

بررسی ارتباط بین مصرف استاتین و دانسیته‌ی استخوانی در زنان یائسه

دکتر غلامرضا دشتی^۱، دکتر محمدرضا سلامت^۲، عباس شبیری^۳، امیرحسین سلامت^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استاتین‌ها گروهی از داروها هستند که در درمان هیپرلیپیدمی و بیماری‌های قلبی کاربرد دارند. استئوپروز نیز یک بیماری بسیار شایع است که بیشترین شیوع را در بین زنان یائسه دارد. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف استاتین‌ها می‌تواند روی افزایش دانسیته‌ی استخوانی مؤثر باشد. هدف از طراحی این مطالعه، ارزیابی اثر مصرف استاتین‌ها بر دانسیته‌ی استخوانی در زنان یائسه بود.

روش‌ها: در این مطالعه، ۳۵۰ زن یائسه شرکت داشتند که ۷۰ نفر در گروه مصرف‌کننده (گروه مورد) و ۲۸۰ نفر در گروه غیر مصرف‌کننده استاتین (گروه شاهد) با میانگین سنی $62/03 \pm 6/12$ سال و در محدوده‌ی سنی ۸۲-۴۳ سال بودند. شرکت‌کنندگان تحت سنجش تراکم استخوانی با روش DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) قرار گرفتند و BMD (Bone mineral density) و همچنین اسکور T آن‌ها تعیین گردید. بر اساس اسکور T، بیماران به سه گروه طبیعی، استئوپنیک و استئوپروتیک تقسیم شدند. سپس فراوانی این سه دسته و نیز میانگین دانسیته‌ی استخوانی در دو گروه مورد و شاهد مقایسه شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های t ، χ^2 و آزمون Mann-Whitney و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ استفاده گردید.

یافته‌ها: میانگین BMD در گروه مورد در مهره‌های L_1 ، L_2 و L_3 ، تروکانتر، گردن فمور بیشتر از گروه شاهد بود. این اختلاف در هیپ وجود نداشت. در مقایسه‌ی توزیع تعداد افراد طبیعی، استئوپنیک و استئوپروتیک در دو گروه، در مهره‌ها و گردن فمور اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود، اما در هیپ اختلاف معنی‌دار دیده نشد.

نتیجه‌گیری: در جمعیت مورد مطالعه، مصرف استاتین در بهبود یا جلوگیری از ایجاد استئوپروز نقش دارد و می‌تواند در آینده علاوه بر مصارف بالینی در هیپرلیپیدمی و بیماری‌های قلبی-عروقی، در زمینه‌ی پیشگیری از پوکی استخوان نیز مورد استفاده قرار گیرد. البته این اثر مثبت در مورد استخوان هیپ صادق نیست.

واژگان کلیدی: استئوپروز، استاتین، دانسیته‌ی استخوانی، زنان یائسه

ارجاع: دشتی غلامرضا، سلامت محمدرضا، شبیری عباس، سلامت امیرحسین. بررسی ارتباط بین مصرف استاتین و دانسیته‌ی استخوانی

در زنان یائسه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۸۱): ۵۰۲-۴۹۳

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرغه‌ای به شماره‌ی ۳۹۲۰۲۶ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه علوم تشریحی و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- کارشناس ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه بیرمنگام انگلیس، بیرمنگام، انگلستان

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمد رضا سلامت

Email: salamat@mui.ac.ir

مقدمه

داروهای متعددی برای پیشگیری و درمان استئوپروز پیشنهاد شده است. بیس فسفات‌ها، ویتامین دی، کلسیم، درمان جایگزینی هورمون، کلسی تونین، تری پاراتید و استاتین‌ها از این جمله هستند. استاتین (مهارکننده‌ی اختصاصی ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریل کو آنزیم A (HMG-CoA) یا ۳-hydroxy-۳-methylglutaryl-coenzyme A) گروهی از داروها هستند که در درمان هیپرلیپیدمی به کار می‌روند. مصرف استاتین‌ها علاوه بر درمان هیپرلیپیدمی در پروتکل درمانی بیماران داری استنت یا بیماری عروق کرونر جایگاه ویژه‌ای یافته است (۱-۳).

استئوپروز (پوکی استخوان) یک بیماری اسکلتی است که با کاهش توده‌ی استخوانی و به دنبال آن، کاهش استحکام استخوان مشخص می‌گردد که در نهایت، می‌تواند موجب شکستگی‌های پاتولوژیک استخوان گردد (۴). این بیماری استخوانی، شیوع بالایی در جامعه دارد؛ به گونه‌ای که طبق مطالعات انجام شده، بالغ بر ۴۴ میلیون نفر در ایالات متحده‌ی امریکا به استئوپروز مبتلا هستند (۵). بیشترین شیوع استئوپروز در زنان یائسه می‌باشد؛ زیرا هم سن بالا و هم کاهش استروژن موجب کاهش میزان تراکم استخوان می‌گردد (۶). شیوع استئوپروز در بین زنان یائسه در کشورمان تا حدود ۴۰ درصد در برخی مطالعات گزارش شده است (۷).

یکی از اثراتی که برای استاتین‌ها گزارش شده است، بهبود دانسیته‌ی استخوانی است (۸). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مصرف استاتین‌ها ضمن افزایش دانسیته‌ی استخوانی، میزان بروز

شکستگی‌های ناشی از استئوپروز را نیز کاهش می‌دهد (۹-۱۲).

این در حالی است که برخی دیگر از مطالعات نشان داده‌اند که استاتین‌ها نه تنها باعث بهبود دانسیته‌ی استخوانی نمی‌گردند، بلکه اثر منفی نیز بر روی دانسیته‌ی استخوانی دارند (۱۳-۱۴).

با توجه به این مسایل این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین مصرف استاتین‌ها و دانسیته‌ی استخوانی در زنان مراجعه‌کننده به مرکز تشخیص پوکی استخوان اصفهان انجام شد.

روش‌ها

پس از دریافت مجوز از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، این پژوهش بین فروردین ماه تا مهر ماه ۱۳۹۲ در مرکز تشخیص پوکی استخوان استان اصفهان انجام شد. افراد شرکت‌کننده در مطالعه شامل ۳۵۰ نفر از زنان یائسه‌ای بودند که جهت انجام آزمون سنجش تراکم استخوان به مرکز تشخیص پوکی استخوان اصفهان مراجعه کردند و به دو گروه شامل ۷۰ زن یائسه‌ی مصرف‌کننده (گروه مورد) و ۲۸۰ زن یائسه‌ی غیر مصرف‌کننده‌ی استاتین (گروه شاهد) تقسیم شدند. میانگین سن شرکت‌کنندگان $62/03 \pm 6/12$ سال بود که در محدوده‌ی ۴۳-۸۲ سال قرار داشتند.

معیارهای ورود به مطالعه بدین شرح بودند: زنان یائسه که حداقل یک سال از آغاز یائسگی آن‌ها گذشته باشد، موافقت شخص جهت شرکت در مطالعه، عدم مصرف داروهای ایمنونو ساپرسیو، کورتیکو استروئید، هورمون‌های تیروئیدی، عدم ابتلا به بیماری‌های اثرگذار روی تراکم استخوان مثل هیپر

۲. استئوپنیک $۱/۰۰ < T \text{ score} < ۲/۵۰$

۳. استئوپروتیک $T \text{ score} \leq ۲/۵۰$

واحد اندازه‌گیری دانسیته‌ی استخوانی BMD گرم مینرال بر واحد سطح اسکن شده (g/cm^2) بود. نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. آزمون‌های آماری مورد استفاده جهت آنالیز داده‌ها شامل آزمون χ^2 (برای تحلیل متغیرهای کیفی)، آزمون t (برای تحلیل متغیرهای کمی بین دو گروه) بود. فراوانی هر کدام از این سه دسته در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به بیماری قلبی به همدیگر مقایسه شد. میانگین BMD نیز در دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها

با توجه به جدول ۱، میانگین سن، قد، شاخص توده‌ی بدنی و سن آغاز یائسگی در دو گروه شرکت کننده در این مطالعه، اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P > ۰/۰۵۰$).

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده‌اند. اختلاف بین گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۵۰$).

جدول ۲ به مقایسه‌ی میانگین BMD در دو گروه مورد و شاهد می‌پردازد. چنان که مشاهده می‌گردد، میانگین BMD در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد می‌باشد. این اختلاف در هیپ وجود ندارد (آزمون t مستقل).

توزیع فراوانی وضعیت دانسیته‌ی استخوانی (که به ۳ صورت طبیعی، استئوپنیک و استئوپروتیک طبقه بندی شده است)، در محل‌های مختلف بدن در دو گروه مورد

و هیپو تیروئیدیسم، آرتریت روماتوئید، عدم بروز یائسگی در سن کمتر از ۴۵ سال و مصرف استاتین حداقل به مدت ۳ ماه و به صورت منظم.

معیارهای خروج از مطالعه بدین شرح بودند: عدم موافقت فرد برای تداوم همکاری، ابتلا به بیماری که موجب مصرف داروی ایمنو ساپرسیو شود، ابتلا به بیماری که روی تراکم استخوانی تأثیرگذار باشد مثل هیپر پاراتیروئیدیسم.

سپس پرسش‌نامه‌ای حاوی سؤالات در مورد سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه‌ی فامیلی استئوپروز، سابقه‌ی درمان جایگزینی هورمون، سابقه‌ی شکستگی استخوان و دفعات آن، داروهای مصرفی و اطلاعات دموگرافیک تکمیل شد. این پرسش‌نامه در قسمت داروهای مصرفی دارای قسمت ویژه‌ای در مورد مصرف استاتین بود. بر اساس پاسخ بیماران به سؤال در مورد مصرف یا عدم مصرف استاتین، در دو گروه مورد و شاهد قرار می‌گرفتند. در صورت عدم آگاهی از مصرف کردن یا نکردن مصرف استاتین یا عدم وجود مدرک در مورد مصرف استاتین توسط بیمار، در هیچ یک از گروه‌ها قرار نمی‌گرفت.

سپس دانسیته‌ی استخوانی مورد اندازه‌گیری قرار گرفت (توسط دستگاه Norland XR-۸۰۰ ساخت کشور آمریکا) و نتایج سنجش تراکم استخوانی به دو صورت اسکور T و BMD (Bone mineral density) گزارش گردید. اسکور T مقدار توده‌ی استخوانی فرد را با فردی جوان و بالغ همجنس با توده‌ی استخوانی حداکثر مورد مقایسه قرار می‌دهد که بر اساس آن طبق معیار سازمان جهانی بهداشت بیماران به سه گروه تقسیم می‌شدند:

۱. طبیعی $T \text{ score} \geq ۱/۰۰$

همدیگر مقایسه شده است. در مهره‌ها، گردن فمور و تروکانتر اختلاف بین دو گروه معنی‌دار است؛ اما در هیپ، این اختلاف معنی‌دار نیست.

و شاهد در جدول ۳ آمده است. در واقع، در این جدول توزیع تعداد بیماران طبیعی، استئوپنیک و استئوپروتیک در دو گروه با استفاده از آزمون Mann-Whitney با

جدول ۱. میانگین سن، قد، نمایه‌ی توده بدنی، وزن و مدت زمان گذشته از یائسگی در دو گروه

مقدار P	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
۰/۶۱۰	۶۱/۹۰ ± ۸/۶۰	۶۲/۴۰ ± ۱۰/۱۰	سن (سال)
۰/۳۴۰	۱۵۳/۰۰ ± ۵/۴۰	۱۵۴/۰۰ ± ۵/۰۰	قد (سانتی‌متر)
۰/۲۴۰	۲۸/۷۵ ± ۳/۳۲	۲۹/۳۰ ± ۴/۳۶	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۲۱۰	۱۳/۴۰ ± ۹/۳۰	۱۲/۵۰ ± ۱۰/۰۱	مدت زمان گذشته از یائسگی (سال)
۰/۱۱۰	۶۷/۶۰ ± ۸/۵۰	۶۹/۶۰ ± ۱۰/۷۰	وزن (کیلوگرم)

جدول ۲. میانگین دانسیته‌ی استخوانی (g/cm^۳) نقاط مختلف در دو گروه

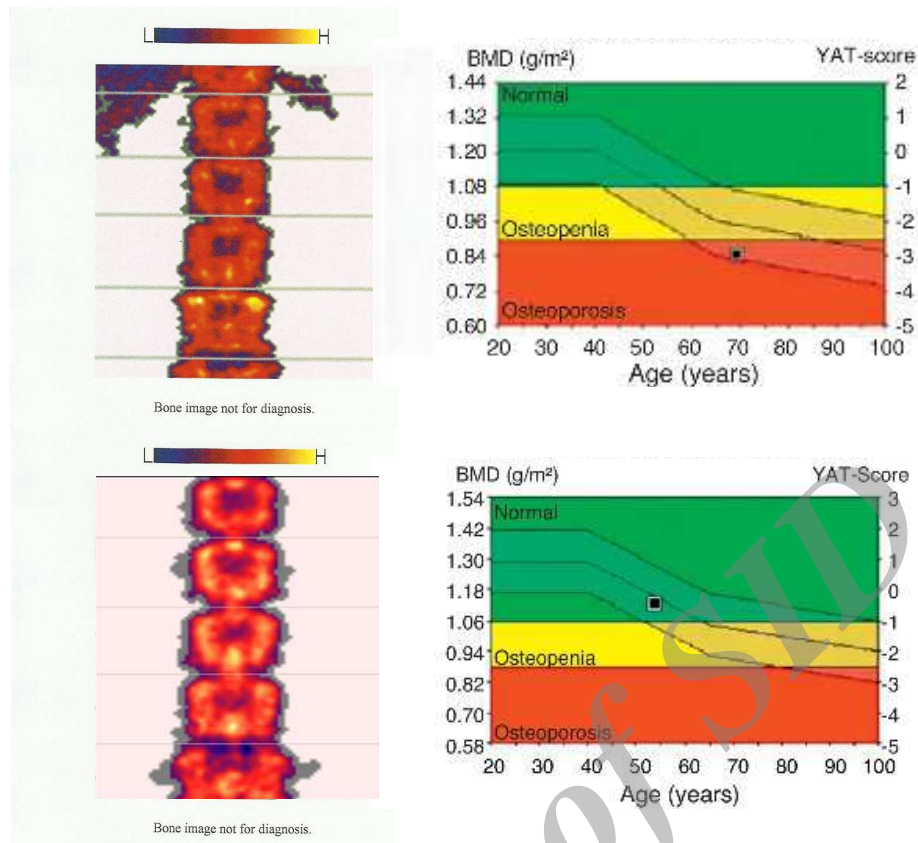
مقدار P	گروه شاهد	گروه مورد	ناحیه‌ی مورد بررسی
< ۰/۰۰۱	۰/۸۰ ± ۰/۱۴	۰/۸۹ ± ۰/۱۴	مهره‌ی L _۲
< ۰/۰۰۱	۰/۸۲ ± ۰/۱۳	۰/۹۲ ± ۰/۱۴	مهره‌ی L _۳
< ۰/۰۰۱	۰/۸۲ ± ۰/۱۵	۰/۹۳ ± ۰/۱۳	مهره‌ی L _۴
< ۰/۰۰۱	۰/۸۱ ± ۰/۱۴	۰/۹۱ ± ۰/۱۴	میانگین مهره‌های L _۲ ، L _۳ و L _۴
۰/۰۳۰	۰/۵۸ ± ۰/۰۹	۰/۶۱ ± ۰/۰۹	تروکانتر
۰/۰۹۰	۸۰۴/۷۸ ± ۱۰۷/۰۶	۸۲۹/۴۹ ± ۱۲۰/۲۰	هیپ
۰/۰۰۱	۰/۷۱ ± ۰/۱۰	۰/۷۵ ± ۰/۱۲	گردن فمور

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند.

جدول ۳. توزیع فراوانی وضعیت دانسیته‌ی استخوانی در محل‌های مختلف بدن در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	استئوپروتیک تعداد (درصد)	استئوپنیک تعداد (درصد)	طبیعی تعداد (درصد)	گروه	محل
< ۰/۰۰۱	۵ (۷/۱)	۳۹ (۵۵/۷)	۲۶ (۳۷/۱)	مورد	مهره‌ی L _۲
	۴۴ (۱۵/۷)	۱۷۷ (۶۳/۲)	۴۸ (۱۷/۱)	شاهد	
< ۰/۰۰۱	۳ (۴/۳)	۴۰ (۵۷/۱)	۲۷ (۳۸/۶)	مورد	مهره‌ی L _۳
	۴۴ (۱۵/۷)	۱۸۶ (۶۶/۴)	۵۰ (۱۷/۹)	شاهد	
< ۰/۰۰۱	۲ (۲/۹)	۲۶ (۳۷/۱)	۴۲ (۶۰/۰)	مورد	مهره‌ی L _۴
	۳۵ (۱۲/۵)	۱۷۰ (۶۰/۷)	۷۵ (۲۶/۸)	شاهد	
۰/۲۰۰	۱۵ (۲۱/۴)	۳۷ (۵۲/۹)	۱۸ (۲۵/۷)	مورد	تروکانتر
	۶۴ (۲۲/۹)	۱۷۱ (۶۱/۱)	۴۵ (۱۶/۱)	شاهد	
۰/۰۰۲	۲۳ (۳۲/۹)	۳۲ (۴۵/۷)	۱۵ (۲۱/۴)	مورد	گردن فمور
	۱۶۰ (۴۵/۷)	۱۲۰ (۴۲/۹)	۲۳ (۸/۲)	شاهد	
۰/۴۳۷	۵ (۷/۱)	۳۳ (۴۷/۱)	۳۲ (۴۵/۷)	مورد	هیپ
	۲۲ (۷/۹)	۱۴۵ (۵۱/۸)	۱۱۳ (۴۰/۴)	شاهد	

اعداد داخل پرانتز درصد از کل بیماران آن گروه می‌باشد.



شکل ۱. سنجش تراکم استخوان در ناحیه‌ی مهره‌های کمری در یک بیمار غیر مصرف کننده‌ی استاتین با استئوپروز و در یک بیمار مصرف کننده‌ی استاتین بدون استئوپروز (به ترتیب از بالا به پایین).

محل اثر استاتین‌ها جلوگیری از سنتز Mevalonate می‌باشد. از سویی، چنان که در این شکل نشان داده شده است، استئوکلاست‌ها از ملکول‌های بینابینی مسییر مانند Farnesyl pyrophosphate و Geranylgeranyl pyrophosphate جهت فعال کردن پروتئین‌های کلیدی داخل سلولی استفاده می‌کنند. با مصرف استاتین‌ها، استئوکلاست‌ها به ملکول‌های بینابینی پیش گفته دسترسی ندارند و این امر، موجب آپوپتوز و مرگ آن‌ها می‌گردد. این امر، موجب کاهش میزان تخریب و جذب استخوانی می‌گردد (۵).

مکانیسم دومی که برای اثر استاتین‌ها شناخته شده است، با فعال کردن ۲-Bone morphogenetic protein است. این پروتئین نوعی عامل رشد است که موجب

نمونه‌ای از سنجش تراکم استخوان در ناحیه‌ی مهره‌های کمری در شکل ۱ به تصویر درآمده است.

بحث

استاتین‌ها گروهی از داروها هستند که در درمان هیپرلیپیدمی و به دنبال آن، بیماری‌های قلبی به کار می‌روند و مصرف آن‌ها در زنان یائسه شیوع بالایی دارد. شکل ۲ مسیر مشترک سنتز کلسترول و فعال شدن استئوکلاست‌ها را نشان می‌دهد. همچنین در این شکل، محل اثر استاتین‌ها و بیس فسفونات‌ها نشان داده شده است. مرحله‌ی اول سنتز کلسترول، تبدیل HMG-CoA (۳-hydroxy-۳-methylglutaryl-coenzyme A) به Mevalonate می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که

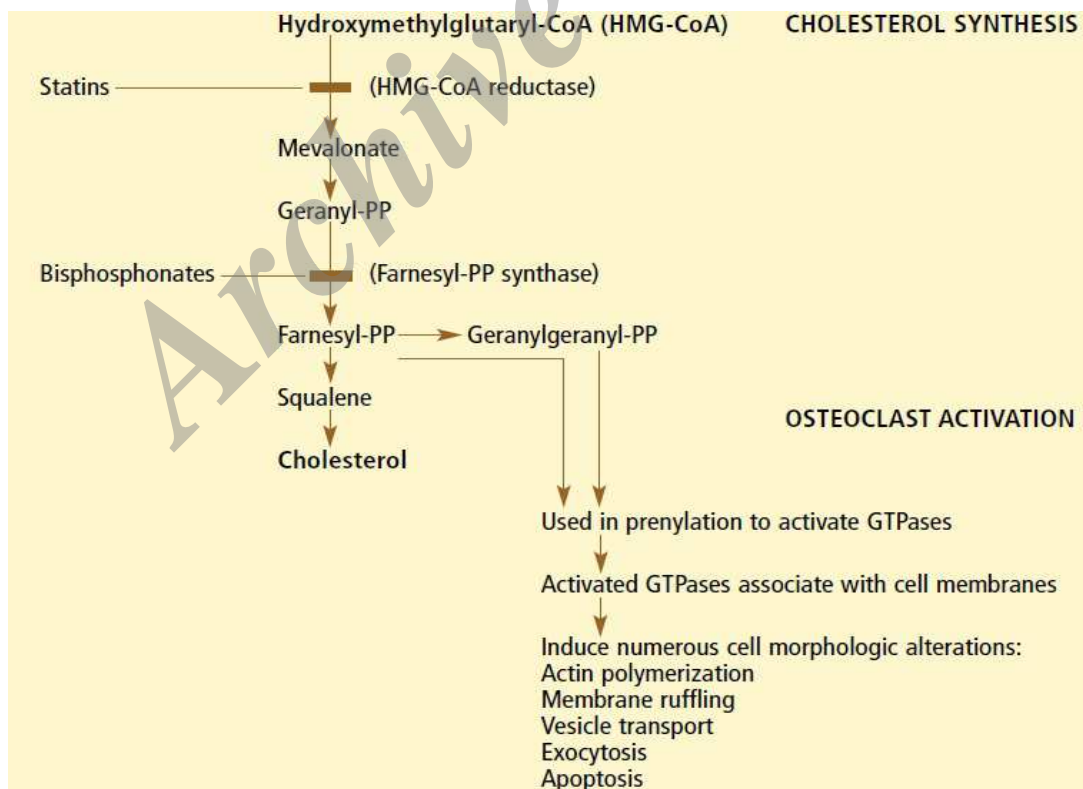
مطالعاتی که در این زمینه انجام شده‌اند، در همه‌ی سطوح از جمله حیوانی، در محیط آزمایشگاهی، مشاهده‌ای، کارآزمایی بالینی و مقالات مروری و آنالیز می‌باشند.

از جمله مطالعاتی که در سال‌های اخیر نتیجه‌ی مشابه مطالعه‌ی حاضر را نشان داده است، مطالعه‌ی Chuengsamarn و همکاران است و به مدت دو سال روی ۲۱۲ بیمار مبتلا به هیپرلیپیدمی و استئوپروز انجام شد. آن‌ها ضمن تقسیم بیماران به دو گروه دریافت کننده‌ی استاتین و غیر دریافت کننده‌ی استاتین، به بررسی اثر این دارو روی دانسیته‌ی استخوانی پرداختند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که بعد از این مدت، نشانگرهای تشکیل استخوان و BMD در گروه مصرف کننده‌ی استاتین به طور چشمگیری بیشتر از گروه دیگر بود (۱۶).

تقسیم سلولی، بلوغ و استخوان‌سازی توسط استئوبلاست‌ها می‌گردد. البته این اثر در مطالعات فقط برای برخی استاتین‌ها شناسایی شده است. این مکانیسم، اولین بار توسط Mundy و همکاران شناخته و تشریح شد (۱۵).

آن چه که مطالعه‌ی حاضر نشان داد، افزایش دانسیته‌ی استخوانی و کاهش میزان استئوپروز در اغلب نقاط تحت مطالعه در بیماران مصرف کننده‌ی استاتین بود. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر با مکانیسمی که گفته شد، قابل توجیه است و با بسیاری از مطالعات قبلی همخوانی دارد.

مهم‌ترین قسمت، گردن فمور می‌باشد که در معرض شکستگی بیشتر است. در این مطالعه، دانسیته‌ی استخوانی گروه مورد در ناحیه‌ی گردن فمور از گروه شاهد به طور معنی‌داری از لحاظ آماری بیشتر بود.



شکل ۲. مسیر سنتز کلسترول و ارتباط آن با مسیر فعال شدن استئوکلاست‌ها (۱۷)

اسکلت باز هم دانسیته در گروه مصرف کننده‌ی استاتین بالاتر بود. در مورد اثر اختصاصی استاتین‌ها بر دانسیته و شکستگی‌های استئوپروتیک هیپ نیز مطالعات زیادی انجام شده است که اغلب بر تأثیر مثبت مصرف استاتین‌ها بر دانسیته‌ی استخوانی این ناحیه و کاهش خطر شکستگی ناشی از استئوپروز تأکید دارند (۲۲-۲۳).

در این میان، مطالعات معدودی نیز وجود دارد که معتقدند مصرف استاتین‌ها بر دانسیته‌ی استخوانی ناحیه‌ی هیپ و سایر نقاط غیر از ستون مهره‌ها تأثیری نداشته است (۲۴-۲۵). توضیحی که می‌توان در این مورد داد، این است که ناحیه‌ی هیپ شاید از آن جایی که بیشتر از ستون مهره‌ها وزن را تحمل می‌کند و با تحرک فرد ارتباط دارد، می‌تواند بیشتر تحت تأثیر عواملی همچون وزن فرد، تحرک وی و ساختار اسکلت بدن باشد و از این رو، اثر استاتین و سایر داروها بر این ناحیه به اندازه‌ی متغیرهای گفته شده نیست. از این رو نیاز است که در مطالعات آتی این مسأله بررسی گردد.

از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، این بود که بیماران اطلاع دقیقی از سیر مصرف داروی خود نداشتند. از سویی کنترل دقیقی روی مصرف منظم دارو وجود نداشت. در نهایت این که اگر چه از نظر اجرایی و آماری بسیاری از متغیرهای مخدوشگر حذف شدند، اما عوامل مؤثر بر دانسیته‌ی استخوانی بسیار گسترده هستند و کنترل آن‌ها از نظر عملی کاری بسیار دشوار است.

با توجه به یافته‌های این مطالعه و شیوع کمتر استئوپنی و استئوپروز در گروه مصرف کننده‌ی استاتین، می‌توان نتیجه گرفت که مصرف استاتین در

یک مطالعه‌ی متاآنالیز در زمینه‌ی ارزیابی اثر استاتین‌ها بر دانسیته‌ی استخوانی انجام شد که در آن، ۲۱ مطالعه‌ی مختلف مورد آنالیز قرار گرفت. ۱۶ مطالعه از این تعداد در مورد زنان یائسه انجام شده بود. در نهایت، نتیجه این بود که اگر چه اثر استاتین‌ها بر افزایش دانسیته‌ی استخوانی اثری متوسط دارد، اما این اثر از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (۸).

چنان که گفته شد، مطالعاتی نیز وجود دارند که معتقدند مصرف استاتین‌ها تأثیری روی دانسیته‌ی استخوانی ندارد (۱۸). مطالعه‌ی دیگری نشان داد که دوزهای بالینی آتورواستاتین که جهت درمان هیپرلیپیدمی به کار می‌روند، تأثیری روی دانسیته‌ی استخوانی و نشانگرهای ساخت و تخریب استخوان ندارند (۱۹). مقالات دیگری از جمله برخی مقالات مروری گزارش داده‌اند که مصرف استاتین‌ها هیچ تأثیری در کاهش خطر شکستگی استئوپروتیک نداشته است (۲۰-۲۱).

اما اختلافاتی که بین این دو دسته از مطالعات وجود دارد، می‌تواند به این دلایل باشد که اثر استاتین‌ها بر دانسیته‌ی استخوانی کم است؛ چنان که در بعضی مطالعات نشان داده می‌شود و در برخی دیگر خیر. ممکن است در برخی مطالعات، گروه شاهد کوچک بوده باشد. چاقی و فعالیت فیزیکی که از موارد مؤثر روی دانسیته‌ی استخوانی و شکستگی ناشی از استئوپروز هستند نیز در برخی مطالعات نادیده گرفته شده است. دوز و دوره‌ی مصرف نیز ممکن است کم باشد (۵).

یکی از نکاتی که در مطالعه‌ی حاضر وجود داشت، این بود که در مورد BMD در هیپ اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود، اگر چه مانند سایر نقاط

گردن فمور می‌باشد، استاتین‌ها می‌توانند در جلوگیری از پوکی استخوان در کنار سایر داروها در آینده جایگاه ویژه‌ای داشته باشند.

افزایش دانسیته‌ی استخوانی در مهره‌های کمری و گردن فمور نقش دارد. البته این اثر مثبت در مورد استخوان هیپ صادق نیست. با توجه به این که شایع‌ترین محل شکستگی ناشی از پوکی استخوان

References

- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
- Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86(3): 257-62.
- Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Post CABG Investigators. Circulation* 2000; 102(2): 157-65.
- Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5): 795-806.
- Gonyeau MJ. Statins and osteoporosis: a clinical review. *Pharmacotherapy* 2005; 25(2): 228-43.
- Christenson ES, Jiang X, Kagan R, Schnatz P. Osteoporosis management in post-menopausal women. *Minerva Ginecol* 2012; 64(3): 181-94.
- Hejazi J, Mohtadinia J, Kolahi S, Ebrahimi-Mamaghani M. Nutritional status among postmenopausal osteoporotic women in North West of Iran. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009; 18(1): 48-53.
- Tsartsalis AN, Dokos C, Kaiafa GD, Tsartsalis DN, Kattamis A, Hatzitolios AI, et al. Statins, bone formation and osteoporosis: hope or hype? *Hormones (Athens)* 2012; 11(2): 126-39.
- Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355(9222): 2185-8.
- Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1137-42.
- Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355(9222): 2218-9.
- Watanabe S, Fukumoto S, Takeuchi Y, Fujita H, Nakano T, Fujita T. Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. *Am J Med* 2001; 110(7): 584-7.
- Lima CE, Calixto JC, Anbinder AL. Influence of the association between simvastatin and demineralized bovine bone matrix on bone repair in rats. *Braz Oral Res* 2011; 25(1): 42-8.
- van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001; 285(14): 1850-5.
- Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286(5446): 1946-9.
- Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, Wattanasirichaigoon S, Kaufman L. Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. *Bone* 2010; 46(4): 1011-5.
- Cruz AC, Gruber BL. Statins and osteoporosis: can these lipid-lowering drugs also bolster bones? *Cleve Clin J Med* 2002; 69(4): 277-8, 280-2, 287-8.
- Patil S, Holt G, Raby N, McLellan AR, Smith K, O'Kane S, et al. Prospective, double blind, randomized, controlled trial of simvastatin in human fracture healing. *J Orthop Res* 2009; 27(3): 281-5.
- Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4671-7.
- Sirola J, Sirola J, Honkanen R, Kroger H, Jurvelin JS, Maenpaa P, et al. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal

- women. *Osteoporos Int* 2002; 13(7): 537-41.
21. Toh S, Hernandez-Diaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(6): 627-40.
22. Rejnmark L, Olsen ML, Johnsen SP, Vestergaard P, Sorensen HT, Mosekilde L. Hip fracture risk in statin users--a population-based Danish case-control study. *Osteoporos Int* 2004; 15(6): 452-8.
23. Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Lehenkari P, Junnila SY, Neuvonen PJ, Ruokoniemi P, et al. Statins and hip fracture prevention--a population based cohort study in women. *PLoS One* 2012; 7(10): e48095.
24. Pedersen TR, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. 4S Study Group. *JAMA* 2000; 284(15): 1921-2.
25. Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. Lancet* 2001; 357(9255): 509-12.

Archive of SID

The Relationship of Statins Usage and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

Gholamreza Dashti PhD¹, Mohammadreza Salamat PhD², Abbas Shobeiri³,
Amirhossein Salamat MSc⁴

Original Article

Abstract

Background: Osteoporosis is a common disease that is most prevalent in postmenopausal women. Statins are lipid lowering agents and their role in increasing bone mineral density has been reported in many studies. We conducted this study to evaluate the relationship of statin consumption and bone density in postmenopausal women.

Methods: 350 patients with a mean age of 62.03 ± 6.12 years (range: 43-82 years) were enrolled in this study. Patients underwent dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) measurements at hip, lumbar spines (L2, L3, and L4), greater trochanter and femur neck. Statin usage by patients was recorded. Results [showed as T-score and bone mineral density (BMD) in g/cm^2] were compared between the patients who were or were not taking statins. The patients were divided in three groups according to T-score (normal, osteopenic and osteoporotic). Then, the data were analyzed using chi-square (for qualitative variables), t (for quantitative variables) and the Mann-Whitney tests via SPSS₁₈ software.

Findings: Significant differences were found between the two groups in mean BMD of lumbar spines (L2, L3, and L4), greater trochanter and femur neck. Statin users had higher BMD. No significant difference in BMD of hip was observed. Frequency distribution of patients with osteoporosis, osteopenia, and normal density of lumbar spines (L2, L3, and L4) and femur neck in two groups was found to be significantly different.

Conclusion: Statins showed to have positive impact on bone density in lumbar spines (L2, L3, and L4), greater trochanter and femur neck, but in BMD of hip no significant difference was observed. According to the results of this study, statins can have an important role in prevention of osteoporosis.

Keywords: Bone mineral density, Osteoporosis, Statins, Postmenopausal women

Citation: Dashti Gh, Salamat M, Shobeiri A, Amirhossein Salamat. **The Relationship of Statins Usage and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(281): 493-502

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 392026 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Biomedical Engineering, University of Birmingham, UK

Corresponding Author: Mohammadreza Salamat, Email: Salamat@med.mui.ac.ir