تحقیق حاضر، تیبولون به عنوان جایگزین مناسب HRT کلاسیک برای پیش‌گیری و درمان پوکی استخوان در زنان پست منوپوز پیشنهاد می‌شود.

داد که تیبولون نه تنها از کاهش توده‌ی استخوانی در زنان یائسه جلوگیری می‌کند بلکه باعث افزایش توده‌ی استخوانی در مهره‌ها (استخوان ترابکولار) و استخوان فمور (استخوان کورتیکال) و کاهش میزان شکستگی‌های استئوپروتیک می‌شود (۲۴).

یافته‌ها بیانگر آن است که تیبولون در پیش‌گیری از پوکی استخوان و کاهش توده‌ی استخوانی مؤثر است. در گروه اول، تیبولون منجر به افزایش معنی‌داری در توده‌ی استخوانی زنان یائسه شد؛ در حالی که درمان با کلسیم-دی به تنهایی باعث کاهش مختصری در توده‌ی استخوانی شد و فقط سرعت پوکی استخوان را کاهش داد.

با افزایش سن به علت کاهش ویتامین D دارای فعالیت بیولوژیک، جذب کلسیم کاهش می‌یابد و بعد از یائسگی این روند به شدت مختل می‌شود. تعادل مثبت کلسیم برای محافظت کافی در برابر استئوپروز ضرورت دارد (۲).

References

1. Statistical Center of Iran. Elderly Population. [Online]. 2008. Available from: URL: <http://amar.sci.org.ir/PlanList.aspx>
2. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Mohammad K, Sadat Hashemi SM, Khalaj Abadi Farahani F. Age at natural menopause in Iran. *Maturitas* 2004; 49(4): 321-6.
4. Basson R, Brotto LA, Laan E, Redmond G, Utian WH, Utian WH. Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. *Sex Med* 2005; 2(3): 291-300.
5. Berek JS, Novak E. Berek and Novak's gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
6. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996; 19(1): 9-12.
7. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies. *Clin Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(10): 4717-26.
8. Beauchesne MF, Miller PF. Etidronate and alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother* 1999; 33(5): 587-99.
9. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 115-9.
10. Salamone LM, Pressman AR, Seeley DG, Cauley JA. Estrogen replacement therapy. A survey of older women's attitudes. *Arch Intern Med* 1996; 156(12): 1293-7.
11. Lawton B, Ross S, McLeod D, Dowell A. changes in use of hormone replacement therapy after the report from the Womens? Health Initiative: cross sectional survey of users. *BMJ*

- 2003; 327(7419): 845-6.
12. de Jong-van den Berg LT, Faber A, van den Berg PB. HRT use in 2001 and 2004 in The Netherlands--a world of difference. *Maturitas* 2006; 54(2): 193-7.
 13. Kubista E, Kenemans P, Foridart J, Yip C, Schoultz B, Vassilopoulou SR et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients – Design and baseline data LIBERATE trial. *Breast* 2007; 16: L182-189.
 14. Somunkirana A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17 β -estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: A randomized, cross-over study. *Maturitas* 2007; 56(1): 61-8.
 15. Timmer CJ, Verheul HA, Doorstam DP. Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(2): 101-6.
 16. Palacios S. Tibolone: a tissue-specific approach to the menopause. *Eur Heart J* 2001; Suppl 3((suppl M)): M12-M16.
 17. Vural P, Canbaz M, Akgul C. Effects of menopause and postmenopausal tibolone treatment on plasma TNF α , IL-4, IL-10, IL-12 cytokine pattern and some bone turnover markers. *Pharmacological Research* 2006; 53(4): 367-71.
 18. Kloosterboer HJ, Ederveen AG. Pros and cons of existing treatment modalities in osteoporosis: a comparison between tibolone, SERMs and estrogen (+/-progestogen) treatments. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83(1-5): 157-65.
 19. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4717-26.
 20. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2001; 12(6): 478-83.
 21. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martinez de Osaba MJ, Casals E et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34(2): 161-8.
 22. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19(4): 395-9.
 23. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4717-26.
 24. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kroger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 1): 574-9.
 25. Palomba S, Morelli M, Di Carlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F. Bone metabolism in postmenopausal women who were treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril* 2002; 78(1): 63-8.
 26. Morris EP, Wilson PO, Robinson J, Rymer JM. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(9): 954-94.

The Effects of Tibolone on Bone Densitometry and Bone Turn-over in Postmenopausal Women

Zeynab Heidari¹, Saeideh Zyaie PhD²

Abstract

Background: Menopause is one of the steps in women's life which accompany with a lot of problems Which the most common of is osteoporosis. This study was designed to assess the comparative effects on osteoporosis of tibolone in postmenopausal healthy women. Tibolone is a synthetic steroid with estrogenic, progestogenic and androgenic properties.

Methods: Eighty seven women aged 45-64 years were randomly assigned to two groups: 49 women received 2/5 mg tibolone plus Calcium-D daily and 38 other received only Calcium-D daily. At base-line and 6 months of treatment we measured bone turn-over marker (serum ALP and urinary Ca/Cr ratio). Bone mineral density was measured in the spine and neck of femur by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) at baseline and 9 months of treatment.

Findings: Serum ALP decreased and urinary Ca/Cr ratio also increased significantly in those taking tibolone. Also, T-score, Z-score and BMD increased significantly in the spine and femur in those taking tibolone. No significant change in the T-score, Z-score and BMD of the either spine or the femur was observed in the control group. Also, there was no significant change in serum ALP and urinary Ca/Cr ratio in them. A significant difference in the increase of T-score, Z-score and BMD of the spine and femur between the different treatment groups was observed in favor of those taking tibolone compared to women who received only Calcium-D. Also, there was a significant difference in the increase of urinary Ca/Cr ratio and decrease in serum ALP in tibolone group to Calcium-D one.

Conclusion: Tibolone has beneficial effects on bone mineral density and bone turnover markers.

Keywords: Tibolone, Bone densitometry, Bone turnover markers, Menopause.

¹ Instructor, Department of Midwifery, School of Medical Sciences, Najaf Abad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

² Professor, School of Medicine, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Zeynab Heidari, Email: z_heidari_2000@yahoo.com