

خطر استئوآرتروز زانو پیامد حاملگی های قبلی

دکتر بهزاد حیدری* و دکتر کریم الله حاجیان**

* دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه داخلی

** دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه پزشکی اجتماعی

خلاصه

استئوآرتروز زانو شایعترین بیماری مفصلی انسان و یکی از مهمترین علت ناتوانی در سالمندان است. بررسی های اپیدمیولوژیک نشان می دهد که این بیماری در زنان شایع تر و شدیدتر است. مطالعه حاضر با توجه به دخالت احتمالی استروژن در اتیوپاتوزن استئوآرتروز به منظور بررسی ارتباط استئوآرتروز زانو با حاملگی های قبلی انجام شده است. در این مطالعه مورد- شاهدی ۱۹۴ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو با ۱۹۴ شاهد پس از جور شدن در فاصله سنی ± 5 سال از نظر نمایه توده بدنی (BMI) و تعداد حاملگی های قبلی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین تعداد دفعات بارداری و BMI در دو گروه با آزمون t مقایسه شد و نسبت احتمال تطبیق شده (Adjusted odds ratio) برای استئوآرتروز زانو پس از حذف اثر نمایه توده بدنی با مدل رگرسیونی چند گانه لجستیک برآورد شد.

نتایج این مطالعه نشان می دهد که اختلاف معنی داری بین تعداد حاملگی ها در بیماران (7 ± 3) و شاهدان (6 ± 3) وجود دارد ($P=0/005$). نسبت احتمال تطبیق شده ابتلا به استئوآرتروز زانو برای بیش از شش حاملگی (نسبت به شش حاملگی و کمتر) برابر $1/95$ (حدود اطمینان ۹۵ درصد، $3/16-1/24$)، $P=0/003$ است. این مطالعه نشان می دهد که استئوآرتروز زانو با حاملگی های قبلی ارتباط دارد و در موارد بیش از شش حاملگی خطر استئوآرتروز زانو تقریباً دو برابر می شود.

واژگان کلیدی: استئوآرتروز زانو، حاملگی، اختلالات هورمونی

مقدمه

استئوآرتریت زانو یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مفصلی انسان و یک عامل مهم در ناتوانی سالمندان است (۱ و ۳). عوامل متعددی چون افزایش سن، چاقی و آسیب‌دیدگی در بروز آن دخالت دارند (۴ و ۱۶) و ارتباط آن با چاقی خصوصاً در زنان در چندین مطالعه نشان داده شده است (۵، ۱۰، ۱۲، ۱۳، ۱۷ و ۱۸).

افزایش شیوع استئوآرتریت در افراد فربه نه تنها در مفاصل غیرمتمحمل وزن، همانند فقرات گردن و مفاصل کوچک انگشتان دست را نیز شامل می‌شود (۱۹). لذا تصور می‌شود که در افراد چاق علاوه بر اثر مکانیکی وزن، عوامل ناشناخته دیگر، احتمالاً به صورت اختلال متابولیکی در بروز استئوآرتریت دخالت دارند (۶، ۲۰، ۲۴).

بررسی‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که استئوآرتریت زانو در زنان شایع‌تر و شدیدتر است و در زنان میان‌سال، پس از یائسگی استئوآرتریت تعمیم یافته ندولر شایع است (۱۹). در این بیماران مقدار استروژن و تستوسترون خون زیادت‌تر از افراد کنترل است (۲۵). در افراد فربه، از آنجا که تبدیل آندروستندیون به استرادیول در بافت چربی صورت می‌گیرد افزایش غلظت استروژن وجود دارد (۲۶) و این سازوکار برای تولید استروژن در زنان یائسه عامل مهمی به شمار می‌رود. اختلال هورمونی موجود در زمان یائسگی احتمالاً از اوایل بلوغ شروع می‌شود و گمان می‌رود که با چاقی در ارتباط باشد (۲۴). یافته‌های بالا احتمال دخالت استروژن را در اتیوپاتوز استئوآرتریت تقویت می‌کند.

مشاهدات ما نشان می‌دهد که در زنان چندزا شیوع استئوآرتریت زانو بیش از حد معمول است. با توجه به نقش احتمالی هورمونهای جنسی در بروز استئوآرتریت و وجود اختلالات هورمونی در دوران

حاملگی، می‌توان تصور کرد که ممکن است بارداری عاملی باشد که شیوع و یا شدت استئوآرتریت زانو را افزایش دهد. بر اساس این مشاهدات و یافته‌های اپیدمیولوژیک موجود، این مطالعه جهت بررسی ارتباط استئوآرتریت زانو با حاملگی‌های پیشین انجام شده است.

روش بررسی و گزینش بیماران

این مطالعه به روش مورد-شاهدی (case-control) انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه بیمارانی هستند که از اول آبان ۱۳۷۴ تا پایان سال ۱۳۷۶ به بیمارستان شهید بهشتی بابل مراجعه کرده، با تشخیص استئوآرتریت زانو تحت درمان قرار گرفتند.

تشخیص استئوآرتریت زانو با معیارهای بالینی-پرتوشناختی کالج روماتولوژی آمریکا (۲۷) تأیید شده است. کلیه بیماران قبل از انتخاب شدن، از نظر وجود آرتریت‌های التهابی عفونی و غیرعفونی، تروماتیک و متابولیک بررسی شدند. در صورت وجود تجمع مایع در مفصل زانو، مکش (آسپیراسیون) مفصلی انجام شد و مایع مفصلی از نظر سلول و کریستال‌های مونوآورات سدیم و پیروفسفات کلسیم و وجود باکتری آزمایش گردید. بیماران مبتلا به آرتریت‌های عفونی، التهابی غیرعفونی زانو و نیز بیمارانی که در مفاصل دیگر آرتریت التهابی داشتند، همچنین بیمارانی که سابقه ضربه زانو داشتند و یا در آزمایش مایع مفصلی با میکروسکپ نوروپلاریزه کریستال نشان دادند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. گروه شاهد از بیماران سرپایی مراجعه کننده به همان بیمارستان بودند که به علت بیماریهای دیگر، غیر از استئوآرتریت زانو مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. افراد گروه شاهد سابقه درد زانو نداشتند و در معاینه مفصل زانو علائم استئوآرتریت را نشان ندادند.

براساس معیار فوق ۱۹۴ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو و ۱۹۴ شاهد برگزیده شدند و در فاصله سنی +۵

سال جور (matched) شدند.

اطلاعات مربوط به سن، دفعات بارداریهای قبلی، پیشینه آسیب‌دیدگی در مفصل زانو با پرسش از بیمار و وجود بیماری التهابی مفصلی نیز با پرسش از بیمار و معاینه به دست آمد. وزن و قد همه بیماران و شاهدان در مراجعه اول به روش استاندارد اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدنی از تقسیم وزن برحسب کیلوگرم، به مربع قد برحسب متر محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SAS انجام شد. میانگین و انحراف معیار متغیرهای سن، دفعات حاملگی‌های پیشین و نمایه توده بدنی دو گروه بیمار و شاهد با آزمون t مورد مقایسه قرار گرفتند. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از جداول توافقی و آزمون مجذور کای استفاده شده است. جهت تعیین رابطه بین تعداد حاملگی‌ها و استئوآرتریت زانو، ابتدا دو گروه بیمار و شاهد از نظر تعداد حاملگی‌ها به چهار زیر گروه: کمتر از چهار حاملگی؛ ۴-۶ حاملگی؛ ۷-۹ حاملگی و ۱۰ حاملگی یا بیشتر طبقه‌بندی شدند، و با کمک مدل رگرسیون چندگانه لگاریتمی (Multiple logistic regression) با تعریف

متغیرهای نشانگر، نسبت احتمال (odds ratio) OR هر یک از زیر گروه‌های بارداری، در مقایسه با گروه پایه (۳-۰ حاملگی) محاسبه شد. سپس به منظور افزایش تعداد نمونه‌ها، بیماران و شاهدان از نظر تعداد دفعات حاملگی به دو زیر گروه: بیشتر از شش حاملگی؛ شش حاملگی یا کمتر تقسیم شدند و به روش قبلی OR محاسبه شده؛ پس از حذف اثر BMI با مدل رگرسیون لگاریتمی چندگانه نسبت احتمال تطبیق شده (Adjusted odds ratio)، مقدار P آزمون و حدود اطمینان ۹۵ درصد تعیین شد.

نتایج

مشخصات بیماران و شاهدان مورد مطالعه در جدول ۱ و توزیع سنی بیماران در جدول ۲ آمده است. با توجه به اطلاعات موجود در این جدولها دو گروه از نظر سن و توزیع سنی مشابه هستند. تعداد بارداریها در گروه بیماران (۷±۳) بیشتر از شاهدان (۶±۳) بوده، اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (P=۰/۰۰۵)، نمایه توده بدنی در گروه بیماران (۲۸/۲±۵) کیلوگرم بر متر مربع بیش از گروه شاهدان (۲۵/۴±۵) است (P=۰/۰۰۰۱).

جدول ۱) مشخصات بیماران و شاهدان مورد مطالعه*

متغیرها	بیماران	شاهدان	مقدار P
تعداد سن (سال)	۱۹۴ ۵۸ ± ۱۱ (۲۷-۷۸)	۱۹۴ ۵۷ ± ۱۱ (۳۰-۸۰)	— ۰/۴۷
تعداد حاملگی‌ها	۷ ± ۳ (۱۰-۱۸)	۶ ± ۳ (۰-۱۵)	۰/۰۰۵
نمایه توده بدنی (Kg/m)	۲۸/۲ ± ۵ (۴۳-۱۶/۵)	۲۵/۴ ± ۵ (۳۸-۱۶/۵)	۰/۰۰۰۱

* ارقام به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند. ارقام درون پرانتز حدود متغیرها را نشان می‌دهد.

جدول ۲) توزیع فراوانی و درصد فراوانی نسبی سن بیماران و شاهدان

تعداد شاهدان (%)	تعداد بیماران (%)	گروه سنی (سال)
۶ (۳/۱)	۶ (۳/۱)	< ۴۰
۴۵ (۲۳/۲)	۴۲ (۲۱/۶)	۴۰-۴۹
۶۳ (۳۲/۵)	۵۶ (۲۸/۸)	۵۰-۵۹
۵۱ (۲۶/۳)	۵۵ (۲۸/۳)	۶۰-۶۹
۲۹ (۱۴/۹)	۳۵ (۱۸/۲)	≥ ۷۰
۱۹۴ (۱۰۰)	۱۹۴ (۱۰۰)	جمع

است و نسبت احتمال برای گروه حاملگی ۷-۹ برابر ۱/۷ (حدود اطمینان ۹۵ درصد، ۰/۸۶-۴/۸۲) افزایش یافته است. اما افزایش نسبت احتمال از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد که این ممکن است به علت تعداد ناکافی نمونه‌ها در گروه‌های مورد مقایسه باشد.

در جدول ۳، دو گروه برحسب حاملگی‌ها طبقه‌بندی شدند: در سابقه ۵۸ درصد بیماران بیش از شش حاملگی وجود دارد؛ در حالی که، این رقم در گروه شاهد ۴۳ درصد می‌باشد ($P < 0/01$). با توجه به جدول ۳ هر چه تعداد بارداریها بالاتر می‌رود نسبت احتمال تطبیق شده (Adjusted OR) نیز افزایش یافته

جدول ۳) توزیع فراوانی و درصد فراوانی نسبی تعداد حاملگی‌ها در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو و شاهدان و نسبت احتمال* ابتلا به استئوآرتریت زانو به ازاء تعداد بارداریها

مقدار P	حدود اطمینان ۹۵ درصد	نسبت احتمال تطبیق شده**	نسبت احتمال	تعداد شاهدان (%)	تعداد بیماران (%)	تعداد حاملگی‌ها
—	—	۱	۱	۲۱ (۱۰/۸)	۲۲ (۱۱/۳)	۳-۰
۰/۴	(۱/۴۸-۰/۳۶)	۰/۷۳	۰/۶۳	۸۹ (۴۵/۹)	۵۹ (۳۰/۴)	۶-۴
۰/۱۵	(۳/۵-۰/۸۲)	۱/۷	۱/۲۲	۶۴ (۳۲/۹)	۸۲ (۴۲/۳)	۹-۷
۰/۱۱	(۴/۸۲-۰/۸۶)	۲	۱/۴۷	۲۰ (۱۰/۳)	۳۱ (۱۵/۹)	≥ ۱۰

* نسبت احتمال ابتلا به استئوآرتریت زانو در هر گروه از حاملگی‌ها نسبت به ۳-۰ حاملگی تعیین شده است.

** نسبت احتمال تطبیق شده پس از حذف اثر نمایه توده بدنی به کمک مدل رگرسیون چندگانه لگاریتمی

۹۵ درصد، ۱/۲۴-۳/۱۶) می‌رسد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P=0/003$). با توجه به یافته‌های یاد شده می‌توان گفت که احتمال ابتلا به استئوآرتریت زانو در زنانی که بیش از شش حاملگی داشتند- در مقایسه با شش حاملگی یا کمتر - تقریباً "دو برابر می‌شود."

وقتی که دو گروه بیمار و شاهد از نظر تعداد دفعات بیشتر از شش حاملگی و معادل یا کمتر از شش حاملگی مقایسه شوند (جدول ۴) در این حالت OR برای گروه دارای بیش از ۶ حاملگی ۱/۸ است که پس از حذف اثر نمایه توده بدنی با مدل رگرسیون چندگانه لگاریتمی Adjusted odd ratio به ۱/۹۵ (حدود اطمینان

جدول ۴) مقایسه بیماران و شاهدان که بیشتر و یا کمتر از شش حاملگی داشتند و نسبت احتمال* ابتلا به استئوآرتریت زانو

تعداد حاملگی‌ها	تعداد بیماران (%)	تعداد شاهدان (%)	نسبت احتمال*	نسبت احتمال تطبیق شده**	حدود اطمینان ۹۵ درصد	مقدار P
۶ حاملگی و کمتر (≤ 6)	۸۱ (۴۲)	۱۱۰ (۵۷)	۱	۱	—	
بیش از ۶ حاملگی (> 6)	۱۱۳ (۵۸)	۸۴ (۴۳)	۱/۸	۱/۹۵	(۱/۲۴-۳/۱۶)	۰/۰۰۳

* نسبت احتمال odds ratio

** نسبت احتمال تطبیق شده پس از حذف اثر نمایه توده بدنی با مدل رگرسیون چندگانه لگاریتمی

باشد، به هنگام بارداری زمینه وقوع هر یک از این تغییرات را فراهم می‌آورد. در دوران حاملگی غلظت استروژن افزایش می‌یابد. نقش احتمالی استروژن در اتیوپاتوزن استئوآرتریت در چندین مطالعه نشان داده شده است (۳۱، ۲۵، ۲۴ و ۳۲). استروژن باعث افزایش چگالی استخوان زیر غضروفی می‌گردد (۳۳) که در افراد فربه خود یک عامل خطرآفرین برای استئوآرتریت به شمار می‌رود (۹). استروژن خاصیت مخرب غضروف دارد. در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو گیرنده‌های استروژن را در غضروف و بافت‌های

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که یک ارتباط مشخص بین استئوآرتریت زانو و حاملگی وجود دارد و داشتن بیش از شش بارداری، به صورت یک متغیر مستقل احتمال ابتلا به استئوآرتریت زانو را زیاد می‌کند، حاملگی باعث تغییرات هورمونی و متابولیکی می‌شود و می‌تواند زمینه شروع یا تشدید تعدادی از بیماریها را فراهم سازد (۲۸ و ۳۰). با توجه به سازوکارهای مولد استئوآرتریت، که ممکن است ناشی از تغییر در خواص غضروف مفصلی یا افزایش فشار وارد شده بر مفصل

افزایش وزن در زمان حاملگی و افزایش لوردوز فقرات کمری باعث ازدیاد فشار بر مفاصل لگن و انتقال مرکز ثقل وزن به طرف عقب و افزایش فشار بر اندام تحتانی می‌گردد (۳۵). بنابراین، حاملگی می‌تواند از طریق دخالت در عوامل مکانیکی و نیز از طریق تاثیر بر غضروف مفصلی به سازوکارهای مولد استئوآرتریت زانو کمک کند. با توجه به اطلاعات موجود می‌توان گفت که بین استئوآرتریت زانو و بارداریهای قبلی ارتباط وجود دارد و حاملگی‌های مکرر به احتمال از طریق اختلالات هورمونی یا مکانیکی در ساختار غضروفی یا نیروهای وارد بر آن تغییراتی به وجود می‌آورند که بروز استئوآرتریت را تسهیل می‌سازد. برای تایید این رابطه و نیز نقش دخالت فعالیت جسمانی در زنان پراولاد و اثرات مکانیکی ناشی از آن بر مفاصل زانوها (۱۶ و ۲۲) همچنین احتمال دخالت عوامل مخدوش کننده ناشناخته، مطالعه بیشتری در این زمینه را ضروری می‌نماید.

اطراف مفصل یافته‌اند و سطح استروژن مایع مفصلی زانو در استئوآرتریت افزایش دارد (۲۳ و ۳۴). در زمان بارداری، هورمون رشد به طور خفیف افزایش پیدا می‌کند و پس از پایان حاملگی نیز در سطح پایین‌تر - ولی افزایش یافته - باقی می‌ماند (۳۵). این هورمون از طریق مستقیم یا غیرمستقیم با تولید موضعی Insulin Growth Factor-I (IGF-I) باعث افزایش توده استخوانی می‌شود (۳۶) که می‌تواند به عنوان یک عامل خطر ساز برای استئوآرتریت عمل کند. نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به استئوآرتریت شدید دو طرفه زانوها و استئوآرتریت بند انتهایی انگشتان دست غلظت IGF-I افزایش می‌یابد و بین این دو متغیر ارتباط وجود دارد (۳۳). هورمون رلاکسین (Relaxin) نیز با غلظت زیاد در زمان حاملگی وجود دارد؛ این هورمون از نظر ساختمانی شبیه IGF-I بوده، مانند آن عمل می‌کند (۳۵).

مراجع

1. Spector TD. How serious is knee osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1105-6.
2. Rejeski WJ, et al. Knee osteoarthritis and health-related quality of life. *Med Sci Sports Exere* 1994; 26:1441-5.
3. Ettinger Wih, et al. Physical disability from knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Sxere* 1994; 26:1432-40.
4. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *Am Clin Nutr* 1996; 63(3 Suppl): 430-32S.
5. Spector TD, et al. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearings sports. *Arthritis Rheum* 1996; 389:988-95.
6. Hochberg MC, et al. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: Data from the Baltimore longitudinal study of aging. *J Rheumatol* 1992; 29:460.
7. Karvanon RL, et al. Factors affecting articular thickness in osteoarthritis and aging. *J Rheumatol* 1994; 21:1310-8.
8. Felson DT, et al. Obesity and symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 130s.
9. Van Saase, et al. Osteoarthritis and obesity in the general population. A relationship calling for an explanation. *J Rheumatol* 1992; 1152-8.
10. Spector TD, et al. Incidence and pregression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population, the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:565-8.
11. Le Thbridge-Cejka M, et al. The relationship of age and gender to prevalence and pattern of participants in the Baltimore longitudinal study of aging. *Aging Milano* 1994; 6:353-7.
12. Felson DT, et al. Risk Factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly-The Framingham study. *Arthritis Rheum* 1997; 40:728-33.
13. Mannien P, et al. Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:595-7.
14. Zhang N, et al. An epidemiological study of knee osteoarthritis. *Chung Hua Nep- Ko-Tsa Chih* 1995;34:84-7.
15. Zeng Q, et al. Osteoarthritis: clinical and epidemiological investigation. *Chung-Hua Nei- Ko-Tsa-Chih* 1995;34:85-90.
16. Cooper C. Occupational activity and the risk of osteoarthritis. *J Rheumatol Supp* 1995;43:10-12.
17. Anderson JJ, et al. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national health and nutrition examination survey (HANES I). *Am J Epidemiol* 1988;198:179-89.
18. Messier SP. Osteoarthritis of the knee and associated factor of age and obesity. *Med Sci Sports Exere* 1994;26:1446-52.
19. Felson DT, et al. Understanding the relationship between body weight and osteoarthritis. *Baillieres Clinic Rheumatol* 1997;11:671-81.
20. Marks R, et al. Quadriceps femoris activation changes in genu varum: a possible biomechanical factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *J Theor Biol* 1994; 170:283-9.
21. Digirolamo M. Cellular, metabolic and clinical consequence of adipose mass enlargement in obesity. *Nutrition* 1991; 7:287-9.
22. Martin K, et al. Metabolic correlates of obesity and radiographic features of knee osteoarthritis. Data from Baltimore longitudinal study of aging. *J Rheumatol* 1997;24:702-7.
23. Hart DJ, et al. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the chinford study. *J Rheumatol* 1995;22:1118-23.
24. Tsai CL, et al. Osteoarthritis in women, its

- relationship to estrogen and current trends. *Life Sci* 1992;SO:1737-44.
25. Spector TD, et al. Endogenous sex steroid levels in women with generalized osteoarthritis. *Clin Rheum* 1991;10:316-19.
26. Rebar R. The ovaries. In: Wyngaarden GB, Smith L, Bennett LC (eds) *Cecil Textbook of medicine*. WB Saunders 1992, pp 1355,131.
27. Altman RD. Classification of diseases: Osteoarthritis. *Seminar in arthritis and Rheum* 1991; 20:40y.
28. Ness RB, et al. Numbers of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; 325:1528-35.
29. Baral V. Long-term effects of child bearing on health. *J Epidemiol Community Health* 1988;39:343-6.
30. Beard CM, et al. Reproductive history in women with coronary heart disease: a case control study. *Am J Epidemiol* 1984;120:108-14.
31. Sowers MF, et al. Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in permenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996;143:38-47.
32. Oliveria SA, et al. Estrogen replacement therapy and the development of osteoarthritis. *Epidemiol* 1996;7:415-19.
33. Lloyd MB, et al. Relation between insulin-like growth factor, and fractures in the general population: the Chin ford study. *Annals Rheum Dis* 1996;55:870-74.
34. Liu SH, et al. Primary Immunolocalization of estrogen and progesterone target cells in the human anterior cruciate ligament. *J Orthop Res* 1996;14:526-33.
35. Cunningham FG, McDonald PC, et al. *William's obstetrics* 1997, Appleton & lang pp 191-227.
36. Bouillon R. Growth hormone and bone. *Hormone Research* 1991;36 (Suppl 1): 49-55.