

تأثیر جایگزینی هورمون‌ها همراه با کلسیم و ویتامین D در استئوپروز خانم‌های یائسه

دکتر فاطمه توسلی* - جمیله شریفیان عطار* - دکتر رضا رجیبیان*

استروژن درمانی در دوره یائسگی از پیشرفت استئوپروز پیشگیری نموده و خطر شکستگی‌ها را کاهش می‌دهد (۱). در زنانی که جایگزینی استروژن نداشته‌اند تراکم استخوان، سالانه ۳-۵ درصد نقصان پیدامی‌کند. مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند که تراکم استخوان افراد سالم ایرانی نسبت به استاندارد سفیدپوستان در ستون فقرات ۶/۵ درصد و برای گردن فمور ۵/۴ درصد کمتر می‌باشد و زنان ایرانی برای استئوپروز مستعد هستند (۲). برای تعیین اثر هورمون‌درمانی + کلسیم و ویتامین D بر تراکم استخوان در درمان یائسگی، مطالعه حاضر بصورت کارآزمایی بالینی انجام شد و در آن از یک طرح دوگروهی و دو متغیره استفاده شد. جمعیت مورد مطالعه ۱۰۰ نفر خانم ۵۵-۴۰ ساله می‌باشد که بصورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول روزانه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم قرص استروژن کونژوگه و ۲/۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون + دو عدد قرص کلسیم و ویتامین D (هر قرص محتوی ۵۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم و ۲۰۰ واحد ویتامین D) و گروه دوم روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم و ۴۰۰ واحد ویتامین D دریافت کردند. روش نمونه‌گیری تصادفی و مبتنی بر هدف می‌باشد. برای افراد پس از ارزیابی بالینی و بررسی آزمایشگاهی و ماموگرافی، در صورت داشتن شرایط ورود به مطالعه، سنجش تراکم استخوان (دانسیتومتری) با استفاده از روش DEXA در ابتدا و پس از یک‌سال درمان انجام گرفت. آزمون مجذور کای بین میزان تراکم استخوان در ناحیه مهره‌های کمری (L2-L4) و گردن فمور قبل از درمان، در دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. طبق نتیجه آزمون t، میزان بهبودی تراکم استخوان در ناحیه مهره‌های کمری و گردن فمور بر اساس عدد تی و عدد Z، در دو گروه تفاوت معنی‌داری دارد ($P < 0.0001$). بدین صورت که در گروه یک (هورمون + کلسیم و ویتامین D) بهبود حاصل شده در ناحیه گردن فمور (۰/۲۸) و مهره‌های کمری (۰/۳) بود اما در گروه دوم (کلسیم و ویتامین D) تراکم استخوان در ناحیه گردن فمور (۰/۲-) و مهره‌های کمری (۰/۲۷-) کاهش نشان‌داد. هر چند دریافت کلسیم به میزان کافی و ورزش نسبت به درمان‌های دیگر استئوپروز بسیار مناسب‌تر هستند، اما به تنهایی در بعضی خانم‌ها نمی‌تواند باعث پیشگیری از استئوپروز شود. مصرف توأم استروژن و کلسیم روزانه به مدت یک‌سال می‌تواند استئوپروز را کاهش دهد. لذا توصیه می‌شود این روش برای زنان واجد شرایط بکار رود.

واژه‌های کلیدی: هورمون‌درمانی؛ استئوپروز؛ خانم‌های یائسه؛ دانسیتومتری؛ کلسیم و ویتامین D.

* - کارشناس ارشد مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* - متخصص بیمارهای زنان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* - کارشناس ارشد مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

استئوپروز نوعی بیماری اسکلتی سیستمیک است که با کاهش توده استخوانی و تحلیل استخوان مشخص می‌شود. امروزه از استئوپروز به عنوان یکی از چهار دشمن جامعه بشری و معضل مهم بهداشت عمومی یاد می‌شود (۲ و ۳).

حدود ۳۰ درصد زنان جامعه در دوره یائسگی به سر می‌برند و این نسبت در حال افزایش می‌باشد (۴). کاهش استروژن در دوره یائسگی، عواقب متعددی دارد. ممکن است کیفیت زندگی مختل شده و در درازمدت احتمال بروز استئوپروز و بیماری قلبی افزایش یابد (۱ و ۵). برای زنانی که جایگزینی استروژن نداشته‌اند از دست دادن استخوان به میزان ۵-۳ درصد سالانه تشدید می‌یابد. دریافت کلسیم به میزان کافی و ورزش، نسبت به درمان‌های دیگر استئوپروز بسیار مناسب هستند ولی به تنهایی در بعضی خانم‌ها نمی‌توانند باعث پیشگیری از استئوپروز شوند. درمان جایگزینی استروژن در حفظ و نگهداری توده استخوانی و تمامیت اسکلتی کمک کرده، فرد را در برابر استئوپروز محافظت می‌نماید (۱، ۶ و ۷).

مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که تراکم استخوان افراد سالم ایرانی نسبت به استاندارد سفیدپوستان در ستون فقرات ۶/۵ درصد و برای گردن فمور ۵/۴ درصد کمتر می‌باشد و زنان ایرانی برای استئوپروز مستعد هستند. از اینرو مطالعه تأثیر هورمون درمانی همراه با کلسیم و ویتامین D بر تراکم استخوان در زمان یائسگی ضروری به نظر می‌رسد (۲).

روش پژوهش

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد و در آن از یک طرح دو گروهی و دو متغیره استفاده شده است. تعداد نمونه این پژوهش ۱۰۰ نفر می‌باشد که به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفته و مداخله درمانی به مدت یک‌سال انجام شده است. روش نمونه‌گیری تصادفی و مبتنی بر هدف مطالعه می‌باشد. نمونه‌گیری از بین خانم‌های یائسه واجد شرایط مراجعه‌کننده به کلینیک یائسگی بیمارستان امام رضا (ع) با رضایت آگاهانه انجام شد و چک‌لیست مربوطه تکمیل گردید و افراد بطور تصادفی در دو گروه، گروه اول روزانه استروژن کونژوگه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم + ۲/۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون (هورمون درمانی به روش مداوم) و دو عدد قرص حاوی کلسیم و ویتامین D (هر قرص محتوی ۵۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم و ۲۰۰ واحد ویتامین D) و گروه دوم روزانه دو عدد قرص حاوی کلسیم و ویتامین D دریافت کردند.

تعداد ۱۰۰ خانم یائسه (۵۵-۴۰ ساله) که از شروع یائسگی آنها کمتر از دو سال گذشته بود برای مدت یک‌سال، ماهانه مورد مطالعه قرار گرفتند. برای کلیه افراد پس از ارزیابی بالینی، معاینه لگنی، پستان‌ها، اندازه‌گیری فشارخون و وزن، بررسی آزمایشگاهی شامل اندازه‌گیری قندخون ناشتا، تری‌گلیسیرید، کلسترول، تست گایاک، پاپ‌اسمیر، کامل ادرار و ماموگرافی انجام شد و پس از داشتن شرایط ورود به مطالعه، سنجش تراکم استخوان (دانسیتومتری) برای تمام بیماران در نواحی مهره‌های کمری (L2-L4) و گردن استخوان ران با استفاده از روش DEXA^۱ انجام گرفت و پس از یک‌سال درمان، مجدداً یک دانسیتومتری دیگر انجام گرفت. دقت روش DEXA برای سنجش تراکم استخوان معادل ۹۹ درصد می‌باشد. (۸)

گزارش نتایج سنجش تراکم استخوان توسط متخصصین غدد و روماتولوژیست تنظیم و نتایج بر اساس اعداد T، Z ارائه شد. عدد T که بیانگر نسبت تراکم استخوان فرد به بالاترین میزان تراکم استخوان می‌باشد و به طور متوسط در افراد

1. Dual Energy X-ray Absorptiometry

جوان وجود دارد، مبنای مقایسه قرار گرفت. عدد Z بیانگر تراکم استخوان فرد به میزان متوسط تراکم استخوان در افراد همسن و مشابه خود می‌باشد.

تشخیص استئوپروز بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۱ یعنی کاهش تراکم استخوان (BMD)^۱ به میزان بیش از دو و نیم انحراف معیار از (PBM)^۲ و استئوپنی در حدود ۱-۲/۵ انحراف معیار کمتر از میانگین پیک بزرگسالان بوده است. (۲) روش آماری مورد استفاده جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها آزمون مجذور کای، آنالیز واریانس و تست تی می‌باشد. در آزمون‌های آماری ضریب اطمینان ۹۵ درصد مدنظر بوده و تجزیه و تحلیل توسط نرم افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها

بررسی یافته‌ها نشان می‌دهد که قبل از درمان، به طور متوسط میزان تراکم استخوان ناحیه مهره‌های کمری (L2-L4) در گروه یک (هورمون + کلسیم و ویتامین D $1/04 \pm 0/16$ و در گروه دو (کلسیم و ویتامین D) $1/09 \pm 0/15$ و در ناحیه گردن فمور در گروه یک، $0/86 \pm 0/11$ و در گروه دو، $0/89 \pm 0/12$ بوده و از نظر میزان تراکم استخوان اولیه در این دو ناحیه تفاوت معنی داری وجود نداشت.

دو گروه از نظر متغیرهایی مانند شغل، میزان تحصیلات، تعداد فرزندان، تعداد زایمان، مصرف قرص پیشگیری از بارداری، سن منارک، سن یائسگی، سابقه شکستگی استخوان، هیستروکتومی، اوفورکتومی، فعالیت‌های ورزشی، ماموگرافی، اندکس توده بدن (BMI)^۳ و مدت شیردهی تفاوت معنی داری نداشته و همگن بودند. متوسط سن افراد در دو گروه به ترتیب $48/2 \pm 3/7$ و $49/9 \pm 3/2$ می‌باشد. آزمون تی تفاوت سن دو گروه را معنی دار نشان می‌دهد، اما میزان این تفاوت (۱/۵ سال) زیاد نیست.

بین تراکم استخوان با شاخص توده بدنی ارتباط معنی داری وجود دارد ($P < 0.002$) و بیشترین میزان تراکم استخوان ($1/029 \pm 0/12$) در گروهی وجود دارد که حداکثر BMI را دارا می‌باشند ($BMI > 29$). مقایسه شدت تراکم استخوان در ناحیه مهره‌های کمری قبل و بعد از درمان در گروه یک (هورمون + کلسیم و ویتامین) نشان می‌دهد افرادی که قبل از درمان نرمال بوده‌اند در مرحله بعد همگی همچنان نرمال باقی مانده‌اند و افرادی که قبل از درمان استئوپنی داشته‌اند، ۴/۵ درصد آنها نرمال شده و ۹۵/۵ درصد همچنان در حالت استئوپنی باقی مانده‌اند.

همچنین افرادی که قبل از درمان استئوپروز داشته‌اند، ۶۰ درصد آنها به استئوپنی تبدیل شده و ۴۰ درصد همچنان در وضعیت استئوپروز باقی مانده‌اند. به عبارت دیگر، درمان با هورمون (HRT)^۴ موجب نقصان تراکم استخوان در گروه نرمال نشده و همچنین درصدی از افراد استئوپنی را به نرمال (۴/۵ درصد) و درصدی از افراد استئوپروز را به استئوپنی تبدیل کرده است (۶۰ درصد) (جدول ۱).

آزمون مجذور کای بین شدت تراکم استخوان در ناحیه مهره‌های کمری، قبل و بعد از درمان در گروه دو (کلسیم و ویتامین D) تفاوت معنی داری را نشان می‌دهد ($P < 0.0001$). افرادی که قبل از درمان نرمال بوده‌اند، بعد از درمان ۲۰/۷

- 1 . BMD: Bone Mineral Density.
- 2 . Peak Bone Mass
- 3 . Body Mass Index
- 4 . Hormone Replacement Therapy

درصد استئوپنی مانده و مابقی ۱۱/۸ درصد استئوپروز شده‌اند. افرادی که استئوپروز بوده‌اند همگی (۱۰۰ درصد) بعد از درمان همچنان استئوپروز مانده‌اند (جدول ۲).

مقایسه شدت تراکم استخوان در ناحیه گردن فمور قبل و بعد از درمان در گروه یک نشان می‌دهد افرادی که قبل از درمان نرمال بوده‌اند، در مرحله بعد همگی همچنان نرمال باقی مانده و افرادی که قبل از درمان استئوپنی بوده‌اند، ۱۲/۵ درصد آنها نرمال شده و ۸۷/۵ درصد همچنان استئوپنی مانده‌اند. افرادی که قبل از درمان استئوپروز بوده‌اند در مرحله بعد همگی استئوپنی شده‌اند (جدول ۳).

آزمون می‌جدور کای بین شدت تراکم در ناحیه گردن فمور قبل و بعد از درمان در گروه دوم تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0.0001$) و افرادی که قبل از درمان نرمال بوده‌اند بعد از درمان ۷/۷ درصد استئوپنی شده و مابقی (۹۲/۳ درصد) همچنان نرمال مانده‌اند و افرادی که استئوپنی بوده‌اند، ۴/۳ درصد استئوپروز شده و ۹۱/۳ درصد همچنان استئوپنی مانده‌اند. افرادی که استئوپروز بوده‌اند، همگی (۱۰۰ درصد) بعد از درمان همچنان استئوپروز مانده‌اند (جدول ۴).

طبق نتیجه آزمون تی، میزان بهبودی تراکم استخوان در ناحیه مهره‌های کمری (L2-L4) بر اساس عدد تی در دو گروه تفاوت معنی‌داری دارد ($P < 0.0001$). بدین صورت که در گروه یک بهبودی حاصل شده (۰/۲۸) اما در گروه دوم، تراکم استخوان کاهش یافته‌است (۰/۲-) (جدول ۶).

جدول ۱: فراوانی مطلق و نسبی تراکم استخوان مهره‌های کمری قبل و بعد از درمان در گروه یک

بعد از درمان		قبل از درمان		مراحل درمان تراکم استخوان
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۸٪	۴	۲۰٪	۱۰	استئوپروز
۵۴٪	۲۷	۴۴٪	۲۲	استئوپنی
۳۸٪	۱۹	۳۶٪	۱۸	نرمال
۱۰۰٪	۵۰	۱۰۰٪	۵۰	مجموع

$$(X^2 = 61 / Df = 4 / P < 0.0001)$$

جدول ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی شدت تراکم استخوان در ناحیه گردن فمور قبل و بعد از درمان در گروه یک

بعد از درمان		قبل از درمان		مراحل درمان تراکم استخوان
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰٪	۰	۶٪	۳	استئوپروز
۴۸٪	۲۴	۴۸٪	۲۴	استئوپنی
۵۲٪	۲۶	۴۶٪	۲۳	نرمال
۱۰۰٪	۵۰	۱۰۰٪	۵۰	مجموع

$$(X^2 = 39.5 / Df = 2 / P < 0.0001)$$

جدول ۳: توزیع فراوانی مطلق و نسبی تراکم استخوان مهره‌های کمری قبل و بعد از درمان در گروه دوّم

مراحل درمان		قبل از درمان		بعد از درمان	
تراکم استخوان		تعداد	درصد	تعداد	درصد
استئوپروز		۴	٪۸	۶	٪۱۲
استئوپنی		۱۷	٪۳۴	۲۱	٪۴۲
نرمال		۲۹	٪۵۸	۲۳	٪۴۶
مجموع		۵۰	٪۱۰۰	۵۰	٪۱۰۰

$$(X^2 = 59 / Df = 4 / P < 0.0001)$$

جدول ۴: توزیع فراوانی مطلق و نسبی تراکم استخوان گردن فمور قبل و بعد از درمان در گروه دوّم

مراحل درمان		قبل از درمان		بعد از درمان	
تراکم استخوان		تعداد	درصد	تعداد	درصد
استئوپروز		۱	٪۲	۲	٪۴
استئوپنی		۲۳	٪۴۶	۲۳	٪۴۶
نرمال		۲۶	٪۵۲	۲۵	٪۵۰
مجموع		۵۰	٪۱۰۰	۵۰	٪۱۰۰

$$(X^2 = 62 / Df = 4 / P < 0.0001)$$

جدول ۵: میانگین و انحراف معیار میزان بهبودی تراکم استخوان مهره‌های کمری بر اساس عدد تی در دو گروه

میزان بهبودی تراکم استخوان در ناحیه مهره‌های کمری بر اساس عدد تی					شاخص‌های آماری
میانگین	انحراف معیار	تعداد	حداقل	حداکثر	
۰/۳۰	۰/۳۵	۵۰	-۰/۵	۱	گروه ۱
-۰/۲۷	۰/۲۳	۵۰	-۱	۰/۱۰	گروه ۲
۰/۰۱	۰/۴۱	۱۰۰	-۱	۱	مجموع

$$(t=9.9 / Df = 98 / P < 0.0001)$$

جدول ۶: میانگین و انحراف معیار میزان بهبودی تراکم استخوان گردن فمور بر اساس عدد تی در دو گروه

گروه‌ها	میزان بهبودی تراکم استخوان در ناحیه مهره‌های کمری بر اساس عدد تی			
	میانگین	انحراف معیار	تعداد	حداقل
گروه ۱	۰/۲۸	۰/۴۴	۵۰	-۰/۵
گروه ۲	-۰/۲	۰/۴۲	۵۰	-۲/۴
مجموع	۰/۰۴	۰/۴۹	۱۰۰	-۲/۴

$$(t = 5.6 / Df = 98 / P < 0.0001)$$

بحث

بررسی یافته‌ها نشان داد که بین تراکم عناصر معدنی استخوان (BMD) با شاخص توده بدنی ارتباط معنی‌داری وجود دارد و بیشترین میزان تراکم استخوان ($1/0.29 \pm 0.12$) در افرادی وجود دارد که حداکثر توده بدنی را دارا می‌باشند ($BMI > 29$).

تامپسون و همکاران نیز کاهش توده بدنی را مهم‌ترین عامل پیشگویی‌کننده استئوپروز در ناحیه مهره‌های کمری (L2-L4) و در مورد گردن فمور، سال‌های مصرف استروئید و توده بدنی را دو عامل مهم پیش‌بینی‌کننده دانسیته استخوانی گزارش نموده‌اند. (۹) نتایج نشان می‌دهد بعد از یکسال درمان، تراکم عناصر معدنی استخوان در ناحیه مهره‌های کمری (L2-L4) و گردن فمور در گروه یک (هورمون + کلسیم و ویتامین D) بهبود یافته (۰/۳ در ناحیه L2-L4) و (۰/۲۸ در ناحیه گردن فمور) اما در گروه دوم (کلسیم و ویتامین D) تراکم استخوان کاهش یافته است (۰/۲۷- در ناحیه L2-L4) و (۰/۲- در ناحیه گردن فمور).

در این زمینه سازمان بهداشت جهانی (۱۹۹۶) می‌نویسد: دریافت کلسیم به میزان کافی و ورزش نسبت به درمان‌های دیگر استئوپروز بسیار مناسب‌تر هستند. ولی به تنهایی در بعضی خانم‌ها نمی‌تواند باعث پیشگیری از استئوپروز شوند (۷). فاستر و همکاران (۱۹۷۷) با تحقیقی تحت عنوان هورمون درمانی در خانم‌های یائسه به این نتیجه رسیدند که هورمون درمانی سبب حفاظت دانسیته استخوانی در خانم‌های یائسه شده و پس از دو سال درمان، متوسط تراکم استخوانی ناحیه مهره‌های کمری قبل و بعد از درمان در گروه یک (هورمون + کلسیم و ویتامین D) تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.0001$) و افرادی که استئوپروز داشته‌اند، ۶۰ درصد بهبود یافته و به استئوپنی تبدیل شده‌اند. ولی در گروه دوم (کلسیم و ویتامین D) افرادی که استئوپروز بوده‌اند، ۱۰۰ درصد همچنان بعد از درمان استئوپروز مانده‌اند.

در این زمینه اسپروف (۱۹۹۹) می‌نویسد مطالعه تصادفی در مورد خانم‌های یائسه‌ای که تحت هورمون درمانی بوده‌اند، نشان می‌دهد که بعد از سه سال، تراکم عناصر معدنی استخوان‌ها در ستون فقرات ۵ درصد و در لگن ۲ درصد افزایش داشته‌است. در مقایسه با آنها، گروه دارونما تقریباً ۲ درصد کاهش بافت استخوانی داشته‌اند (۶).

در یک مطالعه مشخص شد که تجویز مکمل‌های خوراکی کلسیم در اوایل سنین پس از یائسگی در زنانی که دریافت غذایی کلسیم آنها کافی است از کاهش توده استخوانی پیشگیری نمی‌کند. با وجود این بکارگیری کلسیم ممکن است باعث پیشگیری از اتلاف استخوانی در برخی از بیماران شود (۱ و ۱۱).

استئوپروز از مشکلات مهم دوران یائسگی است و به طور پیشرونده در استخوان‌ها به خصوص مهره‌های کمر و گردن استخوان ران عارض شده و استعداد به شکستگی افزایش می‌یابد. طبق نتایج کسب شده در این مطالعه، میزان تراکم عناصر معدنی استخوان (BMD) در گروه یک (هورمون + کلسیم و ویتامین D) بعد از یک سال درمان، افزایش یافته است. ولی در گروه دوم (کلسیم و ویتامین D) میزان بهبودی کمتر بود.

یائسگی و استئوپروز نوعی رخداد طبیعی است ولی درمان طولانی‌مدت هورمونی می‌تواند علاوه بر بهتر شدن کیفیت زندگی، تا حد زیادی از عارضه پوکی استخوان پیشگیری نماید. در خاتمه بررسی همه‌گیر برای پیشگیری و درمان عوارض یائسگی پیشنهاد می‌شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تأمین هزینه طرح و همکاری ارزشمند جناب آقای دکتر مسعود ثقفی قدردانی می‌نمایم.

Abstract

The Effect of Hormone Replacement Therapy with Calcium plus Vitamin-D on Osteoporosis in Postmenopausal Women

Postmenopausal estrogen replacement therapy prevents the development of osteoporosis and reduces the risk of fracture. The amount of bone density reduction in women without this kind of therapy is 3% per year. Research has shown that the bone density of Iranian healthy women is 6.5% in lumbar spine and 5.4% in femoral neck which are quite lower than those of the white women and hence are predisposed to osteoporosis. This prospective randomized clinical trial involved 100 women (45-55 years old) divided into two groups: group one received 0.625 mg tablet conjugated estrogen and 2.5 medroxy progesterone plus two calcium (500 mg) and vitamin D (200 unit) daily. The subjects were randomly selected by population proportion and were tested for their Routine Hormone Assay and clinical evaluation. Their BMD were estimated by dual energy X-ray absorptometry (DEXA) for L2-L4 spine and neck of femur before and about a year after the treatment. No significant difference was found to exist in the bone mineral density of L2-L4 spine and neck of the femur in the two groups before the treatment but t-test showed that there was a significant difference as for the BMD recovery of the groups after the treatment ($p < 0.0001$). BMD of the subjects treated with HRT had improved but that of the Calcium plus Vitamin-D group had diminished after a year. Therefore, it is clear that calcium and vitamin D treatment is not sufficient to prevent osteoporosis in women. This study revealed that estrogen replacement therapy (ERT) along with calcium plus Vitamin-D increased BMD in postmenopausal women.

Key Words : *Hormone Replacement Therapy ; Osteoporosis ; Menopausal Women ; Densitometry ; Calcium plus Vitamin-D.*

منابع

- ۱ - ریان، کنتجی و همکاران. اصول بیماری‌ها و بهداشت زنان کیستز. ترجمه قاضی‌جهانی، بهرام. ویراست هفتم، تهران، انتشارات اندیشه روشن، ۱۳۷۹، صص ۶۶۵-۶۳۴.
- ۲ - لاریجانی، باقر و همکاران. بررسی تأثیر درمان توقفی با لووتیروکسین بر تراکم استخوان در زنان پیش از منوپوز. مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران. دوره نوزدهم، شماره ۲، ۱۳۸۰.
3. Acar Band et al. Relation Between Bone Mineral Content and Clinical Homonal Biochemical Parameters in Postmenopausal Women. Arch. Gynecol. Obstet. 2000, 206 (3): 121-8.
- ۴ - جانانان. اس برگ، الی‌اداش، پائولاهیلارد. بیماری‌های زنان نواک، ترجمه امیرخانی، ژیل و همکاران. ویرایش دوازدهم. تهران، انتشارات حیان، ۱۳۷۶، صص ۴۹۶-۴۸۵.
5. Genazzani A, Gambacciani M. Hormone Replacement Therapy: The Perspectives for The zist Century. Matritas, 1999, (32): 11-17.
- ۶ - اسپروف، لئون و همکاران. اندوکرینولوژی بالینی زنان و نازایی اسپروف. ترجمه امینی نائینی، فرحناز و همکاران. ویراست ششم. تهران، انتشارات تیمورزاده، ۱۳۷۹، صص ۶۶۴-۵۶۱.
7. World Health Organization. Research on The Menopause in The 1990s. WHO. Geneva, 1996: 21-41.
8. Poiuilles I. M. et al. Effect of Menopause on Femoral and Vertebral Bone Loss. J. Bone Miner Res. 1999, 10 (10): 1531-6.
9. Guthrie, J.R. et al. A prospective study of Bone Loss in Menopausal Australian-Born Women. Osteoporos Int. 1998, 8(3): 282-90
10. Foster R. H. Bal Four. J. A. Estradiol and Dydrogesterone A Review of Their Combined Use as HomoneReplacement Therapy in Postmenopausal Women. Drugsaging. 1997, 11 (4): 309-32.
11. The North American Menopause Society. Post menopausal Osteoporosis: Strategies for prevention and Treatment. Clevel and North American Menopause Society: 2000.