

## میزان تغییر تراکم استخوان در زنان یائسه تحت درمان با آندروژنات در مقایسه با هورمون‌های جنسی: یک پیگیری چهار ساله

دکتر فرانک شریفی\*، دکتر لیدا پرسه\*\*، دکتر غلامرضا احمدی\*\*\*، دکتر سید نورالدین موسوی نسب\*\*\*\*

نویسنده‌ی مسئول: زنجان، بیمارستان ولی عصر (عج)، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان faranaksharifi@hotmail.com

دریافت: ۸۶/۱۰/۵ پذیرش: ۸۶/۱۲/۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به وجود درمان‌های دارویی متعدد برای پوکی استخوان و تعداد محدود مطالعات آینده‌نگر در مورد تأثیر رژیم‌های مختلف درمانی بر تراکم استخوان به خصوص در کشور ما، مطالعه‌ی حاضر به منظور مقایسه‌ی سه روش درمانی مختلف شامل کلسیم و ویتامین D، آندروژنات + کلسیم + ویتامین D و درمان جایگزینی با هورمون‌های جنسی در زنان یائسه‌ی شهر زنجان انجام شد. **روش بررسی:** در این مطالعه که به روش کوهورت تاریخی انجام شد، تعداد ۱۱۵ زن یائسه که از سال ۱۳۸۰ به دنبال تشخیص پوکی استخوان تحت درمان قرار گرفته بودند و حداقل دارای دو نوبت تراکم‌سنجی استخوان به فاصله‌ی حداقل ۱۵ ماه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند و به مدت ۱۸ تا ۴۴ ماه پیگیری شدند. بیماران بر اساس نوع درمان‌های دریافتی به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول: کلسیم ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز به همراه ۴۰۰ واحد در روز ویتامین D، گروه دوم: آندروژنات ۱۰ میلی‌گرم در روز به همراه ۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۲۰۰ میلی‌گرم ویتامین D در روز. گروه سوم: استروژن کنژوگه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم ۲۵ روز در ماه به همراه ۵ میلی‌گرم پروژسترون ۱۰ روز در ماه (به صورت سیکلیک) و ۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم به همراه ۲۰۰ واحد ویتامین D در روز. کلیه‌ی افراد با علل ثانویه‌ی پوکی استخوان و یا عدم مصرف کامل دارو از مطالعه حذف شدند. کلیه‌ی موارد تراکم‌سنجی استخوان در یک مرکز انجام شد. برای بررسی اطلاعات از روش آماری Paired T-Test و T-Test و کای دو استفاده شد.

**یافته‌ها:** در کل بیماران تحت درمان، میانگین تراکم استخوان در مهره‌های کمری به طور معنی‌داری و حدود ۴/۸ درصد افزایش داشت ( $P=0/002$ )، ولی میانگین تراکم استخوان در ناحیه‌ی هیپ ۶ درصد کاهش نشان داد. در بیماران تحت درمان با کلسیم و ویتامین D در نواحی مهره‌ها و ساعد تغییر معنی‌داری دیده نشد، ولی در ناحیه‌ی هیپ کاهش معنی‌دار تراکم استخوان دیده شد ( $P=0/004$ ). در افراد تحت درمان با بیس‌فسفونات + کلسیم و ویتامین D افزایش ۱۱ درصدی در تراکم مهره‌های کمری ( $P=0/000$ ) دیده شد ولی در نواحی دیگر تغییر معنی‌داری دیده نشد. در افراد تحت درمان با HRT هیچ‌گونه کاهش تراکم استخوان مشهود نبود ولی افزایش معنی‌داری نیز مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** بهترین نوع درمان برای پوکی استخوان زنان یائسه استفاده از بیس‌فسفونات + کلسیم و ویتامین D می‌باشد ولی تنها نوع درمان که می‌تواند در هر سه ناحیه‌ی مهره‌ها، هیپ و ساعد مانع از افت تراکم استخوان شود، HRT است. لذا استفاده از آندروژنات به عنوان خط اول درمان در زنان یائسه‌ای که به خصوص در مهره‌های کمری دچار پوکی استخوان هستند، توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** تراکم استخوان، آندروژنات، پوکی استخوان، HRT، کلسیم، ویتامین D

\* فوق تخصص غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

\*\* پزشک عمومی

\*\*\* متخصص پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

\*\*\*\* دکترای آمارحیاتی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

## مقدمه

پوکی استخوان به عنوان شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان، مشکل عمده‌ی نظام‌های سلامت و به عبارتی یک همه‌گیری پنهان است (۱). این بیماری بیش از ۲۰ میلیون نفر در ایالات متحده‌ی آمریکا را درگیر کرده و منجر به ۱/۵ میلیون شکستگی در سال می‌شود (۲). شکستگی‌های لگن، مهره و ساعد در انگلستان سالانه هزینه‌ای بالغ بر ۱/۷ میلیارد پوند در پی دارد و در آمریکا هزینه‌ی مراقبت سلامتی پوکی استخوان در حدود ۱۴ میلیون دلار است (۳).

بر اساس تخمین سازمان بهداشت جهانی تا سال ۲۰۵۰ حدود ۵۳۰ میلیون نفر از جمعیت بالای ۶۵ سال آسیا درگیر این بیماری خواهند بود (۱). به نظر می‌رسد پوکی استخوان یک مشکل جهانی برای نیمه‌ی دوم قرن حاضر به خصوص در آسیا باشد (۴). در ایران، در شهر تهران، ۵۰ درصد موارد ابتلا در زنان یائسه‌ی ۴۰ تا ۶۰ ساله با پوکی استخوان در ناحیه‌ی ستون فقرات و ۲۹/۶ درصد موارد در ناحیه‌ی گردن استخوان ران بوده است (۵).

درمان‌های دارویی بسیاری برای درمان پوکی استخوان پیشنهاد شده است و افراد منتخب برای درمان، زنان یائسه‌ای هستند که مبتلا به پوکی استخوان می‌باشند (۶، ۷). درمان با استروژن به تنهایی یا همراه پروژسترون به عنوان یکی از درمان‌های پوکی استخوان مطرح است، به ویژه اگر در ترکیب با کلسیم باشد. تنها ۱۵ درصد زنان یائسه در آمریکا و نیز در ایران به این شیوه درمان می‌شوند (۲) و با توجه به عوارض ایجاد شده در این درمان، استفاده از این داروها برای درمان پوکی استخوان رو به کاهش است و صرفاً به منظور درمان پوکی استخوان توصیه نمی‌شود. امروزه استفاده از هورمون‌درمانی (Hormone Replacement Therapy [HRT]) منوط به تصمیم‌گیری بر اساس شرایط بیمار و در نظر گرفتن فواید و مضرات آن برای هر بیمار می‌باشد. مطالعات نشان داده که این درمان به طور واضح خطر شکستگی ساعد، مهره

و لگن را کاهش می‌دهد (۱). با این وجود تعداد کارآزمایی بالینی برای بررسی اثر آن در پیشگیری از وقوع شکستگی ستون فقرات اندک است (۲).

بیس فسفونات‌ها در مطالعات مختلف سبب افزایش تراکم استخوان در ناحیه‌ی مهره‌های کمری و لگن در زنان یائسه می‌شوند (۲، ۳). در برخی مطالعات درمان‌های ترکیبی پیشنهاد شده است (۶).

در کشور ما، مطالعات آینده‌نگر درباره‌ی اثرات داروها بر تراکم استخوان با توجه به تفاوت‌های نژادی و شیوع بالاتر کمبودهای ویتامین D و کلسیم و نیز شیوع بالای کمبود تراکم استخوان در ناحیه‌ی ساعد بسیار اندک است. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی تغییرات تراکم استخوان حین درمان با روش‌های مختلف درمانی از جمله کلسیم به همراه ویتامین D، استروئیدهای گنادال و بیس فسفونات‌ها می‌باشد و در افراد یائسه‌ی مبتلا به پوکی استخوان مراجعه‌کننده به کلینیک غدد شهر زنجان که از سال ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۵ پیگیری شده‌اند، انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه که به روش کوهورت تاریخی انجام شد، کلیه‌ی زنان یائسه‌ی مراجعه‌کننده به کلینیک غدد شهر زنجان که با انجام تراکم‌سنجی استخوان در سه ناحیه‌ی لگن، مهره‌های کمری و ساعد طبق معیارهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) تشخیص پوکی استخوان برای ایشان داده شده و توسط یک نفر فوق تخصص غدد درون‌ریز تحت درمان دارویی قرار گرفته بودند و دارای مراجعات مکرر و مصرف داروی منظم بودند، وارد مطالعه شدند. کلیه‌ی افراد در یک مرکز و توسط یک دستگاه (Osteocore، ساخت فرانسه) به روش دگزا (Dual X-ray Absorptiometry [DEXA]) مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص پوکی استخوان بر اساس وجود آن با

درمان پیگیری شدند که متوسط زمان پیگیری آن‌ها  $18 \pm 6$  ماه بود. از این تعداد ۱۰ نفر (۸ درصد) بدون دارو پیگیری شدند و ۴۴ نفر (۳۸ درصد) در گروه بیس فسفونات، ۳۷ نفر (۳۳ درصد) در گروه درمانی کلسیم و ویتامین D و ۲۴ نفر (۲۱ درصد) در گروه HRT قرار داشتند.

در کل بیماران تحت درمان، بدون توجه به نوع درمان، میانگین تراکم استخوان ناحیه‌ی مهره‌های کمری در طی مدت پیگیری از  $0.02 \pm 0.84$  گرم بر سانتی‌مترمربع به  $0.02 \pm 0.88$  گرم بر سانتی‌مترمربع رسید که از نظر آماری افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P=0.002$ ). میانگین T-Score مهره‌ها از  $1/2 \pm 1/5$  به  $1/3 \pm 1/2$  افزایش یافت ( $P=0.001$ ) که حدود ۴/۸ درصد افزایش نشان می‌دهد. میانگین تراکم استخوان در ناحیه‌ی هیپ ۶ درصد کاهش نشان داد (جدول ۱).

جدول ۱: تغییرات تراکم استخوان پس از چهار سال در سه ناحیه‌ی مورد بررسی در ۱۰۵ بیمار تحت درمان دارویی ضدپوکی استخوان بدون توجه به نوع داروی مصرفی

محل مورد بررسی	تراکم استخوان ( $g/cm^2$ ) (میانگین $\pm$ خطای معیار)	
	بار اول	بار دوم
مهره‌های کمری	$0.84 \pm 0.02$	$0.88 \pm 0.02^*$
لگن	$0.81 \pm 0.01$	$0.76 \pm 0.02^*$
ساعد	$0.37 \pm 0.01$	$0.37 \pm 0.01^\#$

\*  $P=0.002$

#  $P=NS$  (Not significant)

در ۳۷ بیماری که در گروه درمانی با کلسیم و ویتامین D قرار داشتند، مدت پیگیری به طور متوسط  $19 \pm 6$  ماه بود. میانگین تراکم استخوان در این گروه در ناحیه‌ی مهره‌های کمری از  $0.02 \pm 0.91$  گرم بر سانتی‌مترمربع به  $0.03 \pm 0.92$  گرم بر سانتی‌مترمربع رسید که افزایش در حدود یک درصد را نشان می‌دهد و از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین در ناحیه‌ی گردن استخوان

معیارهای سازمان بهداشت جهانی در یکی از نواحی لگن یا مهره‌های کمری بود و از اطلاعات ساعد به عنوان اطلاعات جانبی استفاده شد. بیماران بر اساس نوع داروی دریافتی به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول ۱۰۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم در روز و ویتامین D به میزان ۴۰۰ واحد بین‌المللی در روز دریافت کردند، گروه دوم از آلدرونا ۱۰ میلی‌گرم در روز همراه با کربنات کلسیم ۵۰۰ میلی‌گرم در روز و ویتامین D به میزان ۲۰۰ واحد بین‌المللی در روز و گروه سوم از استروژن به میزان  $0.625$  میلی‌گرم روزانه به همراه پروژسترون به میزان ۵ میلی‌گرم به شکل سیکلیک (HRT) همراه با کربنات کلسیم ۵۰۰ میلی‌گرم در روز و ویتامین D به میزان ۲۰۰ واحد بین‌المللی در روز استفاده نمودند. بیمارانی وارد مطالعه شدند که به طور مداوم دارو را مصرف کرده و دارای حداقل دو تراکم‌سنجی به فاصله‌ی حداقل ۱۵ ماه بودند. کلیه‌ی بیماران با علت ثانویه‌ی پوکی استخوان از مطالعه کنار گذاشته شدند. افراد با سابقه‌ی مصرف هم‌زمان داروهای مؤثر دیگر بر پوکی استخوان از مطالعه حذف شدند. یائسگی بیماران با قطع قاعدگی حداقل به مدت یک سال و افزایش LH، FSH به اثبات رسیده بود. مقایسه‌ی تراکم استخوان بر اساس متوسط T-Score و نیز متوسط تراکم استخوان برحسب گرم بر سانتی‌مترمربع در سه ناحیه‌ی لگن، ستون فقرات کمری و ساعد انجام گرفت. بیماران بر اساس سن به سه گروه کم‌تر از ۵۰ سال، ۵۰ تا ۶۰ سال و بیش از ۶۰ سال تقسیم‌بندی شده و تغییرات تراکم با توجه به سن با آزمون  $X^2$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌های کمی از روش‌های آماری T-Test و Paired T-Test استفاده شد.

### یافته‌ها

۱۱۵ بیمار وارد مطالعه شدند که میانگین سنی آن‌ها  $54/8 \pm 9$  سال بود. بیماران از ۱۵ تا ۴۴ ماه پس از شروع

جدول ۴: تغییرات تراکم استخوان پس از چهار سال در سه ناحیه‌ی مورد بررسی در ۲۴ بیمار تحت درمان با HRT + کلسیم D

محل مورد بررسی	تراکم استخوان (g/cm <sup>2</sup> ) (میانگین ± خطای معیار)	
	بار اول	بار دوم
مهره‌های کمری	۰/۹۴ ± ۰/۰۳	۰/۹۷ ± ۰/۰۴
لگن	۰/۸۸ ± ۰/۰۲	۰/۸۸ ± ۰/۰۵
ساعد	۰/۴ ± ۰/۱۹	۰/۴۱ ± ۰/۰۲

P=NS

تغییرات تراکم استخوان در هر سه ناحیه در گروهی که هیچ دارویی دریافت نکرده بودند (۱۰ نفر) بدون تغییر واضح آماری بود. مقایسه‌ی دو گروه تحت درمان با کلسیم D به تنهایی و افراد با درمان بیس فسفونات و کلسیم D نشان داد که افزایش تراکم استخوان در ناحیه‌ی مهره‌های کمری در گروه بیس فسفونات به مراتب بیش از گروه کلسیم D به تنهایی می‌باشد (P=۰/۰۰۸) (جدول ۵).

جدول ۵: مقایسه‌ی میزان تغییر تراکم استخوان در طی چهار سال در سه گروه دارویی مختلف در ۱۰۵ بیمار تحت درمان ضدپوکی استخوان

نوع درمان	محل مورد بررسی		
	مهره‌های کمری	لگن	ساعد
کلسیم + ویتامین D	+۰/۰۱	-۰/۰۷	-۰/۰۰۸
بیس فسفونات + کلسیم D	* +۰/۱۱	-۰/۰۴	-۰/۰۱
HRT + کلسیم D	+۰/۰۳	+۰/۰۰۱	+۰/۰۰۹

\* درمان با بیس فسفونات به طور معنی‌داری بیش از کلسیم و ویتامین D به تنهایی بر افزایش تراکم استخوان مهره‌های کمری مؤثر بوده است (P=۰/۰۰۸)، ولی در مقایسه با گروه HRT تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۰۰۴).

هم‌چنین اثر بیس فسفونات در پیشگیری از کاهش تراکم استخوان در ناحیه‌ی گردن ران به مراتب بیش از کلسیم D تنها می‌باشد (P=۰/۰۰۹). ولی در ناحیه‌ی ساعد تفاوت

ران، کاهش معنی‌داری حدود ۹ درصد در این گروه دیده شد (P=۰/۰۰۴) (جدول ۲). در ناحیه‌ی ساعد نیز تغییر معنی‌داری در تراکم استخوان در این گروه دیده نشد.

جدول ۲: تغییرات تراکم استخوان پس از چهار سال در چهار ناحیه‌ی مورد بررسی در ۳۷ بیمار تحت درمان با کلسیم و ویتامین D

محل مورد بررسی	تراکم استخوان (g/cm <sup>2</sup> ) (میانگین ± خطای معیار)	
	بار اول	بار دوم
مهره‌های کمری	۰/۹۱ ± ۰/۰۲	۰/۹۲ ± ۰/۰۳
لگن	۰/۸۶ ± ۰/۰۱	* ۰/۷۸ ± ۰/۰۲
ساعد	۰/۳۷ ± ۰/۰۱	۰/۳۶ ± ۰/۰۱

\* P=۰/۰۰۴

در گروه تحت درمان با بیس فسفونات و کلسیم D که شامل ۴۴ نفر می‌شدند، میانگین تراکم استخوان در ناحیه‌ی مهره‌های کمری از ۰/۷۲ ± ۰/۰۲ گرم بر سانتی‌مترمربع به ۰/۸ ± ۰/۰۲ گرم بر سانتی‌مترمربع رسید که افزایش معنی‌داری (P=۰/۰۰) در حدود ۱۱ درصد را نشان می‌دهد، ولی تغییر معنی‌داری در تراکم ناحیه‌ی گردن استخوان ران و ساعد مشهود نبود (جدول ۳).

جدول ۳: تغییرات تراکم استخوان پس از چهار سال در سه ناحیه‌ی مورد بررسی در ۴۴ بیمار تحت درمان با آلدرونا و کلسیم D

محل مورد بررسی	تراکم استخوان (g/cm <sup>2</sup> ) (میانگین ± خطای معیار)	
	بار اول	بار دوم
مهره‌های کمری	۰/۷۲ ± ۰/۰۲	* ۰/۸ ± ۰/۰۲
لگن	۰/۷۲ ± ۰/۰۲	۰/۶۸ ± ۰/۰۲
ساعد	۰/۳۵ ± ۰/۰۱	۰/۳۴ ± ۰/۰۱

\* P=۰/۰۰

در گروه تحت درمان با HRT (۲۴ نفر) اگرچه در هر سه ناحیه‌ی مهره‌های کمری، لگن و ساعد افزایش تراکم وجود داشت ولی این افزایش آماری معنی‌دار نبود (جدول ۴).

به اثبات نرسیده است (۱۹-۲۸). مطالعه‌ی بل و همکاران بر روی ۶۵ زن یائسه در مدت دو سال مشخص کرد که کلسیم D به طور مختصر در افزایش تراکم مهره‌ها مؤثر است، اگرچه این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. در مطالعه‌ی حاضر نیز افزایش یک درصدی تراکم در ناحیه‌ی مهره‌های کمری از نظر آماری معنی‌دار نبود. علت تفاوت در نتایج مطالعات مختلف می‌تواند مربوط به کیفیت داروهای مصرفی، دوز مصرف و یا مدت پیگیری بیماران باشد، به طوری که در مطالعه‌ی داسون دوز ویتامین D ۷۰۰ واحد و در مطالعه‌ی فوگلمن ۵۰۰ واحد بوده است (۱۳، ۲۰). هم‌چنین مدت پیگیری در مطالعه‌ی داسون سه سال و در مطالعه‌ی تریوردی ۵ سال و در مطالعه‌ی بل ۲ سال بوده است (۱۳، ۱۴). در مطالعه‌ی تریوردی که اثر ویتامین D به خوبی در افزایش تراکم هر سه ناحیه‌ی مهره، هیپ و ساعد مشخص شده است، ویتامین D مصرفی از نوع کلسی‌تریول بوده است که با ویتامین D مصرفی در سایر مطالعات متفاوت است.

در برخی مطالعات به بیس فسفونات‌ها به عنوان خط اول درمان پوکی استخوان توجه شده است (۱۹ و ۱۶، ۱۵) و در بسیاری مطالعات اثر مثبت آن در افزایش تراکم استخوان نواحی سه‌گانه مورد بررسی، ثابت شده است (۳۱ و ۳۰، ۲۹، ۲۷، ۲۵، ۲۴، ۲۳، ۲۰، ۱۶، ۱۳). در برخی مطالعات درمان حداقل سه ساله را برای اثر بیس فسفونات بر ناحیه‌ی هیپ مؤثر می‌دانند (۳۲) و در برخی مطالعات به ضعف‌تر بودن پاسخ هیپ به درمان با بیس فسفونات تأکید شده است (۳۰، ۳۲).

در مطالعه‌ی حاضر تنها اثر بیس فسفونات بر افزایش تراکم مهره‌های کمری مشهود بود، که حدود ۸ درصد افزایش نشان داد و این اثر به مراتب بهتر از اثر کلسیم و ویتامین D به تنهایی یا HRT بود، ولی ما تأثیر دارو را بر افزایش تراکم ناحیه‌ی هیپ مشاهده نکردیم. اگرچه درصد کاهش تراکم استخوان در ناحیه‌ی هیپ افراد تحت درمان با بیس فسفونات

واضحی بین دو گروه موجود نیست. تفاوت بین دو گروه تحت درمان با HRT با افراد تحت درمان با کلسیم و ویتامین D به تنهایی در افزایش تراکم نواحی مهره‌های کمری و ساعد معنی‌دار نبود، ولی اثر پیشگیری‌کننده‌ی HRT از کاهش تراکم استخوان ناحیه‌ی گردن استخوان ران در مقایسه با کلسیم D به تنهایی کاملاً مشهود است ( $P=0/001$ ). در مقایسه‌ی اثر بیس فسفات با HRT بر تراکم مهره‌های کمری اگرچه میزان اثر در گروه بیس فسفونات بیشتر بود (۸ درصد در مقابل ۳ درصد) ولی تفاوت از نظر آماری با ( $P=0/056$ ) معنی‌دار نبود (جدول ۵).

در این مطالعه تغییرات تراکم استخوان در گروه‌های سنی مختلف در نواحی سه‌گانه‌ی مهره‌ها، گردن ران و ساعد مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری دیده نشد و رابطه‌ی بین سن و میزان تأثیر داروها یافت نگردید.

## بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که درمان پوکی استخوان تنها در افزایش تراکم استخوان مهره‌های کمری مؤثر است و بهترین نتیجه‌ی درمانی با ترکیب بیس فسفونات و مکمل کلسیم و ویتامین D حاصل می‌شود و رابطه‌ی بین سن و پاسخ به درمان وجود ندارد. در مطالعات مختلف فراوانی پوکی استخوان در ناحیه‌ی مهره‌های کمری بیش از هیپ بوده است (۱۲ و ۱۱، ۱۰، ۹، ۸، ۵، ۴). در مطالعه‌ی حاضر نیز نتیجه‌ی مشابهی به دست آمد و بیشترین افراد مورد بررسی اختلال تراکم استخوان را در ناحیه‌ی مهره‌های کمری داشتند. در درمان پوکی استخوان روش‌های درمانی مختلفی وجود دارد که در مطالعات چندی آثار درمانی آن‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. بسیاری از منابع از ترکیب کلسیم و ویتامین D خوراکی به عنوان افزایش‌دهنده‌ی تراکم استخوان یاد شده است (۱۸-۱۳ و ۳، ۲). این موضوع در برخی مطالعات دیگر

کلسیم D به تنهایی و بیس فسفونات و کلسیم D در پیشگیری از کاهش تراکم استخوان هیپ و نیز ساعد بسیار مؤثر بود. اگرچه تفوق اثر HRT بر روی تراکم ناحیه‌ی هیپ نسبت به بیس فسفونات از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی احتمال معنی‌دار شدن در صورت ادامه بیشتر دوره‌ی پیگیری بیماران و یا تعداد بیشتر بیماران وجود دارد. هم‌چنین در این مطالعه اثر بهتر HRT و کلسیم D در پیشگیری از کاهش تراکم استخوان ناحیه‌ی هیپ نسبت به کلسیم D به تنهایی ثابت شد.

در مجموع درمان بیس فسفونات و کلسیم D به عنوان خط اول درمان به خصوص در زنان یائسه‌ای که علائم دیگری از یائسگی را نداشته و بیشتر دچار کاهش تراکم استخوان در مهره‌ها می‌باشند، توصیه می‌شود. تصمیم‌گیری برای استفاده از HRT بایستی بسته به شرایط بیمار و به طور فردی انجام گیرد ولی تأثیر بهتری را در پیشگیری از کاهش تراکم استخوان در نواحی هیپ و ساعد خواهد داشت.

### نتیجه‌گیری

بهترین نوع درمان برای پوکی استخوان زنان یائسه استفاده از بیس فسفونات + کلسیم و ویتامین D می‌باشد ولی تنها نوع درمان که می‌تواند در هر سه ناحیه‌ی مهره‌ها، هیپ و ساعد مانع از افت تراکم استخوان شود، HRT است. لذا استفاده از آلدرونا به عنوان خط اول درمان در زنان یائسه‌ای که به خصوص در مهره‌های کمری دچار پوکی استخوان هستند، توصیه می‌شود.

### تقدیر و تشکر

این طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان تأمین اعتبار شده است که به این وسیله تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

همراه با کلسیم D کمتر از کاهش تراکم هیپ افراد تحت درمان با کلسیم همراه با ویتامین D به تنهایی بود. در ناحیه‌ی ساعد نیز تفاوت معنی‌داری با درمان با بیس فسفونات دیده نشد. جذب ناکافی بیس فسفونات‌ها و لزوم رعایت اصول لازم در مصرف آن‌ها برای جذب بهتر، شاید بتواند به عنوان دلیلی بر عدم تأثیر آن‌ها در افزایش تراکم نواحی هیپ باشد ولی افزایش تراکم استخوان در مهره‌های کمری افراد تحت درمان، این احتمال را تضعیف می‌کند. به هر حال به نظر می‌رسد قدرت بیس فسفونات‌ها در جلوگیری از کاهش تراکم استخوان ناحیه‌ی هیپ به مراتب بیش از کلسیم D به تنهایی باشد. با وجود اهمیت HRT در جلوگیری از کاهش تراکم استخوان، فقط ۱۵ درصد زنان یائسه آمریکا و ایران تحت درمان با HRT هستند (۱،۲۳).

بسیاری از مطالعات اثر HRT بر جلوگیری از کاهش تراکم استخوان و حتی افزایش آن در مهره‌ها، هیپ و ساعد را اثبات کرده‌اند (۱۷، ۳۳-۴۱). در برخی از این مطالعات سن افراد تحت درمان کم بوده است (۳۳، ۳۸ و ۴۱). از جمله در مطالعه‌ی پالوما که در زنان بعد از هیستروکتومی و یائسگی زودرس انجام شد و هم‌چنین هوسکینگ که در زنان با سن کم‌تر از ۶۰ سال بود و مطالعه‌ی لیندسای که در اوایل سنین یائسگی بود. در مطالعه‌ی WHI از درمان جایگزین با هورمون‌های جنسی (HRT) به عنوان پیشگیری و درمان پوکی استخوان زنان یائسه استقبال نمی‌شود. در مطالعه‌ی حاضر تنها نوع درمان که بر هر سه ناحیه‌ی مهره‌ها، هیپ و ساعد اثر مثبت (هرچند که معنی‌دار نبود) داشت HRT بود و لذا HRT موفق‌ترین درمان در پیشگیری از کاهش تراکم استخوان در هر سه ناحیه بود ولی هیچ‌گونه افزایش معنی‌داری در تراکم استخوان افراد تحت درمان دیده نشد. بیشترین اثر HRT در مهره‌ها گزارش شد که با افزایش سه درصدی تراکم استخوان در این ناحیه همراه بود. این روش درمانی در مقایسه با دو گروه درمانی دیگر یعنی

## منابع

- 1- Burge RT, King AB, Balda E, Worley D. Methodology for estimating current and future burden of osteoporosis in state populations: application to Florida in 2000 through 2025. *Value Health*. 2003; 6(5): 574-83.
- 2- Keen RW. Burden of osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2003; 1(2): 66-70.
- ۳- حقیقی لادن، زادمحمدی مریم. بررسی وضعیت مصرف هورمون‌های جایگزینی در زنان یائسه مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های مراکز آموزشی، درمانی دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۸۰-۱۳۷۹. *مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی ایران، دوره‌ی ۱۰، شماره‌ی ۳۳، بهار ۸۲: ۲۵-۳۰.*
- ۴- اردشیرلاریجانی محمدباقر، گویا محمد مهدی، مهاجرتهرانی محمدرضا و همکاران. استئوپروز، تشخیص و درمان. *مجله‌ی علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره‌ی ۲۱، شماره‌ی ۴، زمستان ۸۲: ۳۱۹-۳۰۲.*
- ۵- یوسفی علی اصغر، ایران‌نژاد مهدی، فرزندگان اکبر، بررسی شیوع استئوپروز در زنان ۶۰-۴۰ ساله‌ی شهر تهران. *مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم، دوره‌ی ۵، شماره‌ی ۴، زمستان ۸۲: ۲۷۶-۲۷.*
- ۶- ابراهیم زاده سیدعلیرضا، حاجی‌آبادی مجید. اثر درمان با آلدورنات و کلسیم و ویتامین D در پوکی استخوان و استئوپنی. *مجله‌ی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه تهران، دوره‌ی ۶۲، شماره‌ی ۵، ۱۳۸۳: ۳۸۸-۳۸۴.*
- ۷- ابراهیم زاده سیدعلیرضا و حاجی‌آبادی مجید. اثر درمان‌های ترکیبی بر پوکی استخوان. *مجله‌ی اسرار، دوره‌ی ۱۱، شماره‌ی ۳، پاییز ۸۳: ۲۷-۲۳.*
- 8- Diaz CM, Garcia J, Carrasco JL, et al. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish Female population. *Med Clin*. 2001; 116 (3): 86-8.
- 9- Limpaphayom K, Taehakrachana N, Jaisamran U, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Menopause*. 2000; 8(1): 65-9.
- 10- Henry MJ, Pasco JA, Nicholson GC, Seeman E, Kotowicz MA. Prevalence of osteoporosis in Australian women: Geelong Osteoporosis Study. *J Clin Densitom*. 2000; 3(3): 261-8.
- 11- Murrillo Uribe A, Deleze- Hinojosa M, Aguirre E, et al. Osteoporosis in Mexicano postmenopausal women, magnitud of the problema. *Gynecol Obstet Mex*. 1999; 67: 227 -33.
- 12- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CG, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997; 12(11): 1761 - 8.
- 13- Dawson – Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997; 337(10): 670-6.
- 14- Trivedi DP, Doll R Khaw KT. Effect of four-monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community. *BMJ*. 2003; 326: 469.
- 15- Samantha A. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. *Ann Pharmacother*. 2001; 37: 711-24.

- 16- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. A multinational placebo-controlled randomized study of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass. Results of the FOSIT study. *Osteoporos Int*. 1999; 9(5): 461-8.
- 17- Lanham-New SA. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc*. 2008; 67(2): 163-76.
- 18- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bonehealth. *Evid Rep Technol Assess*. 2007; 158: 1-235.
- 19- Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG, et al. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African – American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2792 - 7.
- 20- Fogelman L, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JV. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double–blind, placebo– controlled trial. BMJ– MN study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1895 - 1900.
- 21- Gonnelli S, Cepollaro C, pondrelli C, et al. Bone turnover and the response to alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 1999; 65 (5): 359 - 64.
- 22- Storm T, Thamborg G, steiniche T, Geuant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990; 322(18): 1265 - 71.
- 23- Mcclung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double blind, randomized, contralled trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 253 - 61.
- 24- Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Royle H, Kos S. The effect of low– dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporose Int*. 1993; 3: 71-5.
- 25- Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2 year double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med*. 1997; 103(2): 92-9.
- 26- Heath DA, Bullivant BG, Boiven C, Balena R. The effects of cyclical etidronate on early postmenopausal bone loss: an open, randomized controlled study. *J Clin Densitom*. 2000; 3(1): 27- 33.
- 27- Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double – blind placebo – controlled study and 1 – year follow – up ). *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(9): 2784 - 91.
- 28- Tucci JR, Tonino RP, Emkeg RD, Pevery CA, Kher U, Santora AC. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med*. 1996; 101(5): 488 – 501.
- 29- Schneider PF, Fischer M, Allolio B, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(8): 1387- 93.



- 30- Sebban AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. *Clin Ther.* 2008; 30(3): 443 -52.
- 31- Greenspan SL, Schneider DL, Meclug MR, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long term care facilities. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 742 - 6.
- 32- Christodoulou C, Cooper C. What is osteoporosis? *P Med J.* 2003; 79: 133 - 8.
- 33- Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med.* 1998; 338(8): 485 - 92.
- 34- Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women. *JAMA.* 2003; 289(19): 2525 - 33.
- 35- Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from early postmenopausal intervention cohort study. *Ann Intern Med.* 1999; 131(12): 935 - 42.
- 36- Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has a additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae. *Am J Med.* 1995; 99(1): 36 - 42.
- 37- Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination in women with postmenopausal osteoporosis. *AM J Med.* 1998; 104: 219- 26.
- 38- Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(9): 3076 - 81.
- 39- Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(2): 720- 6.
- 40- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk of fractures and bone mineral density. *JAMA.* 2003; 290(13): 1729 -38.
- 41- Palomba S, Orio F. Effect of estrogen replacement plus low dose alendronate on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4): 1502 - 8.

## ***Effects of Alendronate and Hormone Replacement Therapy (HRT) on Bone Mineral Density of Postmenopausal Women***

Sharifi F, Perse L, Ahmadi GR, Mousavinasab SN

***Corresponding Author's Address:*** Vali-e-Asr Hospital, Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

***Email:*** faranaksharifi@hotmail.com

***Background and Objective:*** Although there are several methods of treatment of osteoporosis, prospective studies to compare their effect on bone density in Iranian population are rare. This study was designed to compare the effect of alendronate and hormone replacement therapy on bone mineral density of postmenopausal Iranian women living in Zanjan.

***Materials and Methods:*** We treated 115 women (mean age 54/8±9 years). Twenty four women were treated with conjugated equine estrogen (0.625 mg), 5 mg medroxyprogesterone, and 1000 mg elemental calcium with 400 IU vitamin D daily. Forty four subjects received 10 mg/d alendronate plus calcium and vitamin D in the same dose and 37 women were taken placebo with 1000 mg/d calcium and 400 IU/d vitamin D. Their bone mineral densities (BMD) were measured at the lumbar spine, hip and mid radius every 12 months for three years. All cases with secondary osteoporosis were excluded from the study.

***Results:*** Significantly a higher percentage increases in BMD at the lumbar spine ( $P < .008$ , 2-way analysis of variance) were found in the alendronate group than in the HRT and calcium + vitamin D groups throughout the 36-month study period. However, there was no difference in BMD at the femoral neck and mid-radius between alendronate and HRT groups. Treatment with alendronate resulted in a 11% increase at the L-spine BMD ( $P: 0/00$ ). A non significant reduction of about 4% at the femoral neck BMD was detected in alendronate group at the end of the 3-year study period. Although there was no significant change in the femoral neck, lumbar spine or mid-radius BMD with HRT, a significant decline (about 9%) in the BMD of the femoral neck was observed in the placebo group ( $P: 0.004$ ). There was no difference in upper gastrointestinal or drug-related side effects between the groups.

***Conclusion:*** Our data suggest that the use of alendronate was well tolerated for 3 years and significantly increased BMD at the L-spine. It also can reduce the rate of BMD reduction at the femoral neck as was seen in the placebo group in postmenopausal Iranian women. Although HRT can inhibit BMD reduction at the femoral neck and lumbar spine, this regimen can not increase BMD in postmenopausal Iranian women.

***Key words:*** Bone Density, Alendronate, Osteoporosis, HRT, Calcium, Vitamin D