

## میزان بروز شکستگی استخوان در زنان مبتلا به پوکی استخوان در یک پیگیری ۶ ساله و ارتباط آن با نوع درمان

دکتر فرانک شریفی<sup>۱</sup>، دکتر عاطفه عاشوری برمچی<sup>۲</sup>، دکتر سید نورالدین موسوی نسب<sup>۳</sup>

نویسنده‌ی مسئول: زنجان، مرکز آموزشی، درمانی ولیعصر (عج)، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک atefehashoori@yahoo.com

دریافت: ۸۷/۱۱/۱ پذیرش: ۸۷/۱۲/۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به شیوع بالای پوکی استخوان و عوارض پرهزینه‌ی آن و با توجه به این که میزان تأثیر روش‌های درمانی مختلف بر روی بروز شکستگی‌ها در ایران مشخص نیست، مطالعه‌ی حاضر جهت تعیین بروز شکستگی در گروه‌های مختلف درمانی بر روی زنان مبتلا به پوکی استخوان شهر زنجان انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه که به شکل کوهورت تاریخی انجام شد، ۱۶۰ زن مبتلا به پوکی استخوان که در طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۶ تحت درمان قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس نوع درمان دریافتی به چهار گروه شامل گروه با دریافت روزانه‌ی ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۴۰۰ واحد ویتامین D، گروه با دریافت روزانه‌ی ۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۲۰۰ واحد ویتامین D و ۱۰ میلی‌گرم آلدرونا، گروه با درمان جایگزینی با هورمون‌های جنسی به شکل دوره‌ای به همراه کلسیم و ویتامین D با دوز گروه دوم، گروه با درمان ترکیبی و یک گروه کنترل تقسیم شدند. میزان بروز شکستگی در اثر پوکی استخوان در هر ناحیه‌ی بدن در طی دوره‌ی پی‌گیری با فراخوان بیماران و بررسی مدارک انجام شد و رابطه‌ی آن با نوع درمان و تغییرات تراکم استخوان نواحی مختلف استخوانی در تراکم‌سنجی‌های انجام شده در طی درمان محاسبه شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از روش‌های آماری مثل آزمون T، کای دو، آنالیز لجستیک و آزمون بقای کاپلان‌مایر استفاده شد.

**یافته‌ها:** میزان بروز شکستگی در طی ۶ سال ۱۸ مورد (۱۱ درصد) بود که در اکثریت موارد در نواحی غیرمهره‌ای (۱۷ مورد) و بیشتر در سنین زیر ۵۰ سال (۱۷/۹ درصد) اتفاق افتاد. مصرف آلدرونا بیشترین کاهش را در بروز شکستگی ایجاد کرد (۹/۹ درصد) و میزان کاهش شکستگی در دو گروه اول و سوم مشابه بود. تراکم استخوان در ناحیه‌ی ساعد قوی‌ترین عامل پیشگویی‌کننده‌ی بروز شکستگی در این مطالعه شناخته شد. بر اساس گزارش اکثر این شکستگی‌ها مربوط به نواحی ساعد و ساق پا (۶۶/۳ درصد) بود.

**نتیجه‌گیری:** مؤثرترین درمان برای کاهش میزان بروز شکستگی، مصرف آلدرونا به همراه کلسیم و ویتامین D می‌باشد. توجه خاص به زنان زیر ۵۰ سال پرخطر برای انجام تراکم‌سنجی جهت تشخیص زودرس و درمان پوکی استخوان توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** پوکی استخوان، شکستگی استئوپوروتیک، تراکم‌سنجی، کلسیم، بیس فسفاتات

### مقدمه

پوکی استخوان یک بیماری استخوانی شایع در جمعیت مسن است که منجر به بیشتر از یک میلیون شکستگی در سال در ایالات متحده می‌شود (۱). شکستگی‌های غیرمهره‌ای ۷۵ درصد شکستگی‌های استئوپروتیک را در تجربیات بالینی

۱- فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- دکترای آمار حیاتی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

مورد بروز شکستگی‌ها محدود است و یا وجود ندارد. از طرفی رابطه‌ی این شکستگی‌ها با عوامل مختلف همچون تراکم اولیه و یا میزان تغییرات تراکم استخوان و سن و ارتباط تراکم هر یک از نواحی لگن و مهره‌های کمری و ساعد با بروز شکستگی مورد بررسی قرار نگرفته است. این مطالعه در زنان با پوکی استخوان مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد زنجان انجام شد. هدف از مطالعه‌ی حاضر، تعیین میزان بروز شکستگی در زنان یائسه با پوکی استخوان تحت درمان در یک دوره‌ی ۶ ساله و رابطه‌ی آن با نوع درمان انجام شده و نیز تراکم اولیه‌ی استخوان قبل از شروع درمان بوده است.

### روش بررسی

در این مطالعه که به روش کوهورت تاریخی انجام شد، کلیه‌ی زنانی که به هر دلیلی اندیکاسیون بررسی تراکم استخوان را داشتند و در بررسی تراکم استخوان دچار پوکی استخوان بودند (زنان یائسه و زنانی که به هر دلیل دیگری در معرض خطر پوکی استخوان بودند نظیر زنان با هیپوگنادیسم) وارد مطالعه شدند. تشخیص پوکی استخوان بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت (WHO) بر اساس تراکم استخوانی ناحیه‌ی مهره و استخوان ران بود. بیماران حداقل ۲ بار تحت تراکم‌سنجی در یک مرکز واحد، توسط یک کارشناس واحد در شهر زنجان و توسط یک دستگاه (استوکور، ساخت فرانسه) با روش DEXA قرار گرفته بودند و تحت درمان دارویی مقتضی تحت نظر یک فوق تخصص غدد قرار داشتند و دارای مراجعات مکرر و مصرف داروی منظم بودند، وارد مطالعه شدند. یائسگی در بیماران یائسه بر اساس قطع قاعدگی حداقل به مدت یک سال و افزایش FSH بیش از ۲۵ واحد بین‌المللی در لیتر به اثبات رسیده بود. بیمارانی که مراجعه‌ی منظم نداشته یا از تداوم مصرف دارو توسط آنان اطمینان وجود نداشت، حذف شدند. گردآوری داده‌ها بر اساس تکمیل پرسشنامه با فراخوان

نشان می‌دهد (۱). بروز شکستگی‌های غیرمهره‌ای به ویژه در استخوان لگن (hip) به سرعت با افزایش سن افزایش می‌یابد. به منظور جلوگیری از این شکستگی‌ها پیشنهاد راهبردهای بالینی ایالات متحده، غربالگری تراکم معدنی استخوان در همه‌ی زنان بیشتر از ۶۵ سال و یا سن بیشتر از ۶۰ سال در جمعیت با خطر بالا می‌باشد (۱). در مطالعه‌ای که در تهران بر روی ۷۵۴ خانم غیرباردار تهرانی انجام شد، شیوع پوکی استخوان در ناحیه‌ی ستون فقرات ۱۵/۸ درصد و در ناحیه‌ی استخوان ران (فemor) ۲/۹ درصد و میزان استئوپنی به ترتیب ۳۳/۸ درصد و ۲۶/۸ درصد بود. به این ترتیب ۵۰/۶ درصد از زنان مورد بررسی در ناحیه‌ی ستون فقرات و ۲۹/۶ درصد در ناحیه‌ی femor به یکی از اشکال استئوپنی یا پوکی استخوان مبتلا بودند و رابطه‌ی معکوسی بین افزایش سن و چگالی توده‌ی استخوان در ناحیه‌ی استخوان ران و ستون فقرات وجود داشت (۲).

با تشخیص زودرس پوکی استخوان به کمک سنجش تراکم استخوان می‌توان با درمان به موقع از عوارض این بیماری به ویژه شکستگی‌ها پیشگیری نمود (۳). درمان‌های دارویی و غیردارویی زیادی برای این بیماری پیشنهاد شده است. افرادی که برای درمان دارویی انتخاب می‌شوند، زنان یائسه‌ی مبتلا به پوکی استخوان ساکن در شهر هستند (۴و۵).

مدارک مشاهده‌ای و اطلاعات از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی تأکیدکننده‌ی اثر کلسیم مکمل و ویتامین D یا هر دو بعنوان کاهش‌دهنده از دست رفتن استخوان و ریسک افتادن در زنان پیر بعد از یائسگی بوده است. اگر چه مدارک به دست آمده از مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی‌ها و متآنالیزها درباره‌ی کلسیم مکمل و ویتامین D با در نظر گرفتن شکستگی ران محدود است، در دو کارآزمایی تصادفی اخیر، کلسیم مکمل به علاوه ویتامین D (۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۸۰۰ واحد ویتامین D) خطر شکستگی‌های غیرمهره‌ای را در بین زنان مسن کاهش نمی‌دهد (۶). در کشور ما مطالعات آینده‌نگر در

مختلف بر روی هر رده‌ی سنی به صورت جداگانه بررسی شدند. نتایج اخذ شده با شاخص‌های آماری مرکزی، پراکنندگی و آزمون T، کای‌دو، آنالیز لجستیک و آزمون بقای کاپلان مایر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### یافته‌ها

از تعداد ۱۷۷ بیمار ۱۶۰ نفر واجد شرایط بوده، وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه  $9/6 \pm 57/5$  سال بود (حداقل ۲۱ و حداکثر ۸۲ سال). ۲۸ نفر (۱۷/۵ درصد) از بیماران کمتر از ۵۰ سال سن داشتند، ۱۱۳ نفر (۷۰/۵ درصد) از بیماران ۵۰ تا ۷۰ سال و ۱۹ نفر (۱۲ درصد) بالاتر از ۷۰ سال بودند. به طور میانگین مدت زمان پیگیری بیماران  $1 \pm 63/2$  ماه بود که حداقل آن ۲۲ ماه و حداکثر آن ۱۰۸ ماه بوده است.

افراد مورد مطالعه بر حسب نوع درمان دارویی به چهار گروه تقسیم شدند. مشخصات کلی این افراد در جدول ۱ آمده است. در طی مدت پیگیری، میانگین تراکم استخوان در ناحیه‌ی مهره‌ی کمری در کل افراد مورد مطالعه از  $0/84 \pm 0/01$  گرم در سانتی‌متر مربع به  $0/89 \pm 0/01$  گرم در سانتی‌متر مربع رسید، که حدود ۶ درصد افزایش نشان می‌دهد ( $P < 0/0001$ ). تراکم استخوان در نواحی گردن استخوان ران (فمور) از  $0/73 \pm 0/01$  گرم در سانتی‌متر مربع به  $0/78 \pm 0/01$  گرم در سانتی‌متر مربع رسید که حدود ۸/۷ درصد کاهش یافت ( $P < 0/0001$ ). همچنین تراکم در ناحیه‌ی ساعد از  $0/38 \pm 0/009$  گرم در سانتی‌متر مربع به  $0/36 \pm 0/005$  گرم در سانتی‌متر مربع رسید و در حدود ۵ درصد کاهش نشان داد ( $P = 0/04$ ).

در نمودار ۱ میزان بروز شکستگی استئوپروتیک را می‌توان به تفکیک محل آن مشاهده کرد.

بیماران جهت بررسی بروز یا عدم‌بروز شکستگی در طول مدت پیگیری و مشاهده‌ی شواهد و مدارک آن و نیز تکمیل اطلاعات بالینی و اطمینان از مصرف دارو بوده است. تکمیل پرسشنامه توسط خود پژوهشگر انجام شد. اطلاعات مربوط به بیماران همانند سن، نتایج تراکم‌سنجی، داروهای مصرفی و بیماری زمینه‌ای ثبت شد. سایر اطلاعات نظیر بروز یا عدم بروز شکستگی و زمان شکستگی و محل آن با رویت مدارک مربوطه کسب و درج گردید. تنها مواردی از شکستگی که با ترومای خفیف ایجاد شده بود وارد مطالعه شدند. ترومای خفیف معادل افتادن از بلندی معادل قد بیمار و یا موارد مشابه آن که در حالت معمول انتظار شکستگی با آن وجود ندارد تعریف شد.

افراد مورد مطالعه براساس نوع درمانی که در طی شش سال به طور مداوم دریافت کرده بودند به چهار گروه شامل گروه با دریافت روزانه کلسیم مکمل ۱۰۰۰ میلی‌گرم و ویتامین D ۴۰۰ واحد، گروه با دریافت روزانه‌ی آلدرونات ۱۰ میلی‌گرم به همراه کلسیم ۵۰۰ میلی‌گرم و ویتامین D ۲۰۰ واحد، گروه با دریافت روزانه‌ی هورمون‌های جنسی (HRT) به شکل استروژن کنزوگه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم و پروژسترون ۵ میلی‌گرم به شکل دوره‌ای همراه با کلسیم ۵۰۰ میلی‌گرم و ویتامین D ۲۰۰ واحد و گروه با دریافت درمان ترکیبی تقسیم شدند. هشت فرد یائسه با پوکی استخوان که هیچ درمانی دریافت نکردند در گروه پنجم در نظر گرفته شدند. این افراد خود مایل به دریافت درمان نبودند. گروه اول را عمدتاً بیمارانی تشکیل می‌دادند که به دلیل مشکلات گوارشی و یا عدم تحمل به بیس‌فسفات و بعضاً مشکل مالی در تهیه دارو تنها به مصرف کلسیم و ویتامین D اکتفا شده بود. بیماران حداقل ۲ بار با فاصله حداقل ۱/۵ سال مورد تراکم‌سنجی مجدد قرار گرفتند. همچنین براساس سن زنان یائسه به صورت زیر ۵۰ سال و ۵۰ تا ۷۰ سال و بالای ۷۰ سال تقسیم شدند و تأثیر درمان‌های ضد پوکی استخوان

جدول ۱: مشخصات کلی افراد مورد مطالعه بر حسب نوع داروی دریافتی

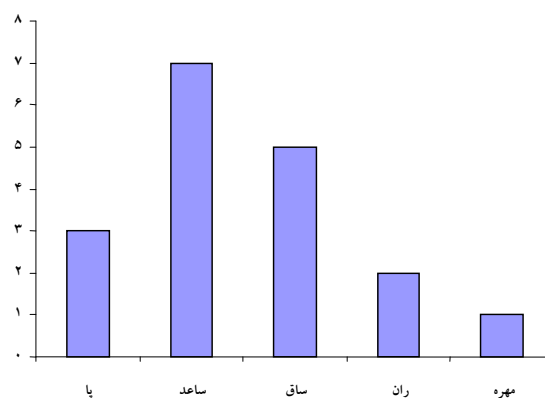
متغیر	گروه اول	گروه دوم	گروه سوم	گروه چهارم	گروه کنترل
*سن (سال)	۵۶/۶±	۶۰/۳±	۵۱/۱±	۵۰/۳±	۵۷/۸±
*تراکم اولیه مهره‌های کمربند (گرم / سانتی مترمربع)	۰/۹۲±	۰/۸±	۰/۹۸±	۰/۸۱±	۰/۷۹±
*تراکم اولیه ران (گرم / سانتی مترمربع)	۰/۸۵±	۰/۷۶±	۰/۹±	۰/۷۷±	۰/۹۷±
*تراکم اولیه ساعد (گرم / سانتی مترمربع)	۰/۴۲±	۰/۳۵±	۰/۴۵±	۰/۳۷±	۰/۴۲±
تعداد شکستگی	۳	**۷	۲	۴	۲
*مدت پیگیری (ماه)	۵۹±	۶۱/۱±	۷۷/۸±	۶۸/۵±	۶۰±
	۱۰/۱	۱۱/۹	۱۳/۶	۱۲	۹/۷
	۱۲ درصد	۷/۶ درصد	۱۳/۳ درصد	۲۰ درصد	۲۵ درصد

\*  $P < 0.001$  (مقایسه‌ی بین تمامی گروه‌ها با ANOVA)\*\*  $P < 0.001$  (گروه دوم در مقایسه با سایر گروه‌ها)

گروه ۱: دریافت‌کننده‌ی کلسیم و ویتامین D، گروه ۲: دریافت‌کننده‌ی بیس‌فسفات، گروه ۳: دریافت‌کننده‌ی HRT، گروه ۴: دریافت‌کننده‌ی درمان ترکیبی، گروه کنترل: عدم دریافت درمان

(۱۱/۳ درصد) بود، که ۱۷ مورد آن شکستگی غیرمهره‌ای تشخیص داده شد.

در این مطالعه ۴۷ بیمار (۲۹/۴ درصد) مبتلا به دیابت بودند و میانگین سنی آن‌ها  $61/5 \pm 7/7$  سال بود. ۱۱۳ بیمار (۷۰/۶ درصد) مبتلا به دیابت نبودند و میانگین سنی آن‌ها  $55/9 \pm 10$  سال بود. افراد دیابتی به طور یکسانی در گروه‌های مختلف درمانی پراکنده بودند. سن افراد دیابتی به طور معنی‌داری بالاتر از افراد غیردیابتی بود ( $P=0.001$ )، ولی تفاوت معنی‌داری بین تراکم استخوان در مهره‌های کمربند، استخوان ران و ساعد در شروع درمان بین دو گروه دیابتی و غیردیابتی وجود نداشت. در میزان بروز شکستگی در بین بیماران دیابتی و غیردیابتی تفاوت آماری معنی‌داری یافت نشد (۸/۵ درصد شکستگی در افراد دیابتی در مقابل



نمودار ۱: توزیع فراوانی شکستگی بر اساس محل آن در زنان مورد مطالعه

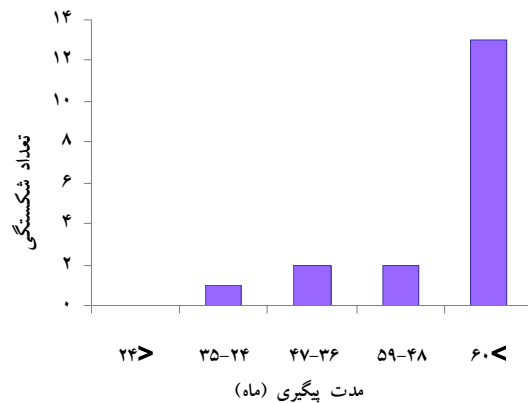
در این مطالعه تعداد افرادی که در طول مدت پیگیری دچار شکستگی در هر محلی شدند ۱۸ نفر

شکستگی، ۹۴ درصد مربوط به نواحی غیرمهره‌ای بود. تنها مورد شکستگی مهره‌ای مربوط به گروه کنترل بود که درمانی دریافت نمی‌کردند. دو مورد شکستگی استخوان ران وجود داشت که یک مورد آن در گروه تحت درمان با کلسیم و ویتامین D بود و دیگری در گروه تحت درمان با بیس فسفات بود. از ۶ مورد شکستگی ساق پا ۳ مورد در گروه بیس فسفات بود.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ۱۷/۹ درصد از افراد زیر ۵۰ سال که دچار پوکی استخوان بودند، دچار شکستگی شدند. این میزان در سنین ۵۰ تا ۷۰ سال، ۹/۷ درصد و بالای ۷۰ سال، ۱۰/۵ درصد بوده است. از کل موارد شکستگی ثبت شده ۶۱ درصد در سنین ۵۰ تا ۷۰ سال و ۲۸ درصد در سنین زیر ۵۰ سال و ۱۱ درصد در سنین بالای ۷۰ سال اتفاق افتاده‌اند. در مطالعه‌ی حاضر، به ازای هر واحد افزایش چگالی (گرم در سانتی مترمربع) در استخوان ران، ۳۳ درصد شانس شکستگی کلی کاهش یافت که این میزان از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/8$ ) و به ازای هر واحد افزایش چگالی (گرم در سانتی مترمربع) در ساعد ۹۰ درصد شانس شکستگی کلی کاهش یافت که این میزان از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/5$ ). با وجودی که در مقایسه‌ی بین سه ناحیه‌ی مورد بررسی، بیشترین ارزش پیش‌آگهی برای پیش‌بینی بروز شکستگی، در ناحیه‌ی ساعد مشاهده شد ولی تفاوت قدرت پیشگویی‌کنندگی بین نواحی مختلف از نظر آماری معنی‌دار نبود و اختلاف معنی‌داری بین تراکم استخوان در نواحی مهره و استخوان ران و ساعد و تأثیر آن‌ها در جلوگیری از شکستگی نشان داده نشد. رابطه‌ی معنی‌داری بین سن و بروز شکستگی در این مطالعه یافت نشد. به طوری که با افزایش سن بالای ۷۰ سالگی ۳۵ درصد شانس شکستگی نسبت به افراد ۵۰ تا ۷۰ سال کاهش یافت، ولی این کاهش معنی‌دار نبوده است ( $P=0/3$ ). به منظور نشان دادن میزان عدم‌بروز شکستگی در طول ماه‌های مختلف درمان، از آزمون بقای

۱۲/۴ درصد در افراد غیردیابتی و  $P=0/4$ ). میزان تراکم استخوان در مهره‌های کمری، استخوان ران و ساعد در پایان مدت پیگیری بین افراد دیابتی و غیردیابتی تفاوت معنی‌داری نداشت.

در نمودار ۲ میزان بروز شکستگی را می‌توان در طی مدت پیگیری مشاهده نمود.



نمودار ۲: توزیع فراوانی شکستگی بر حسب مدت زمان پیگیری

نتایج نشان داد که میزان بروز شکستگی در گروهی که هیچ‌گونه درمانی دریافت نکردند، ۲۵ درصد و در گروه با دریافت کلسیم و ویتامین D، ۱۲ درصد بود (۳ نفر از ۲۵ نفر که همگی در سنین زیر ۷۰ سال بودند). بروز شکستگی در گروه دریافت‌کننده‌ی آندروژنات و کلسیم و ویتامین D، ۷/۶ درصد (۷ نفر از ۹۲ نفر) بود که در مقایسه با گروه اول ( $P=0/48$ ) و در مقایسه با گروه کنترل ( $P=0/15$ ) کمتر می‌باشد. همچنین میزان شکستگی در افراد تحت HRT در ۱۳/۳ درصد موارد مشاهده شد که تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی کلسیم و ویتامین D نشان نداد ( $P=0/9$ ) ولی کمتر از گروه بدون درمان بود ( $P=0/48$ ). به این ترتیب مصرف بیس فسفات تا ۶۹/۶ درصد و مصرف کلسیم و ویتامین D، تا ۵۲ درصد و HRT تا ۴۶/۸ درصد میزان بروز شکستگی را کاهش می‌دهد. از میان ۱۸ مورد

کاپلان مایر استفاده شد. نتایج نشان داد که میزان شانس سالم بودن از ۱۰۰ درصد در ماه بیستم بعد از تشخیص به ۵۷ درصد در ماه یکصد و هشتم بعد از تشخیص کاهش یافت.

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در یک پیگیری ۶ ساله، ۱۱ درصد خانم‌های دچار پوکی استخوان علی‌رغم درمان دارویی دچار شکستگی به دلیل پوکی استخوان می‌شوند. اکثریت این شکستگی‌ها در نواحی غیرمهره‌ای بوده و شایع‌ترین آن در ناحیه‌ی ساعد و سپس ساق پا و مچ پا می‌باشد و بیشتر در سنین زیر ۵۰ سال اتفاق می‌افتد. چگالی اولیه‌ی استخوان در ناحیه‌ی ساعد قوی‌ترین عامل پیشگویی‌کننده‌ی وقوع شکستگی در این مطالعه، تشخیص داده شده است. بهترین گروه درمانی برای کاهش تعداد شکستگی‌ها گروه بیس فسفات‌ها بود.

مطالعه‌ی حاضر بروز شکستگی در گروه زنان دچار پوکی استخوان تحت درمان را (۱۱ درصد) به مراتب کمتر از زنان بدون درمان دارویی (۲۵ درصد) نشان داد. البته تعداد افراد موجود در گروه بدون درمان دارویی کم بوده ولی این افراد دارای میانگین تراکم استخوانی ناحیه‌ی کمری مشابه گروه دریافت‌کننده‌ی بیس فسفات‌ها بودند، با این وجود میزان بروز شکستگی در آن‌ها بسیار بیشتر از گروه‌های درمان شده بود. این مساله نشان می‌دهد که درمان‌های دارویی در این دسته از زنان می‌تواند در کاهش میزان وقوع شکستگی مؤثر باشد. این موضوع در مطالعات دیگری نیز به اثبات رسیده است به طوری که در یک متاآنالیز (۷) اثرات داروهای مختلف در کاهش خطر شکستگی‌های مهره‌ای مورد بررسی قرار گرفت و کاهش خطر نسبی ۵۰ درصد را برای آلدرونها و ۳۰ درصد را برای رالوکسی فن و کلسی‌تونین در نظر گرفت. در این مطالعه فلوراید و کلسیم و HRT داروهای ضعیفی در این زمینه بودند. در این مطالعه، علی‌رغم بالاتر بودن تراکم

استخوان اولیه در نواحی سه گانه در دو گروه تحت درمان با کلسیم و ویتامین D (گروه اول) و نیز گروه تحت درمان با HRT (گروه سوم) نسبت به گروه دوم، که تحت درمان با بیس فسفات‌ها (آلدرونها) بودند، بروز شکستگی بالاتری را نشان داد. این مساله قدرت کاهش بروز شکستگی را توسط آلدرونها گوشزد می‌کند، که علی‌رغم چگالی کمتر استخوان در دریافت‌کنندگان آلدرونها توانسته است بروز شکستگی را به ۷/۶ درصد برساند و آن را تا حدود ۷۰ درصد کاهش دهد. در مورد اثر کاهندگی بیس فسفات‌ها بر روی شکستگی‌های مهره‌ای و غیرمهره‌ای مطالعات متعددی صورت گرفته است که تقریباً همگی آن‌ها مؤید اثرات خوب این دارو در مقایسه با سایر داروها می‌باشد (۱۲ و ۸). در یک پیگیری ۳ ساله ریسک‌درونها میزان شکستگی را به میزان ۳۹ درصد و آلدرونها آن را به میزان ۲۱ درصد در نواحی غیرمهره‌ای کاهش داد (۸). این میزان به مراتب کمتر از کاهش هفتاد درصدی مشاهده شده در مطالعه‌ی حاضر می‌باشد که این اختلاف را می‌توان با اختلاف در زمان پی‌گیری و نیز سن متوسط کمتر در مطالعه‌ی ما در مقایسه با مطالعه فوق توجیه نمود. اگرچه اثرات نژادی در پاسخ به درمان دارویی را نمی‌توان نادیده گرفت. البته مطالعات دیگری کاهش بروز شکستگی هیپا تا ۶۳ درصد را با آلدرونها نشان داده‌اند (۹). در مورد افزایش نسبی تعداد شکستگی‌های ساق پا که در مطالعه‌ی کنونی دومین محل شکستگی را تشکیل می‌داد، در مطالعات اخیر اشاراتی صورت گرفته (۱۰) که احتمال اثرات مضر منبع طولانی‌مدت سوخت‌وساز استخوانی را با بیس فسفات‌ها بر افزایش شکستگی استخوان‌های بلند گوشزد می‌نماید. از آنجا که اکثر این نوع شکستگی‌ها در گروه دوم بوده است این توجیه می‌تواند منطقی باشد. مطالعات نشان می‌دهند که اثر درمان دارویی با ۱۰ میلی‌گرم در روز آلدرونها در کاهش شکستگی از ۱۲ ماه پس از درمان شروع می‌شود و با ۵ میلی‌گرم در روز از این دارو این زمان به ۲۴

ماه افزایش می‌یابد (۱۸-۱۱، ۸). ما در مطالعه‌ی حاضر بیشترین اثر کاهندگی بروز شکستگی را تا ۶۰ ماه پس از درمان مشاهده نمودیم و پس از آن یک افزایش بارز در میزان شکستگی‌ها رخ داد که می‌تواند ناشی از به پلاتو رسیدن اثر درمانی دارو باشد. کاهش شکستگی‌های کلی و مهره‌ای و غیرمهره‌ای با درمان بیس فسفات‌ها در مطالعات دیگری نیز به اثبات رسیده که یکی از آن‌ها مربوط به یک پی‌گیری ۲۴ ماهه می‌باشد که موفقیت این داروها را تا ۴۵ درصد در کاهش این شکستگی‌ها، رقم می‌زند (۱۹). یکی از نکات مهم در مطالعه‌ی حاضر بالاتر بودن بروز شکستگی‌های کلی در زنان هیپوگناد زیر ۵۰ سال نسبت به سنین بالاتر می‌باشد. این مسأله به دلیل نادیده گرفته شدن این افراد در بررسی‌های لازم و نیز عدم انجام درمان‌های لازم برای بسیاری از آن‌ها، اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. شکستگی در این گروه که دارای زندگی فعال‌تری می‌باشند می‌تواند بار مالی و روانی بیشتری را نسبت به شکستگی در سنین بالاتر به جامعه تحمیل کند. یکی از علل این تفاوت در بروز شکستگی را می‌توان در زندگی فعال‌تر این گروه از زنان جستجو کرد. مطالعات دیگر در این زمینه محدود می‌باشد زیرا اکثر مطالعات بر روی زنان بعد از سنین یائسگی و در سنین بالای ۵۰ سال انجام شده است و رابطه‌ی مثبتی را بین سن و وقوع شکستگی یافته‌اند. در مقاله‌ای که در سال ۲۰۰۸ به چاپ رسیده است در زنان جوان‌تر ۴۰ تا ۶۰ ساله تنها وزن زیر ۷۰ کیلوگرم به عنوان یک عامل خطر مهم تلقی شده و انجام BMD در آن‌ها توصیه شده است (۲۰). در مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی معنی‌داری بین افزایش سن با بروز شکستگی یافت نشد. به‌خصوص در سنین بالای ۷۰ سال بروز شکستگی کمتر بود. علت این مسأله را می‌توان در فعالیت کمتر این گروه سنی از زنان در ایران جستجو کرد. از طرفی اثر بهتر آندرونان در تراکم‌های پایین‌تر استخوان در مطالعات مختلفی مطرح شده است (۱۷). لذا شاید اثر درمانی بهتر این داروها در سنین بالاتر که تراکم

استخوان به مراتب پایین‌تر می‌آید، اثری در کاهش بروز شکستگی این گروه داشته باشد. در مورد تأثیر کلسیم و ویتامین D بر کاهش بروز شکستگی، مطالعه حاضر نشان داد که این ترکیب جزو درمان‌های ضعیف محسوب شده است. ۱۲ درصد افراد تحت این نوع درمان علی‌رغم داشتن دانسیته ابتدایی بالاتر در طی ۶ سال دچار شکستگی شدند و افراد تحت این درمان در طی مدت پیگیری دچار کاهش تراکم استخوان در نواحی لگن و ساعد شدند. این نتایج توسط مطالعات دیگر نیز تأیید شده است (۲۱ و ۶). مطالعه حاضر نشان داد که یک کاهش ۴۷ درصدی در بروز شکستگی‌ها با HRT وجود داشت که بسیار نزدیک به آنچه با کلسیم و ویتامین D اتفاق می‌افتد، بود. ولی نکته‌ی بارز، بهتر بودن اثرات آن در سنین زیر ۵۰ سال بود. این نتایج مشابه نتایج مطالعات قبلی می‌باشد (۲۲). این مطالعه نشان داد که چگالی ساعد عامل قوی‌تری در پیشگویی بروز شکستگی می‌باشد. اگر چه این قدرت پیش‌گویی از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی از نظر بالینی می‌تواند اهمیت داشته باشد زیرا هم اکنون اهمیت زیادی برای اندازه‌گیری تراکم ساعد در کلینیک قابل نیستیم. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ نشان داده شد که میزان کاهش تراکم استخوان در یک پیگیری ۱۱ ساله در ناحیه‌ی ساعد ارتباط قوی‌تری با میزان بروز شکستگی کلی نسبت به کاهش تراکم در سایر نقاط دارد (۲۳). همچنین برینگر و همکاران (۲۴) با مطالعه بر روی کسانی که دچار شکستگی با ترومای اندک در ناحیه‌ی ساعد شده بودند، نشان داد که در ۳۲ درصد آن‌ها ناحیه‌ی ساعد دچار پوکی استخوان بوده است و این در مقابل شیوع ۱۴ درصدی پوکی استخوان در ران آن‌ها بود. همچنین انجام تراکم‌سنجی در تمام زنان یائسه با شکستگی ساعد توصیه شده است (۲۵). گنودی و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی ۶۵۶ زن یائسه انجام شد، نشان دادند که تراکم استخوان در ناحیه دیستال رادیوس ارتباط قوی با میزان بروز شکستگی غیرمهره‌ای در این افراد

مقابل ۱۲ درصد). یکی از نقاط ضعف مطالعه‌ی حاضر طراحی آن به شکل کوهورت تاریخی است مشکل آن عدم همخوانی افراد تحت مطالعه از ابتدا بوده است. بنابراین نمی‌تواند به اندازه مطالعات کارآزمایی بالینی با قاطعیت در مورد اثرات داروها صحبت کند.

### نتیجه‌گیری

درمان پوکی استخوان در کاهش میزان بروز شکستگی کلی مؤثر است و مؤثرترین این درمان‌ها مربوط به بیس فسفات‌ها می‌باشد. اگرچه شکستگی لگن و سپس مهره‌ها به دلیل مرگومیر (Mortality, Morbidity) بالا مورد توجه خاص است ولی بیشترین تعداد شکستگی‌ها مربوط به ساعد و ساق پا می‌باشد. بیشترین شکستگی‌ها در زنانی اتفاق می‌افتد که در سنین زیر ۵۰ سال بوده و به هر دلیل از جمله یائسگی زودرس و یا سندرم شیهان دچار هیپوگنادیسم و پوکی استخوان می‌باشند.

### منابع

- 1- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and Hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 25-34.
- 2- Jamshidian Tehrani M, Kalantari N, Azadbakht L, et al. Incidence of osteoporosis in females (40-60y) in Tehran. *Iran Endocrin Metabolism j.* 2004; 4: 271-6.
- 3- Larijani B. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Med Coun Iri.* I.R. 2004; 21: 302-19.

دارد (۲۶). همچنین گفته شده است که میزان تراکم استخوان ساعد می‌تواند پیشگویی‌کننده‌ی وجود پوکی استخوان در نواحی لگن یا ران باشد (۲۷).

لذا اگرچه هنوز در مورد تصمیم به درمان با وجود تراکم پایین ساعد نمی‌توان اظهار نظر کرد، ولی شواهد و قرائن نشان می‌دهد که حداقل از دید یک عامل پیشگویی‌کننده می‌توان به آن توجه داشت. نقش محافظتی دیابت تیپ ۲ بر تراکم استخوان در مطالعات مختلفی از جمله آنچه در زنجان توسط گروه تحقیقی حاضر انجام شده به اثبات رسیده است (۲۸). ولی در مورد نقش آن در بروز شکستگی، مطالعات بسیار محدود است. در یک بررسی سیستماتیک در سال ۲۰۰۷ نشان داده شد که دیابت تیپ ۱ و ۲ هر دو به خصوص تیپ ۱ بروز شکستگی لگن را افزایش می‌دهند ولی در مورد نقش دیابت تیپ ۲ در بروز شکستگی مناطق دیگر هیچ ارتباط معنی‌داری یافت نشد (۲۹). در مطالعه‌ی حاضر بروز شکستگی در افراد دیابتی و غیردیابتی تفاوت معنی‌داری نداشت (۸/۵ درصد در

- 4- Ebrahimzadeh SA, Hajiabadi MJ. Alendronate and Calcium and vit D effect in osteoporosis and osteopenia. *J Tehran Med Faculty.* 2005; 5: 384-8.
- 5- Ebrahimzadeh SA, Hajiabadi MJ. Combination therapy effects in osteoporosis. *Asrar J.* 2004; 3: 23-7.
- 6- Rebecca D, Jackson MD, Andrea Z, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006; 354: 669-83.
- 7- Craney A, Guyott G, Griffith L, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine reviews.* 2002; 23: 570-8.



- 8- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA*. 1999; 282: 1344-52.
- 9- Black D, Bauer D, Thompson D, Hochberg M. The early antifracture therapy efficacy of alendronate in women with osteoporosis: results from FIT. *Osteoporos Int*. 2000; 11: S173.
- 10- Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Sudhaker Rao D. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009. In press.
- 11- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 83-91.
- 12- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The alendronate phase III osteoporosis treatment study group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1437-43.
- 13- Wilson J, Bonner TJ, Head M, Fordham J, Brealey S, Rangan A. Variation in bone mineral density by anatomical site in patients with proximal humeral fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 772-5.
- 14- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA*. 1998; 280: 2077-82.
- 15- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 1241-9.
- 16- Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004; 74: 129-35.
- 17- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effect of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. foxamax international trial study group. *Osteoporos Int*. 1999; 9: 461-8.
- 18- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. Fit research group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4118-24.
- 19- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rate in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims database. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 1013-22.

- 20- Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 1-21.
- 21- Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 439-46.
- 22- Torgerson DJ, Bel-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA.* 2001; 285: 2891-7.
- 23- Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1929-35.
- 24- Beringer TR, Finch M, McA Taggart H, et al. A study of bone mineral density in women with forearm fracture in Northern Ireland. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 430-4.
- 25- Jutberger H, Sinclair H, Malmqvist B, Obrant K. Screening for postmenopausal osteoporosis. Women with distal radius fractures should be evaluated for bone density. *Lakartidningen.* 2003; 100: 31-4.
- 26- Gnudi S, Malavolta N, Lisi L, Ripamonti C. Bone mineral density and bone loss measured at the radius to predict the risk of nonspinal osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1130-5.
- 27- Jones T, Davie MW. Bone mineral density at distal forearm can identify patients with osteoporosis at spine or femoral neck. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 539-43.
- 28- Sharifi F, Ahmadimoghadam N, Mousavinasab N. The relationship between type 2 diabetes mellitus and bone density in postmenopausal women. *Int J Endocrinol Metab.* 2006; 4: 117-22.
- 29- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 495-505.

## ***Incidence of Bone Fracture among Osteoporotic Women during a Six-year Period of Follow-up and its Relation to Type of Therapy***

Sharifi F<sup>1</sup>, Ashoori A<sup>2</sup>, Mousavinasab N<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zanjan Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

<sup>2</sup>Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

***Corresponding Author:*** Ashoori A, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

***E-mail:*** atefehashoori@yahoo.com

**Received:** 20 Jan 2009      **Accepted:** 19 Feb 2009

***Background and Objective:*** Due to a high prevalence of osteoporosis and its costs and regarding different ways of treatment for this disease and lack of knowledge about their efficacy in fracture rate in Iran, this study was designed in Zanjan to determine fracture rate in hypogonadal osteoporotic women who were on different types of anti-osteoporotic treatments.

***Materials and Methods:*** In this historical cohort study, 160 osteoporotic women were investigated. They were under treatment for their osteoporosis during 2001-2007. The cases were divided into 4 groups based on their type of treatment: 1) Calcium 1000 mg/daily + Vit D 200 IU/daily 2) Calcium 500 mg/daily + Vit D 200 IU/daily + Alendronate 10 mg/daily 3) HRT with Calcium D 4) Combination therapy. One group that didn't receive any type of treatment, were considered as control group.

At least two densitometries were carried out in each case that the first one being done at the beginning of the study. Bone density was measured in three sites including: hip, spine and forearm with DEXA method. The rate of osteoporotic fractures was investigated in any site of the body during the follow-up period based on patient's invitation and their documents. Data were analyzed using Chi square, t-test, Logistic regression and Kaplan-Meier survival curve.

***Results:*** The rate of fracture was 11% (18 cases). Most of the fractures were non-vertebral (17 cases) and occurred in ages less than 50 years (17.9%). The most effective treatment to reduce fracture rate was Alendronate (with 69.9% reduction rate). HRT was as effective as Calcium and Vit D in reducing the fracture rates. Bone density in forearm region was known as the most vigorous predictive factor of fracture rate in our study. Most of the fractures were reported in forearm and leg regions (63.3%).

***Conclusion:*** Based on this study it can be concluded that Alendronate is the most effective treatment to reduce fracture rate in osteoporotic women. Densitometry is also recommended for women under 50 years old with hypogonadism for early diagnosis and treatment.

***Keywords:*** Osteoporosis- Fragility fracture, Densitometry, HRT, Calcium D, Bisphosphonate.