مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دورهٔ هفتم، شمارهٔ ۲، صفحه‌های ۱۴۲ـ ۱۳۵ (تابستان ۱۳۸۴)

مقالهٔ پژوهشی

تأثیر ترکیبات مهارکننده HMG-CoA Reductase (لوواستاتین) بر تراکم استخوان در بیماران دیابتی نوع ۲ یائسه

دکتر حسن صفایی، دکتر مسعود امینی، دکتر محسن جانقربانی

چکیده

مقدمه: با توجه به وجود شواهدی دال بر کاهش میزان شکستگی استخوان در بیمارانی که برای درمان هیپرکلسترولمی از ترکیبات استاتین استفاده کرده‌اند و بالاتر بودن شیوع شکستگی استخوان در بیماران دیابتی، این مطالعه به منظور بررسی تأثیر لواستاتین بر تراکم استخوان در زنان دیابتی نوع ۲ یائسه به انجام رسیده است. مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی تراکم املاح استخوانی (BMD) ۶۰ زن دیابتی نوع ۲ یائسه در دو گروه شاهد (کلسترول نرمال) و مورد (هیپرکلسترولمی) که از نظر سن، مدت دیابت، BMI و مدت یائسگی همسان شده بودند، به روش DXA سنجیده شد. سپس گروه مورد به مدت ۱/۵ سال تحت درمان با لواستاتین قرار گرفتند و پس از سنجش مجدد تراکم استخوان در هر گروه، نتایج به دست آمده مقایسه شد. یافته‌ها: تراکم استخوان در توتال هیپ و مهره‌های کمری در گروه درمان افزایش داشت (p<۰/۰۱). این پارامتر در گروه شاهد در توتال هیپ کاهش اما در فقرات کمری افزایش یافته بود، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. درصد تغییرات تراکم استخوان در دو گروه تحت مطالعه، مورد و شاهد به ترتیب در گردن فمور ۳/۵٪ در مقابل ۲/۵۴-٪، در مثلث وارد ۱۵/۷٪ در مقابل ۳٪، تروکانتر ۱/۷٪ در برابر ۲/۲-٪، توتال هیپ ۳/۲۹٪ در مقابل ۲/۲-٪ و در مهره‌های کمری ۳/۲٪ در برابر ۱/۱٪ بود. تفاوت در مثلث وارد و ستون مهره‌ها معنی‌دار نبود. نتیجه‌گیری: لواستاتین سبب افزایش تراکم املاح استخوان در بیماران دیابتی تیپ ۲ یائسه می‌گردد. استفاده از این داروها به ویژه در بیماران هیپرکلسترولمیک می‌تواند از پیشرفت استئوپوروز پیشگیری کند یا سرعت آن را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع۲، استئوپوروز، تراکم استخوان، لواستاتین

دریافت مقاله: ۸۳/۱۰/۲۸ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۴/۱/۳۰ ـ پذیرش مقاله: ۸۴/۲/۲۲

مقدمه

پوکی استخوان شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان است. در این بیماری مواد معدنی استخوان کاهش یافته، ریزساختار[i] بافت استخوانی تخریب شده از استحکام و مقاومت آن کاسته می‌شود و در نتیجه شکنندگی استخوان افزایش می‌یابد.[۱] در زنان پس از یائسگی افزایش جذب استخوان[ii] به علت کاهش استروژن، مهمترین عامل بروز استئوپوروز است.[۲-۴] عارضهٔ مهم استئوپوروز شکستگی استخوانی است که به ویژه در ستون مهره‌ها و گردن استخوان ران، در سنین بالا با افزایش ابتلا و مرگ ومیر همراه است. با توجه به معیارهای سازمان جهانی بهداشت ۳۴ تا ۵۰ درصد زنان سفیدپوست دچار استئوپنی و ۱۷ تا ۲۰ درصد دچار استئوپوروز می‌باشند. شکستگی استخوان

i- Micro-architecture
ii- Bone resorption

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اصفهان، **نشانی مکاتبه نویسندهٔ مسؤول:** اصفهان، خیابان خرم، میدان جمهوری، مرکز تحقیقاتی درمانی صدیقهٔ طاهره، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دکتر حسن صفایی، E-mail:emrc@mui.ac.ir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

لگن در سال اول بعد از شکستگی در ۲۰ تا ۲۴ درصد موارد با مرگ و میر همراه است.[۵-۸] سالیانه ۳۵۰/۰۰۰ شکستگی استخوان در ایالات متحده امریکا رخ می‌دهد و بیش از ۱۳/۸ میلیارد دلار برای آن هزینه می‌شود.[۹]

اگرچه هنوز در زمینهٔ استئوپوروز و دیابت نوع ۲ توافق نظر وجود ندارد و مطالعات متعدد انجام شده نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند،[۱۰-۱۳] شواهدی وجود دارد که در بیماران دیابتی نوع ۲ و دارای عوارض دیررس، خطر شکستگی استخوان لگن به علت استئوپوروز بیشتر از دو برابر افراد غیر دیابتی همسال است.[۱۴]

با توجه به بهبود کیفیت زندگی و کنترل بیماری‌ها و افزایش امید به زندگی که افزایش سن جمعیت سالمند را در پی دارد، پیش‌بینی می‌شود که در سال ۲۰۲۵ میلادی شیوع استئوپوروز و هزینه‌های ناشی از عوارض آن به دو برابر میزان فعلی افزایش یابد.[۱۵،۱۶] امروزه پوکی استخوان به عنوان یک مشکل بهداشتی در جامعهٔ جهانی بیان می‌شود و اقدامات پیشگیری و درمانی برای آن مورد تأکید است.[۱۷] درمان‌های کنونی که شامل بیس فسفوناتها، درمان هورمونی جایگزین، مدولاتورهای انتخابی رسپتورهای استروژن، کلسیتونین و آنالوگ‌های PTH است، همه از طریق کاهش جذب استخوانی تأثیر می‌کنند و هنوز داروهایی که سبب افزایش استخوان‌سازی شوند وارد بازار دارویی نشده‌اند.[۱۸-۲۰] استاتین‌ها که از دستهٔ داروهای پایین آورندهٔ کلسترول می‌باشند و با مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز عمل می‌کنند، از جمله داروهایی هستند که در مطالعات اولیه اثرات مثبتی بر افزایش استخوان‌سازی نشان داده‌اند. اولین بار ماندی و همکاران[۲۱] گزارش کردند که افزودن لواستاتین به کشت سلول‌های استخوانی سبب افزایش پروتئین مورفوژنیک استخوان[i] شده است. این ماده از واسطه‌های مهم تکامل استئوبلاست در تشکیل و ساخت استخوان است. این اثر در مطالعات بعدی بر روی نوزاد موش تأیید شد. بعد از این مطالعات اولیه، بررسی‌های متعدد دیگری در زمینهٔ شکستگی استخوانی و مصرف ترکیبات استاتین صورت گرفته و نشان داده شده افرادی که به علت هیپرکلسترولمی از این داروها استفاده کرده‌اند کمتر از گروه شاهد دچار شکستگی استخوان شده‌اند.[۲۲-۲۸] علاوه بر اثرات آنابولیک که توسط BMP-2 اعمال می‌شود، نظر محققان بر آن است که استاتین‌ها مشابه ترکیبات بیس فسفونات در مسیر موالونات[ii] وارد شده از این راه هم سبب کاهش جذب استخوان می‌گردند.[۲۹،۳۰] نظر به اینکه بررسی‌های انجام شده در زمینهٔ شکستگی استخوانی از نوع گذشته‌نگر بوده، در ایران هم تاکنون مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده بود، این تحقیق به منظور بررسی اثر لواستاتین بر تراکم مواد معدنی استخوان زنان یائسه و مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی[iii] بر روی ۶۰ نفر زن یائسهٔ دیابتی شناخته شدهٔ نوع ۲، از بیماران تحت مراقبت و پیگیری مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، در فاصلهٔ خرداد ۱۳۸۱ تا پایان سال ۱۳۸۲ انجام شد. بیماران در دو گروه ۳۰ نفری مورد و شاهد بررسی شدند. گروه مورد از زنان یائسهٔ دیابتی و هیپرکلسترولمی و گروه شاهد از زنان دیابتی یائسه با سطح کلسترول طبیعی بودند. تمام بیماران قبل از ورود به مطالعه توسط واحد تغذیهٔ مرکز فوق تحت یک دوره رژیم غذایی قرار گرفته بودند و قبلاً تحت درمان با ترکیبات استاتین نبودند و میزان کلسیم رژیم غذایی در دو گروه مشابه بود. دو گروه از نظر سن، مدت دیابت، نمایهٔ تودهٔ بدنی و مدت یائسگی همسان شدند. افرادی که سابقهٔ پرکاری یا کم‌کاری تیروئید، کوشینگ، مصرف قرص لووتیروکسین، داروهای ضد تشنج، کورتیکواستروئید یا دورهٔ درمان با کلسیم، ویتامین D، بیس فسفونات، دیورتیک‌های مؤثر بر متابولیسم کلسیم یا درمان جایگزینی هورمونی بودند از مطالعه حذف شدند. بیماران دچار نارسایی قلبی، کلیوی یا نارسایی کبدی واختلالات مزمن دستگاه گوارش (اسهال مزمن، سوءجذب) یا دارای بیماری‌های مفصلی پیشرفته که مانع از فعالیت عادی آنها بود، وارد مطالعه نشدند. در شروع مطالعه ضمن معاینهٔ بالینی، آزمایش‌های قند و چربی خون، HbA1c، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، کراتینین، کامل ادرار و پروتئین ادرار انجام شد. جهت اندازه‌گیری قند خون و چربی پس از حداقل ده ساعت ناشتایی در شب یک نمونه خون صبح روز بعد از بیماران گرفته شد. اندازه‌گیری قند خون با روش کالریمتری آنزیمی به طریقهٔ گلوکز اکسیداز و

i- Bone Morphogenetic Protein-2

ii- HMG-CoA

iii- Clinical Trial

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

HbA1c به طریقهٔ کروماتوگرافی بود. آزمایش کلسترول تام و تری‌گلیسرید وHDL کلسترول با روش کالریمتری با استفاده از کیت‌های پارس آزمون انجام شد. مقدار LDL کلسترول (در صورتی که تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در صد بود) با استفاده از فرمول فریدوالد تعیین شد. کلسیم به روش کالریمتری (کرزول فتالئین) و فسفر با روش کالریمتری (مولیبدات) توسط کیت‌های ساخت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه داشتند، ضمن ثبت مشخصات دموگرافیک، قد، وزن، مدت دیابت، نوع درمان دیابت و مدت یائسگی، برای سنجش تراکم استخوان برگزیده شدند. انتخاب گروه شاهد از بین زنان یائسهٔ دیابتی با کلسترول طبیعی به این دلیل بود که محروم کردن طولانی مدت افراد نیازمند درمان به علت کلسترول بالا از نظر اخلاقی پسندیده نبود. از سوی دیگر، مصرف سایر داروهای مؤثر بر کلسترول موجود در بازار دارویی کشور در زمان مطالعه، نظیر اسید نیکوتینیک و کلستیرامین (اولی به علت اختلال در متابولیسم گلوکز و تشدید هیپرگلیسمی و دومی به علت افزایش تری‌گلیسرید) در بیماران دیابتی محدودیت مصرف دارند و اثرات آنها بر متابولیسم استخوان هم مشخص نبود.

از افراد انتخاب شده جهت مطالعه،آزمایش سنجش تراکم استخوان به روش جذب‌سنجی اشعهٔ X با انرژی دوگانه (DXA) با استفاده از دستگاه .Lunar Medison, Wi از مهره‌های کمری و قسمت پروکسیمال استخوان ران (گردن استخوان ران، مثلث وارد و تروکانتر) انجام شد. خطای دقت دستگاه ۱٪ بود. بیماران جهت کنترل و درمان تحت نظر یک پزشک که از نتیجهٔ سنجش تراکم مطلع نبود قرار گرفتند. حداقل هر سه ماه معاینهٔ بالینی و آزمایش قند خون، HbA1c و چربی‌های خون انجام شد. برای بیماران گروه مورد در شروع درمان،آنزیم‌های کبدی و CPK اندازه‌گیری شده سپس بیماران تحت درمان با لواستاتین (ابتدا با مقدار ۲۰ میلی‌گرم در روز) قرار گرفتند. چهار هفته بعد از مصرف دارو و سپس هر سه ماه آزمون‌های کبدی تکرار شد. افزایش آنزیم‌ها به دو برابر میزان طبیعی، بروز حساسیت یا عدم تحمل به دارو، عدم همکاری بیمار یا ابتلا به حوادث حاد قلبی عروقی از معیارهای خروج بیماران از مطالعه بود. براساس سطح LDL کلسترول سرم در مراجعه‌های بعدی میزان دارو تنظیم و حداکثر افزایش در هر نوبت ده میلی‌گرم با توجه به شرایط بیمار در نظر گرفته شد. میانگین لواستاتین مصرفی در مدت مطالعه ۹/۷±۳۴/۶میلی‌گرم بود.

بیماران برای مدت ۱۸ ماه (۱/۵ سال) تحت پیگیری و درمان بودند و در پایان مطالعه مجدداً برای آنها آزمایش سنجش تراکم استخوان به وسیلهٔ همان دستگاه اولیه انجام شد و نتایج به دست آمده در دو گروه مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

تحلیل آماری

جهت نمایش داده‌ها از میانگین ± انحراف معیار و برای مقایسهٔ پارامترهای کمی مورد سنجش در هر گروه از آزمون t زوجی و جهت مقایسهٔ تراکم مواد معدنی استخوان در دو گروه تحت مطالعه از آزمون t مستقل استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامهٔ نرم‌افزاری SPSS بهره گرفته و مقادیر $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

تعاریف

زنانی که حداقل یک سال از آخرین قاعدگی آنها گذشته بود یائسه تلقی شدند.

دیابت شناخته شده به بیمارانی اطلاق شد که تشخیص دیابت قبلاً توسط پزشک در مورد آنها مسجل شده یا تحت درمان با با داروهای خوراکی ضد دیابت یا انسولین بودند. نمایهٔ توده بدنی از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد.

هیپرکلسترولمی: سطح مطلوب برای کلسترول تام کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم درصد و میزان ۲۳۰-۲۰۰ میلی‌گرم درصد، خطر متوسط و مقدار بیشتر از ۲۳۰ میلی‌گرم درصد، به عنوان میزان خطرزایی بالا در نظر گرفته شد. در این مطالعه زنان دیابتی که بعد از استفاده از یک دوره رژیم غذایی LDL کلسترول آنها بالاتر از ۱۳۰ میلی‌گرم درصد بود، شرکت داده شدند.[۳۱]

T-Score: از مقایسهٔ سنجش تراکم استخوان بیمار با متوسط تراکم استخوان یک فرد جوان جامعه از همان جنس و نژاد حاصل می‌شود و عبارت است از میزان انحراف معیار بالا یا پایین از متوسط تراکم استخوان افراد جوان و طبیعی. بر همین اساس میزان تراکم طبیعی، T-Scoreبین ۱- تا ۲/۵+ تعریف شده است.[۳۲]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

جدول ۱- میانگین (انحراف معیار) متغیرهای کمی در گروه‌های مورد بررسی در ابتدای مطالعه

	گروه مورد	گروه شاهد	تفاوت (۹۵٪ دامنهٔ اطمینان)
سن (سال)	۶۰/۴۱±۳/۱۴	۶۰/۱۳±۲/۸۸	۰/۲۸ (۱/۸۴ و ۱/۲۸-)
مدت دیابت (سال)	۱۰/۹±۴/۶	۹/۸۶±۵/۲	۱/۰۴ (۳/۵۸ و ۱/۵-)
نمایهٔ تودهٔ بدنی (kg/m^2)	۲۹/۴±۳/۱۸	۲۸/۶۸±۳/۴۹	۰/۷۲ (۲/۴۵ و ۱/۰۱-)
مدت یائسگی (سال)	۱۰/۲۷±۳	۹/۷±۳/۹	۰/۵۷ (۲/۳۷ و ۱/۲۳-)
سن شروع یائسگی (سال)	۴۹/۸۵±۲/۶	۵۰/۲±۲/۹	۰/۳۵- (۱/۰۷ و ۱/۷۷-)
HbA_1c (%) †	۱۰/۲±۱/۳	۹/۵±۰/۸۷	۰/۷۰ (۱/۲۷ و ۰/۱۳)
کلسترول تام (mg/dL)*	۲۷۵/۵±۱۹/۵	۲۰۰/۸±۳۳	۷۴/۷ (۸۸/۷ و ۶۰/۸)
تری‌گلیسرید (mg/dL)†	۲۶۴±۱۱۶/۶	۱۷۹/۳±۸۴/۶	۸۴/۷ (۱۳۷/۰ و ۱/۳۲)
LDL کلسترول(mg/dL)*	۱۷۴/۴±۲۲/۲	۱۱۳/۷±۳۱	۶۰/۷ (۷۴/۶ و ۴۶/۸)
HDL کلسترول (mg/dL)	۴۰/۷±۹	۳۹/۳±۷	۱/۴ (۵/۵۷ و ۲/۷۷-)
فسفر (mg/dL)	۴/۵±۰/۵۵	۴/۲±۰/۷۱	۰/۳ (۰/۶ و ۰/۰۲-)
کلسیم (mg/dL)	۹/۲±۰/۵۱	۹/۰۷±۰/۶	۰/۱۳ (۰/۴۲ و ۰/۱۵-)
آلکالین فسفاتاز	۲۱۸/۸±۴۷/۶	۲۱۳/۲±۴۲/۹	۵/۶ (۲۹/۰ و ۱۷/۸-)

* $p<۰/۰۰۱$ ؛ † $p<۰/۰۱$
§ $p<0.01$ $p<0.001$

استئوپنی (تراکم پایین استخوان) برابر است با T-Score بین ۱- تا ۲/۵-. استئوپوروز(پوکی استخوان) به T-Score کمتر از ۲/۵- اطلاق می‌شود.

استئوپوروز شدید: Fragility fracture T-Score < ۲/۵-

یافته‌ها

میانگین سن بیماران ۶۰/۳±۳/۵۲ سال بود (دامنهٔ سنی ۵۱ تا ۶۷ سال). مدت ابتلا به دیابت ۹/۶±۱/۲، سن یائسگی ۴۹±۲/۷ سال و مدت یائسگی ۹/۸±۳/۴ سال بود.در شروع مطالعه دو گروه از نظر سن، مدت ابتلا، مدت یائسگی و نمایهٔ تودهٔ بدنی تفاوتی نداشتند. میانگین کلسترول توتال تری‌گلیسرید و LDL کلسترول در گروه مورد به میزان معنی‌دار بیشتر از گروه شاهد بود (جدول ۱). در اولین اندازه‌گیری تراکم استخوان، بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت، ۷۱/۶ درصد بیماران حداقل در یکی از مناطق استخوان ران یا فقرات کمری، تراکم املاح استخوانی کمتر از طبیعی داشتند (۵۱ درصد استئوپنی و ۲۰/۶ درصد استئوپوروز). میانگین تراکم مواد معدنی در ابتدای مطالعه، در سر استخوان ران در سه نقطهٔ مورد سنجش در گروه مورد اندکی بیشتر از گروه شاهد و در ستون فقرات کمری (L1-L4) در گروه مورد اندکی کمتر از گروه شاهد بود، اما در هر دو ناحیه، تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

جدول۲- مقایسهٔ تراکم استخوان (gr/cm^2) در شروع مطالعه

	گروه مورد	گروه شاهد
گردن استخوان ران	۰/۸۲۵ (۰/۰۹۹)	۰/۷۸۸ (۰/۱۵۱)
مثلث وارد	۰/۶۹۷ (۰/۱۲۳)	۰/۶۴۹ (۰/۱۹۵)
تروکانتر	۰/۷۴۸ (۰/۰۹۲)	۰/۷۰۶ (۰/۱۴۹)
توتال هیپ	۰/۹۳۹ (۰/۱۱۱)	۰/۸۶۷ (۰/۱۶۲)
مهره‌های کمری	۰/۹۶۵ (۰/۱۲۶)	۰/۹۷۱ (۰/۱۸۱)

- تفاوت بین دو گروه در هیچ‌یک از متغیرها معنی‌دار نبود.
- اعداد نشان‌دهندهٔ میانگین (انحراف معیار) است.

از بیماران گروه مورد، یک نفر به علت عدم تحمل دارو یک نفر به علت عدم همکاری و از گروه شاهد سه نفر به علت عدم همکاری از مطالعه حذف شدند و ۵۵ نفر در مطالعهٔ نهایی ارزیابی شدند. ۲۵ نفر (۴۱/۶٪) از بیماران تحت درمان با انسولین و ۳۵ نفر (۴۸/۴٪) تحت درمان با قرص بودند. از

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

نظر تراکم استخوان تفاوتی از نظر آماری در دو گروه وجود نداشت. نمایهٔ تودهٔ بدنی در پایان مطالعه تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشت.

بعد از ۱۸ ماه پیگیری و درمان، سنجش تراکم استخوان مجدداً انجام شد. در گروه مورد، تراکم املاح استخوان در قسمت پروکسیمال ران (توتال هیپ) و ستون فقرات کمری (فقرات اول تا چهارم) افزایش یافته بود که از نظر آماری معنی‌دار بود. در گروه شاهد تراکم استخوان در توتال هیپ کاهش یافته بود، ولی در ستون فقرات کمری افزایش داشت که این تفاوت معنی‌دار نبود (جدول ۳). مقایسهٔ سنجش تراکم استخوان در دو گروه نشان می‌دهد که تراکم استخوان در قسمت پروکسیمال ران تفاوت معنی‌دار داشته است اما در ستون فقرات با اینکه افزایش تراکم استخوان در گروه مورد بیشتر از شاهد بوده است، تفاوت معنی‌دار نیست (جدول۴).

درصد تغییرات تراکم مواد معدنی استخوان ران در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب در مثلث وارد ۱۵/۷+ و ۳/۶+ درصد (p<۰/۲)، گردن استخوان ران ۳/۵+ و ۲/۵- درصد (p<۰ /۰۲)، تروکانتر ۱/۷۵+ و ۲/۲- درصد (p<۰/۰۴) بود. به‌طور کلی تراکم استخوان در توتال هیپ در گروه مورد ۳/۲۹+ درصد افزایش و در گروه شاهد ۲/۲- درصد کاهش یافته بود که این تفاوت معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۶). در فقرات کمری به ترتیب ۲/ ۳+ و ۱/۱+ درصد افزایش یافته بود (p<۰/۲). (نمودار ۱).

جدول ۳- مقایسهٔ تراکم استخوان (gr/cm^2) در دو گروه در شروع و پایان مطالعه

	شروع	پایان	تفاوت (۹۵٪دامنهٔ اطمینان)
گروه شاهد			
گردن	۰/۷۸۸۲±۰/۱۵۱	۰/۷۶۶۷±۰/۱۴۳	۰/۰۲۱(۰/۰۴۵ و -۰/۰۰۲)
وارد	۰/۶۴۹۵±۰/۱۹۵	۰/۶۶۷۳±۰/۱۷۷	۰/۰۱۷(۰/۰۶۲ و -۰/۰۲۱)
تروکانتر	۰/۷۰۰۶±۰/۱۴۹	۰/۶۸۱۱±۰/۱۴۶	۰/۰۱۹(۰/۰۰۲ و -۰/۰۴۱)
توتال هیپ	۰/۸۶۷۴±۰/۱۶۲	۰/۸۵۴۵±۰/۱۶۴	۰/۰۱۲(۰/۰۰۴ و -۰/۰۲۹)
L1- L4	۰/۹۷۱۳±۰/۱۸۱	۰/۹۸۲۹±۰/۱۹۵	۰/۰۲۳(۰/۰۰۶ و -۰/۰۲۹)
گروه مورد			
	شروع	**پایان**	**تفاوت(۹۵٪دامنهٔ اطمینان)**
گردن	۰/۸۲۵±۰/۰۹۹	۰/۸۵۰۳±۰/۱۰۵	-۰/۰۲۵(۰/۰۰۴ و -۰/۰۵۵)
وارد*	۰/۶۹۷۳±۰/۱۲۳	۰/۸۰۱۳±۰/۱۷۸	-۰/۱۰۴ (۰/۱۶۵ و -۰/۰۴۳)
تروکانتر	۰/۷۴۸۰±۰/۰۹۲	۰/۷۶۰۸±۰/۰۹۶	-۰/۰۱۲ (۰/۰۳۴ و-۰/۰۰۸)
توتال هیپ†	۰/۹۳۹۲±۰/۱۱۱	۰/۹۶۷۱±۰/۱۰۵	-۰/۰۲۸ (۰/۰۵۱ و ۰/۰۰۵)
†L1- L4	۰/۹۶۵±۰/۱۲۶	۰/۹۹۵۰±۰/۱۳۱	-۰/۰۳ (۰/۰۰۸ و ۰/۰۵۱)

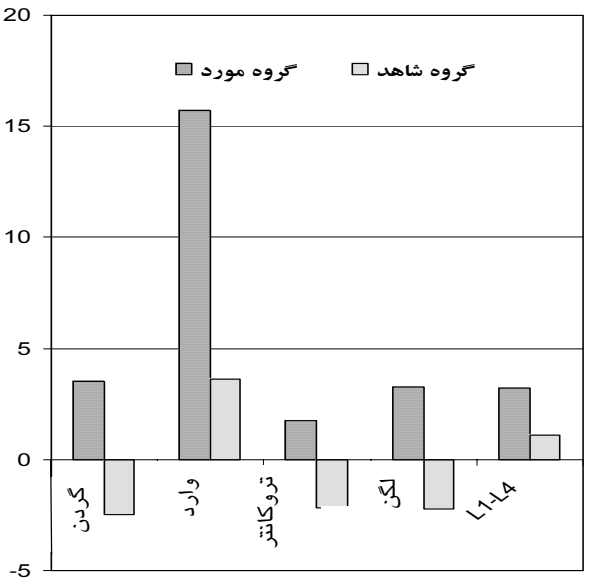
* p<۰/۰۰۲ ؛ † p<۰/۰۱

جدول۴- مقایسهٔ تراکم استخوان (g/cm^2)در دو گروه در پایان مطالعه

	مورد	شاهد	تفاوت (۹۵٪دامنهٔ اطمینان)
گردن*	۰/۸۵۰۸±۰/۱۰۵	۰/۷۶۶۷±۰/۱۴۳	۰/۰۸۴(۰/۱۵۱ و ۰/۰۱۷)
وارد†	۰/۸۰۱۳±۰/۱۷۸	۰/۶۶۷۳±۰/۱۷۷	۰/۱۳۴(۰/۲۲۹ و ۰/۰۳۹)
تروکانتر‡	۰/۷۶۰۸±۰/۰۹۶	۰/۶۸۱۱±۰/۱۴۶	۰/۰۷۹(۰/۱۴۶ و ۰/۰۱۳)
توتال هیپ§	۰/۹۶۷۱±۰/۱۰۵	۰/۸۵۴۵±۰/۱۶۴	۰/۱۱۲(۰/۱۸۶ و ۰/۰۳۹)
L1- L4	۰/۹۹۵۰±۰/۱۳۱	۰/۹۸۲۹±۰/۱۹۵	۰/۰۱۲(۰/۱۰۱ و -۰/۰۷۶)

* p<۰/۰۰۷ ؛ † p<۰/۰۱ ؛ ‡ p<۰/۰۲ ؛ § p<۰/۰۰۳

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]



نمودار۱- مقایسهٔ درصد تغییرات تراکم استخوان در زنان‌های یائسهٔ دیابتی دو گروه مورد مطالعه

در زمینهٔ تأثیر لواستاتین بر لیپیدپروفیل، در گروه مورد، کلسترل تام از۱۹/۵±۲۷۵/۵ میلی‌گرم به ۲۵/۲±۲۱۸/۵ (p<۰/۰۰۱) و تری‌گلیسرید از ۱۱۶/۶۵±۲۶۴ به ۸۹±۲۱۱/۴ (p<۰/۰۱)، LDL کلسترول از ۲۲/۲±۱۷۴/۴ به ۲۰/۹±۱۳۰/۵ (p<۰/۰۰۱) کاهش و HDL کلسترل از ۹±۴۰/۷ به ۶/۸±۴۳/۶ میلی‌گرم درصد (p<۰/۰۱) افزایش یافته بود. در گروه شاهد سطح تری‌گلیسرید از۶ /۸۴±۱۹۷/۶ به ۶۲/۷±۱۷۰ (p<۰/۰۵) کاهش یافته بود که می‌تواند به علت کنترل قند خون و بهبود وضعیت متابولیک باشد. در سایر موارد، تفاوت معنی‌دار نبود.

درصد تغییرات کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL و LDL کلسترول در گروه مورد، به ترتیب ۲۰/۳۲-، ۱۶/۳-، ۲۵/۲-، ۶/۵+ درصد و در گروه شاهد ۲/۵-۱۳/۹-، ۴+ و ۷/۳+ درصد بود.

بحث

مقایسهٔ یافته‌های سنجش تراکم استخوان نشان می‌دهد که در گروه دریافت کنندهٔ لواستاتین، تراکم استخوان در قسمت پروکسیمال استخوان ران و همچنین ستون فقرات کمری افزایش یافته است. در گروه شاهد، تراکم مواد معدنی در قسمت سر استخوان ران کاهش یافته ولی در مهره‌های کمری افزایش داشته است اما این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نیست. مقایسهٔ درصد تغییرات تراکم استخوان در دو گروه نشان می‌دهد که در تمام قسمت‌ها در گروه مورد بیشتر از شاهد بوده است.

در بین مطالعاتی که در زمینهٔ اثر ترکیبات استاتین و تراکم استخوان انجام شده دو مطالعه بر روی بیماران دیابتی بوده است. در مطالعهٔ شانگ و همکاران[۳۳] که از نوع گذشته‌نگر بر روی زنان و مردان دیابتی بوده، گروه مورد از افراد هیپرکلسترولمیک و گروه شاهد با کلسترول طبیعی انتخاب شده بودند. افزایش تراکم استخوان در زنان دیابتی فقط در گردن استخوان ران افزایش معنی‌دار داشته و در سایر مناطق استخوان ران و فقرات کمری تفاوتی در افزایش تراکم استخوان وجود نداشته است.

در مطالعهٔ وادا[۳۴] که بر روی بیماران دیابتی ژاپنی به صورت یک مطالعهٔ مقطعی انجام شده، در بیماران دریافت کنندهٔ استاتین تراکم استخوان نسبت به گروه شاهد کمتر بوده است. درزمان شروع مطالعهٔ ما، گزارشی از تأثیر ترکیبات استاتین بر تراکم استخوان که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شده باشد انتشار نیافته بود.اخیراً دو مطالعه نتایج اثر سیمواستاتین بر تراکم استخوان افراد غیر دیابتی را نشان داده‌اند. در مطالعهٔ مونتانیانی و همکاران،[۳۵] زنان یائسه با کلسترول بالا به عنوان گروه مورد و زنان یائسه با کلسترول طبیعی به عنوان گروه شاهد انتخاب شده بودند و افراد هیپرکلسترولمیک مدت یک سال با ۴۰ میلی‌گرم سیمواستاتین تحت درمان بودند. تراکم استخوان در فقرات کمری، گردن استخوان ران و توتال هیپ سنجیده شد که افزایش در فقرات کمری و گردن ران نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود. درصد افزایش در نواحی فوق بعد از یک سال درمان ۲/۸ درصد، ۱ درصد و ۰/۸ درصد گزارش شد.

در مطالعهٔ لوپاتلی و همکاران[۳۶] هر دو گروه مورد مطالعه هیپرکلسترولمیک بودند که گروه شاهد رژیم غذایی و گروه مورد سیمواستاتین به مقدار۴۰ میلی‌گرم برای مدت دو سال دریافت کرده بودند. تراکم استخوان فقرات کمری و استخوان لگن[i] سنجیده و افزایش تراکم استخوان گزارش شد. درصد تغییرات BMD، ۳/۳ درصد در ستون فقرات کمری و ۲/۷ درصد در استخوان لگن بوده است.

i- Total hip

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

نتایج دو مطالعهٔ فوق با نتایج مطالعهٔ حاضر هماهنگی دارد. در سایر مطالعات که در زمینهٔ تأثیر ترکیبات استاتین انجام شده، خطر شکستگی استخوان مورد مطالعه قرار گرفته و اغلب تراکم استخوان اندازه‌گیری نشده است. در اولین مطالعه از این گروه وانگ[۳۷] و همکاران به بررسی ریسک شکستگی لگن در افراد مسن پرداختند. در یک مطالعهٔ مورد شاهدی در افراد بالای ۶۵ سال، ۷۰ درصد کاهش خطر شکستگی در افرادی که مستمر ترکیبات استاتین مصرف کرده بودند مشاهده شد و حتی در کسانی که مدت ۶ ماه دارو را قطع کرده بودند، ۵۰ درصد کاهش خطر شکستگی وجود داشت. نتایج مشابهی در کاهش خطر شکستگی در مطالعات متعدد دیگر گزارش شده است.[۲۸-۲۲]

در زمینهٔ ترکیبات استاتین و متابولیسم استخوان، چند مکانیسم مورد توجه بوده است. این ترکیبات با افزایش فعالیت استئوبلاست که توسط BMP-2 اعمال می‌شود، سبب تحریک استخوان‌سازی می‌شوند. اثر دیگر استاتین‌ها مهار آنزیم هیدروکسی‌متیل‌گلوتاریل‌کوآنزیم-آردوکتاز و جلوگیری از سنتز موالونات است که سبب اختلال فعالیت استئوکلاست‌ها و افزایش آپوپتوزیس آنها می‌گردد و سرانجام از افزایش بازجذب استخوانی جلوگیری می‌کند.

سومین تأثیر ترکیبات استاتین اثر ضدالتهابی آنهاست که می‌تواند اثرات حفاظتی در برابر استئوپوروز داشته باشد. در حقیقت التهاب، چنان که در اختلالات روماتیسمی دیده می‌شود، نقش مهمی در بروز استئوپوروز ایفا می‌کند. به ویژه در سنین پس از یائسگی که سیتوکین‌های مسبب التهاب افزایش می‌یابند، اثرات ضد التهابی این داروها می‌تواند مفید واقع شود.[۳۸]

اگرچه تعداد نمونه‌ها در این بررسی نسبتاً اندک و دورهٔ پیگیری هم چندان طولانی نبود و برای گروه شاهد نیز اجباراً از زنان دیابتی با کلسترول طبیعی استفاده شد، اثرات لواستاتین بر تراکم استخوان به ویژه در افزایش تراکم استخوان ران مثبت بوده است و در ستون مهره‌های کمری هم در بیمارانی که از این دارو برای درمان هیپرکلسترولمی استفاده کرده بودند از تشدید استئوپروز پیشگیری شده است. برای تقویت و تأیید این نتایج انجام مطالعهٔ وسیع‌تر و با مدت طولانی‌تر نیاز است تا بتواند نقش آنها را در درمان استئوپروز در آینده مشخص نماید.

سپاسگزاری

این طرح با شمارهٔ ۸۰۲۹۷ در دفتر هماهنگی امور پژوهشی ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان پرداخت شده است. از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که امکان این مطالعه را فراهم نمودند و از جناب آقای دکتر هادی کریم‌زاده مسؤول محترم مرکز سنجش تراکم استخوان اصفهان و آقای مجید آبیار مسؤول کامپیوتر مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم که همکاری لازم را مبذول داشتند صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis.Am J Med. 1993;94(6):646-50
2. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures.J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(7):2239-43
3. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S,et al,Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1998 10;339(11):733-8
4. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. J Clin Invest. 1996 1;97(1):14-21.
5. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al,.Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.N Engl J Med. 1995 23;332(12):767-73.
6. World Health Organization: Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1994 (Tech. Rep. Ser., no. 843)
7. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures.Am J Epidemiol. 1993 1;137(9):1001-5.
8. Riggs BL, Melton LJ . The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology.Bone. 1995 ;17(5 Suppl):505S-511S.
9. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation.J Bone Miner Res. 1997;12(1):24-35.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

10. Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study., Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women.Diabetes Care. 2001;24(7):1192-7.
11. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ; Blue Mountains Eye Study. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study.Diabetes Care. 2001;24(7):1198-203
12. van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A,et al, Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study.Ann Intern Med. 1995 15;122(6):409-14.
13. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnemaa T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes.Diabetes Care. 1999;22(7):1196-200.
14. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al.Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study.J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):32-8.
15. Melton LJ, 3rd. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives.J Bone Miner Res. 2000;15(12):2309-14.
16. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. Osteoporos Int. 1997;7(5):407-13
17. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study.J Am Geriatr Soc. 2002;50(10):1644-50.
18. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ,et al, Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial.JAMA. 2003 1;290(13):1729-38.
19. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V,et al, Adachi J, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women.Endocr Rev. 2002;23(4):508-16.
20. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice.N Engl J Med. 2003 13;348(7):618-29.
21. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et alStimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science. 1999 3;286(5446):1946-9.
22. Bauer SDC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Harris F, et al. Statin use, bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies. J Bone Miner Res 1999;14:S179.
23. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients.JAMA. 2000 28;283(24):3211-6.
24. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures.JAMA. 2000 28;283(24):3205-10.
25. 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 24;355(9222):2185-8
26. van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C., Use of statins and risk of fractures.JAMA. 2001 11;285(14):1850-5. Erratum in: JAMA 2001 Aug 8;286(6):674
27. 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 17;357(9255):509-12.
28. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women.Lancet. 2000 24;355(9222):2218-9.
29. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. J Clin Invest. 2002;110(3):285-8
30. van beek E, Lowik C, van der Pluijm G, Papapoulos S. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates.J Bone Miner Res. 1999;14(5):722-9
31. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001 16;285(19):2486-97.
32. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis.Bone. 2000;27(5):585-90.
33. 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.
34. Wada Y, Nakamura Y, Koshiyama H. Lack of positive correlation between statin use and bone mineral density in Japanese subjects with type 2 diabetes. Arch Intern Med. 2000 9;160(18):2865.
35. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, et al,. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study.Bone. 2003;32(4):427-33.
36. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. Metabolism. 2004;53(6):744-8
37. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients.JAMA. 2000 28;283(24):3211-6
38. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, Mundt S, Hassing H, Patel S,et al,Hermanowski-Vosatka A, Wang PR, Zhang D, Peterson L, Detmers PA, Chao YS, Wright SD Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Jan;21(1):115-21.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

Original Article

The effect of HMG-CoA reductase inhibitor (lovastatin) on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with type 2 diabetes

Safaei H, Amini M, Janghorbani M.

Endocrine & Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran

Abstract

Introduction: Decreased rates of bone fracture have been reported in hypercholesterolemic patients treated with statin compounds. Considering the higher prevalence of bone fractures in diabetic patients compared to non-diabetics, this study was performed to determine the effect of lovastatin on the bone mineral density (BMD) of postmenopausal women with type 2 diabetes. Materials & Methods: In this clinical trial study, 60 postmenopausal womean with type 2 diabetes were divided into 2 groups (with and without hypercholesterolemia) matched for age, diabetes duration, BMI and duration of menopause. Hypercholesterolemic subjects were treated with lovastatin for 18 months. Using DXA, bone densitometries was performed in all patients before and at the end of the study and the results were compared. Results: Total hip and lumbar spine BMD significantly increased in the treated group ($p<0.01$). In control subjects BMD decreased in total hip and increased in lumbar spine, but not significantly. Percentage changes of BMD in the femoral neck, wards triangle, trochanter, total hip and lumbar spine were 3.5% ,15.7% , 1.7%,3.29% and 3.2% respectively in the treated group as compared to -2.54% , 3% ,-2.2% , -2.2% and 1.1% in control subjects, respectively. Conclusion: According to our findings, lovastatin can increase the BMD in postmenopausal women with type 2 diabetes. It seems that these agents may slow the process of osteoporosis or stop its progression, especially in hypercholesterolemic patients.

Key words: Type 2 diabetes, Osteoporosis, Bone mineral density, Lovastatin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]