

بررسی ارتباط سطح سرمی استئوپروتگرین با دانسیته‌ی استخوان در زنان یائسه

فاطمه کمیجانی^۱، دکتر غلامرضا دشتی^۲، دکتر محمد رضا سلامت^۳، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی^۴،
دکتر مرتضی آبدار اصفهانی^۵، دکتر آتوسا ادیبی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کاهش دانسیته‌ی معدنی استخوان یک عامل مهم برای استئوپروز، به خصوص در میان زنان یائسه، است که هر ساله، نظام سلامت کشور را متحمل هزینه‌ی زیادی می‌کند. مطالعات مرتبط با پوکی استخوان در حال سیر به سمت مسیر جدیدی است که علاوه بر عوامل رایج مانند افزایش سن، یائسگی، کم‌تحریکی و ...، سطح سرمی استئوپروتگرین را دارای نقش مهمی در این زمینه می‌داند. مطالعه‌ی حاضر، برای بررسی رابطه‌ی میان سطح سرمی استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی استخوان در زنان یائسه طراحی شد.

روش‌ها: در این مطالعه، ۹۰ نفر از زنان یائسه با میانگین سنی ۶۱/۳۹ سال، مراجعه کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان انتخاب شدند. بر اساس پرونده‌های پزشکی قبلی، ۴۵ نفر در گروه سالم و ۴۵ نفر در گروه استئوپروز قرار گرفتند. سپس، هر دو گروه تحت سنجش تراکم استخوان با روش DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) قرار گرفتند و همچنین، دانسیته‌ی معدنی استخوان (BMD یا Bone mineral density) و T-score برای آن‌ها تعیین شد. بر اساس T-score، بیماران در دو گروه سالم و استئوپروز قرار گرفتند. برای ارزیابی سطح سرمی استئوپروتگرین (OPG)، از بیماران نمونه‌ی خون تهیه و سرم آن‌ها جدا شد و سپس، با استفاده از روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)، سطح سرمی استئوپروتگرین اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، آزمون‌های χ^2 ، t و Mann-Whitney مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین دانسیته‌ی معدنی استخوان در نقاط مختلف بدن (مهره‌های L2، L3 و L4، تروکانتر، گردن فمور و هیپ) بین زنان یائسه در دو گروه مبتلا به استئوپروز و سالم، اختلاف معنی‌داری نشان داد. مقایسه‌ی توزیع فراوانی وضعیت دانسیته‌ی معدنی استخوان در دو گروه سالم و مبتلا به استئوپروز نیز با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). سطح سرمی استئوپروتگرین در دو گروه سالم و مبتلا به استئوپروز با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشت؛ به طوری که، ارتباط معکوسی میان سطح سرمی استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی استخوان مهره‌های کمری ($P = 0/002$)؛ استخوان هیپ ($P = 0/030$)؛ و گردن فمور ($P = 0/020$)؛ در دو گروه دیده شد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، بین دانسیته‌ی معدنی استخوان و سطح سرمی استئوپروتگرین در زنان یائسه، رابطه‌ی معکوس وجود داشت.

واژگان کلیدی: استئوپروتگرین، دانسیته‌ی معدنی استخوان، زنان یائسه

ارجاع: کمیجانی فاطمه، دشتی غلامرضا، سلامت محمد رضا، گنجعلی خانی حاکمی مزدک، آبدار اصفهانی مرتضی، ادیبی آتوسا. بررسی ارتباط سطح

سرمی استئوپروتگرین با دانسیته‌ی معدنی استخوان در زنان یائسه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۸): ۲۳۴۹-۲۳۴۹

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۶- دانشیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: dashti@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر غلامرضا دشتی

مقدمه

استئوپروز (پوکی استخوان) به عنوان یک بیماری اسکلتی سیستمیک تعریف شده است؛ یکی از مشکلات قرن حاضر و از بیماری‌های شایع استخوانی است که به معنی کاهش دانسیته‌ی استخوان و زوال ساختارهای سازنده‌ی بافت استخوان می‌باشد. این بیماری می‌تواند منجر به نازک شدن بافت استخوان و افزایش احتمال شکستگی آن، به خصوص در مهره‌های کمری و گردن استخوان ران، گردد. استئوپروز میلیون‌ها نفر در سطح جهان گرفتار کرده است و خطر ابتلا به آن با ازدیاد سن افزایش می‌یابد؛ به این دلیل، به عنوان یک مسأله‌ی مهم سلامت جوامع مطرح می‌شود (۱).

این بیماری، بیشترین شیوع را در زنان بالای ۵۰ سالم به خصوص، زنان یائسه دارد. به طور تقریبی، از هر چهار زن و هر هشت مرد بالای پنجاه سال، یک نفر مبتلا به پوکی استخوان است. حدود ۵۰ درصد زنان و ۳۰ درصد مردان، در طول عمر خود شکستگی‌های مرتبط با پوکی استخوان را تجربه می‌کنند (۲). در افراد مبتلا به پوکی استخوان، در صورت رخداد یک شکستگی، احتمال وقوع شکستگی‌های بعدی زیادتر می‌شود (۳).

استئوپروز به عنوان یک بیماری اسکلتی، با کاهش توده‌ی استخوانی و در نتیجه، افزایش شکنندگی استخوان مشخص می‌گردد (۴، ۱). یک مطالعه، بیماری استئوپروز را همراه با سکته‌ی قلبی، سکته‌ی مغزی و سرطان، چهار دشمن اصلی بشر اعلام نموده است و به طور کلی، در مورد اپیدمیولوژی و شیوع استئوپروز و استئوپنی، نتایج تحقیقات به دست آمده حاکی از آن است که میزان شیوع و شدت آن، از یک

کشور با کشور دیگر متفاوت است؛ به طور کلی، این اختلاف در بین کشورهای غربی تا ۷ برابر می‌رسد (۵).

این بیماری، به دلیل این که در نهایت می‌تواند به شکستگی‌های استخوانی منجر شود، به عنوان یک مسأله‌ی مهم سلامت جامعه شناخته می‌شود که صدها میلیون نفر در جهان از آن رنج می‌برند (۶، ۴). شیوع استئوپروز با افزایش سن بیشتر می‌شود و بیشترین شیوع را در زنان بالای ۵۰ سال دارد (۷).

در زنان یائسه، ۳۰ درصد از استئوپروز در استخوان لگن، مهره‌های لومبوساکرال، یا ناحیه‌ی انتهایی استخوان رادیوس اتفاق می‌افتد. طبق مطالعات انجام شده در گذشته، بیشتر از ۵۰ درصد از شکستگی‌ها در قسمت ابتدایی استخوان فمور، مهره‌ها، بخش ابتدایی استخوان هوموروس و قطعه‌ی انتهایی ساعد می‌باشد. تعیین دانسیته‌ی معدنی استخوان در زنان و مردان می‌تواند ارتباط دهنده‌ی آن با بیماری قلبی - عروقی باشد (۸). بیش از ۵۰ درصد از زنان بالای ۵۰ سال از شکستگی‌های خود به خود ستون مهره‌ها رنج می‌برند و تنها ۳۳ درصد از شکستگی‌های ستون مهره‌ها در معاینات بالینی مشخص می‌شود (۸).

توده‌ی استخوانی در زنان در تمام گروه‌های سنی به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از مردان هم‌سن و هم‌نژاد است. میزان این کاهش پس از ۴۰ سالگی کمتر از ۱ درصد در سال و پس از یائسگی، ۲ درصد (در افراد اوفورکتومی شده، ۵ درصد) می‌باشد. در زنان، این کاهش در شش سال بعد از یائسگی به حد ۳-۹ درصد در سال می‌رسد؛ با گذشت ۲۰ سال پس از قطع قاعدگی، ۵۰ درصد از استخوان‌های تراپکولار و ۳۰ درصد از استخوان‌های قشری از بین می‌رود (۹).

و RANKL شده، جلوی فرایند استئوپروز و دیگر بیماری‌های استخوانی نظیر آرتروز روماتوئید و متاستازهای استخوانی را می‌گیرد (۱۵-۱۴، ۴).

سازگاری مشترکی میان استئوپروتگرین و دانسیته‌ی استخوانی وجود دارد که باعث افزایش دانسیته‌ی معدنی استخوان می‌شود (۱۷-۱۶). مطالعات حیوانی بر روی موش‌ها نشان داده است که نبود استئوپروتگرین در موش باعث استئوپروز می‌شود (۱۴)؛ ولی در انسان، افزایش آن، به جای کاهش، باعث استئوپروز می‌گردد (۱۳). در نهایت، پژوهش‌ها نشان داده است که استئوپروتگرین می‌تواند به عنوان یک نشانگر بیماری شناخته شود که در پاسخ به استئوپروز و آسیب عروقی، افزایش می‌یابد. یک رابطه‌ی معنی‌دار مثبت بین استئوپروتگرین و سن وجود دارد (۱۶-۱۵). این افزایش سطح استئوپروتگرین با سن می‌تواند، به عنوان یک سازگاری جبرانی برای جلوگیری از تخریب استخوان تفسیر شود (۱۸). در مطالعات نشان داده شده است که نبود استئوپروتگرین در موش، باعث کلسیفیکاسیون مدیای آئورت و استئوپروز می‌شود (۱۶).

یک سری از مطالعات، سطح سرمی استئوپروتگرین را با دانسیته‌ی معدنی استخوان مرتبط ندانسته‌اند (۲۱-۱۹). در مطالعه‌ای در آلمان، از بین ۷/۶ میلیون نفر مبتلا به استئوپروز، ۶ میلیون نفر زن بودند و از بین آن‌ها، ۴/۳ درصد حداقل یک شکستگی داشتند؛ تنها ۲۱/۷ درصد این افراد، تحت درمان با داروهای ضد استئوپروز بودند که هزینه‌ی آن، حدود ۵/۴ میلیارد یورو برآورد شده بود (۵).

به دلیل افزایش پوکی استخوان همراه با سن، به خصوص در زنان یائسه، با توجه به اطلاعات ضد و

کاهش دانسیته‌ی معدنی استخوان یک عامل مهم برای استئوپروز می‌باشد. چندین مطالعه نشان داده است که عوامل ژنتیکی، نقش مهمی در پاتوژنز استئوپروز دارند؛ تعدادی از ژن‌ها، که بر کاهش دانسیته‌ی معدنی استخوان و استئوپروز نقش دارند، شامل استئوپروتگرین، گیرنده‌ی ویتامین D، کلاژن نوع یک (COL1A1)، تبدیل فاکتور رشد بتا یک (TGFB1 یا Transforming growth factor beta 1) می‌باشند. در میان عوامل ذکر شده، استئوپروتگرین یکی از مهم‌ترین آن‌ها و یک عامل مهم در تعیین دانسیته‌ی معدنی استخوان و جلوگیری از استئوپروز می‌باشد (۱۰).

استئوپروتگرین یکی از اعضای خانواده‌ی فاکتور نکروز توموری - آلفا (TNF- α) یا Tumor necrosis factor alpha است که به وسیله‌ی استئوبلاست‌ها، سلول‌های بنیادی مزانشیمال، سلول‌های آندوتلیال، سلول‌های چربی، سلول‌های مزانشیمال مغز استخوان و استئوبلاست‌ها تولید می‌شود؛ این پروتئین، از طریق گیرنده‌هایی، در نهایت به کاهش تولید و تمایز استئوکلاست‌ها و در نتیجه، به کاهش بازجذب استخوانی منجر می‌گردد (۱۳-۱۱). این پروتئین، به وسیله‌ی رقابت با RANK Receptor activator of nuclear factor kappa B) یک گیرنده‌ی سطحی بیان شده روی استئوکلاست‌ها و سلول‌های دندریتیک)، برای باند شدن با گیرنده‌ی خود یعنی (RANKL یا Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) عمل می‌کند؛ چرا که، RANK یک سایتوکاین حیاتی برای تمایز، فعالیت و زنده ماندن استئوکلاست‌ها است. اما استئوپروتگرین به طور معکوسی مانع اتصال RANK

اندازه‌گیری شد. شاخص توده‌ی بدنی (BMI) یا Body mass index) به عنوان وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر^۲) محاسبه شد. سپس، بیماران تحت سنجش تراکم استخوانی در مهره‌های کمری L_۱، L_۲ و L_۴، گردن فمور و هیپ سمت چپ، با استفاده از روش DXA (توسط دستگاه Norland XR-800، ساخت کشور آمریکا) قرار گرفتند و اطلاعات به دست آمده، ثبت گردید.

نتایج سنجش تراکم استخوانی به دو صورت عدد T score و دانسیته‌ی معدنی استخوان گزارش شد. T score مقدار توده‌ی استخوانی فرد را با فرد جوان و بالغ هم‌جنس با توده‌ی استخوانی حداکثر مورد مقایسه قرار می‌دهد که بر اساس معیار سازمان جهانی بهداشت، بیماران بر اساس آن، به سه گروه طبیعی (> ۱/۰۰)، استئوپنیک (-۲/۵۰ < و < -۱/۰۰) و استئوپروتیک (-۲/۵۰) تقسیم می‌شوند.

همچنین، میزان دانسیته‌ی معدنی با واحد گرم مینرال بر واحد سطح اسکن شده (g/cm^۲) اندازه‌گیری و گزارش شد.

از هر یک از بیماران، نمونه‌ی خون ناشتا (ساعت ۸ صبح) تهیه شد. سرم هر بیمار در داخل سه میکروتیوب ۰/۲ ریخته و در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد، تا جمع‌آوری همه‌ی نمونه‌ها کامل شود؛ این امر، سه ماه به طول انجامید.

برای اندازه‌گیری سطح سرمی استئوپروتگرین از کیت Biospes و روش ELISA ساندویچی (Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay) و دو آنتی‌بادی اولیه و ثانویه‌ی پلی‌کلونال ضد استئوپروتگرین انسانی استفاده شد. بدین نحو که،

نقیض در دسترس و جامع نبودن مطالعات انجام شده تا زمان انجام این مطالعه، بر آن شدیم تا رابطه‌ی میان استئوپروتگرین و پوکی استخوان را بررسی کنیم؛ با استفاده از نتایج می‌توان، از هزینه‌ی زیادی که هر ساله برای این بیماری صرف می‌شود و مشکلاتی که برای این گروه سنی ایجاد می‌گردد، کاست.

روش‌ها

پس از دریافت مجوز از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، این پژوهش در فروردین ماه ۱۳۹۲ در میان زنان یائسه‌ای که برای غربال‌گری سنجش تراکم استخوان، به مرکز پوکی استخوان اصفهان مراجعه کرده بودند، انجام شد. این طرح تحقیقاتی، روی ۹۰ نفر از زنانی که حداقل یک سال از زمان یائسگی آن‌ها گذشته و پرونده‌ی پزشکی آن‌ها در دسترس بود و در آنان، از نظر نداشتن بیماری‌های تأثیرگذار روی پوکی استخوان اطمینان داشتیم، انجام شد.

میانگین سنی شرکت کنندگان، ۶۱/۳۹ سال بود و آنان در دو گروه، زنان یائسه‌ی مبتلا (۴۵ نفر) و غیرمبتلا به پوکی استخوان (۴۵ نفر) قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه‌ی درمان جایگزینی هورمون (HRT) یا (Hormone replacement therapy)، سابقه‌ی فامیلی استئوپوروز و سابقه‌ی شکستگی استخوان و دفعات و محل آن، در پرسشنامه‌ی ویژه‌ای که به همین منظور طراحی شد، ثبت گردید. تمام بیماران، به منظور بررسی نداشتن سابقه‌ی بیماری قلبی-عروقی، تحت معاینه‌ی یک متخصص قلب قرار گرفتند.

در ابتدا، در همه‌ی افراد انتخاب شده، قد و وزن با دقت ۰/۱ سانتی‌متر و ۰/۱ کیلوگرم، به ترتیب

استفاده جهت آنالیز داده‌ها شامل χ^2 (برای تحلیل متغیرهای کیفی)، آزمون t (برای تحلیل متغیرهای کمی)، آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و Mann-Whitney بود.

یافته‌ها

بر اساس جدول شماره ۱، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که میانگین سن، مدت زمان یائسگی و BMI بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت.

در جدول شماره ۱، آزمون t مستقل نشان داد که میانگین دانسیته‌ی معدنی نقاط مختلف بدن (مهره‌ها، گردن فمور و هیپ) در زنان یائسه‌ی گروه مبتلا به پوکی استخوان به نحو معنی‌داری کمتر بود.

طبق جدول شماره ۱، اندازه‌گیری استئوپروتگرین در دو گروه، با یگدیگر اختلاف معنی‌داری داشت؛ به این صورت که در زنان یائسه‌ای که از دانسیته‌ی معدنی کمتری برخوردار بودند، مقادیر بیشتری از سطح سرمی استئوپروتگرین گزارش شد.

آنتی‌بادی پلی کلونال ضد استئوپروتگرین در ته چاهک‌ها پوشانده و استئوپروتگرین انسانی موجود در نمونه یا استاندارد، به آن متصل شد. آنتی‌بادی‌های پلی کلونال ضد استئوپروتگرین انسانی کونژوگه با بیوتین به استئوپروتگرین تسخیر شده با آنتی‌بادی اولیه اتصال یافت. سپس، آویدین بیوتین پراکسیدازهای که متصل نشده بود، خارج شد و محلول سوبسترای (Tetramethyl-benzidine) TMB که با HRP (Horseradish peroxidase) واکنش می‌دهد، اضافه و محلول رنگی، به نسبت مقدار استئوپروتگرین موجود در نمونه یا استاندارد ایجاد شد. واکنش، با اضافه کردن اسید متوقف گردید. جذب محلول در طول موج ۴۵۰ nm قرائت و سپس، غلظت استئوپروتگرین نمونه‌ها با استفاده از منحنی کالیبراسیون محاسبه گردید.

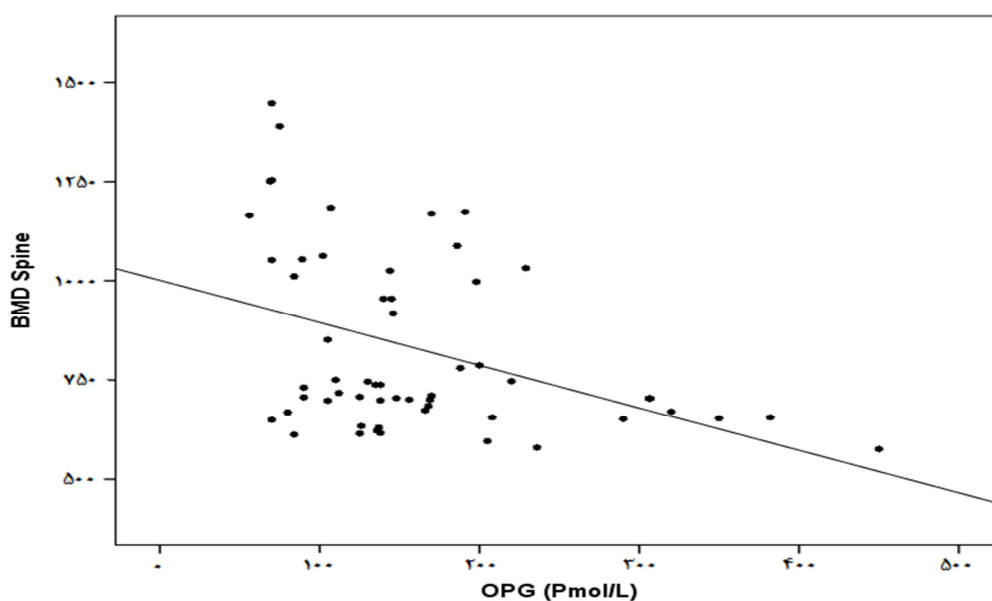
داده‌های مطالعه به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون‌های آماری مورد

جدول ۱. مقایسه‌ی متغیرهای بررسی شده در این مطالعه، در بین دو گروه

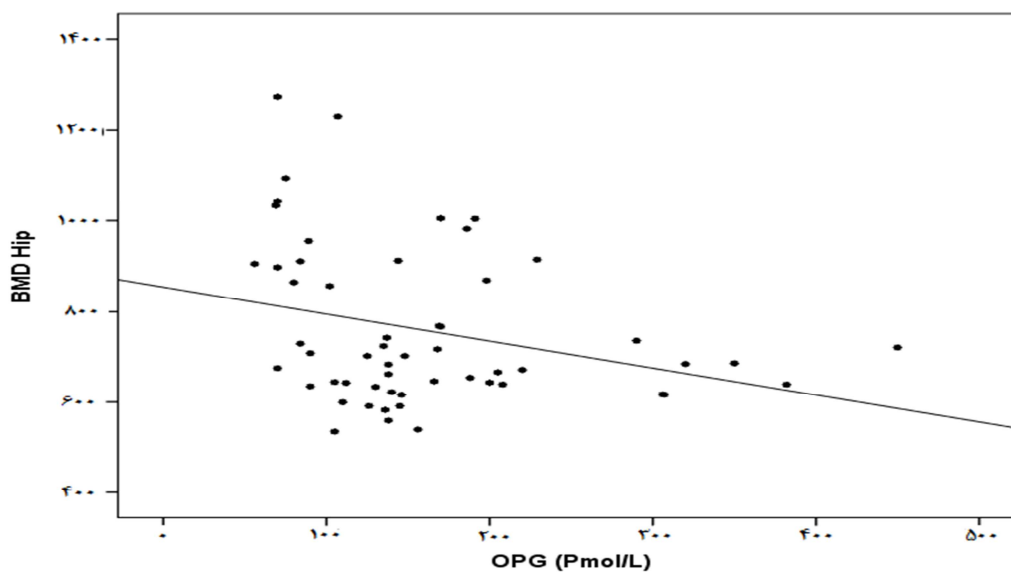
مقدار P	گروه ستنوپروز		سالم		گروه	متغیر
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
۰/۱۳۰	۴/۷	۶۰/۷	۳/۴	۶۰/۵	سن (سال)	
۰/۱۰۰	۳/۹	۷/۸	۲/۶	۶/۸	مدت زنان گذشته از یائسگی (سال)	
۰/۱۶۰	۲/۸۸	۲۷/۱۲	۱/۸۴	۲۸/۳۷	نمایه‌ی توده‌ی بدن (kg/m^2)	
< ۰/۰۰۱	۶۶/۸۸	۶۵۶/۴۰	۱۲۱/۷۶	۹۸۵/۵۰	تراکم (g/cm^2)	هیپ
< ۰/۰۰۱	۰/۴۶	-۲/۶۵	۰/۷۵	-۰/۲۶	T score	
< ۰/۰۰۱	۰/۶۶	۰/۶۱	۰/۲۷	۰/۸۹	تراکم (g/cm^2)	گردن فمور
< ۰/۰۰۱	۰/۵۴	-۳/۱۳	۱/۱۶	-۰/۳۷	T score	
< ۰/۰۰۱	۷۵/۱	۷۰۶/۳	۱۷۴/۴	۱۱۱۹/۲	تراکم (g/cm^2)	ستون مهره‌های کمری
< ۰/۰۰۱	۰/۵	-۲/۶۱	۰/۸۳	-۰/۱۲۳	T score	
< ۰/۰۰۱	۸۲/۷۵	۱۳۸/۰۸	۵۳/۴۳	۱۱۱/۴۵	استئوپروتگرین (Pmol/l)	

(شکل ۳) نیز وجود داشت. رابطه‌ی میان استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی در ستون فقرات بیشتر از استخوان هیپ و گردن فمور بود؛ این رابطه، در استخوان هیپ از دیگر قسمت‌ها ضعیف‌تر بود که گویای ارتباط قوی‌تری میان استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی ستون فقرات است.

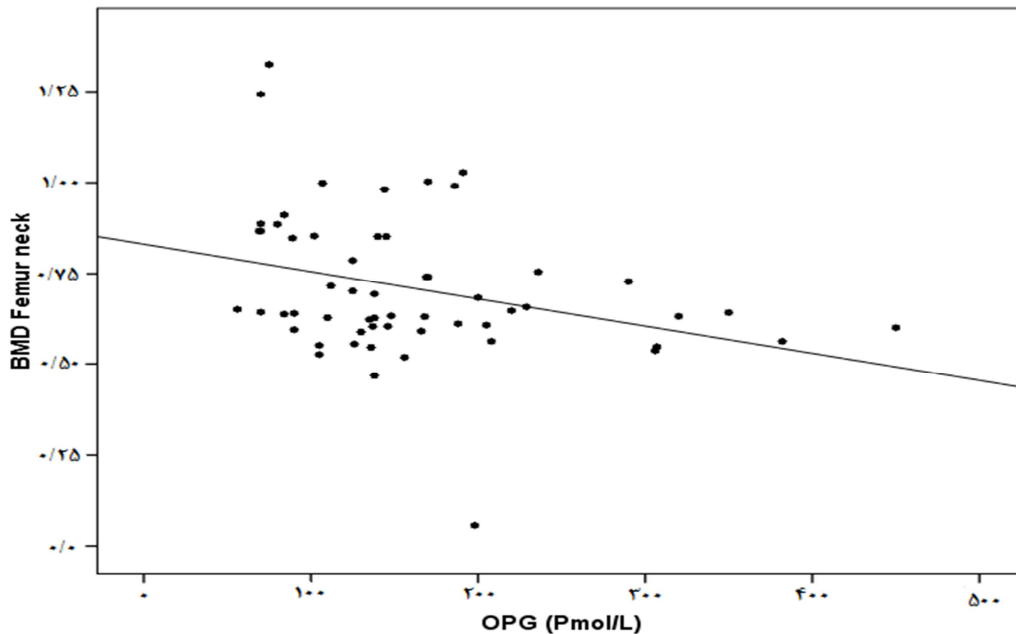
ضریب همبستگی Pearson نشان داد که بین استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی مهره‌های کمری (شکل ۱). همین رابطه، میان استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی هیپ ($P = 0/030$; $r = -0/3$) (شکل ۲) و گردن فمور ($P = 0/020$; $r = -0/31$)



شکل ۱. رابطه‌ی معکوس بین استئوپروتگرین و دانسیته‌ی مهره‌های کمری ($P = 0/002$; $r = -0/4$)



شکل ۲. رابطه‌ی معکوس بین استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی هیپ ($P = 0/030$; $r = -0/3$)



شکل ۳. رابطه‌ی معکوس بین استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی گردن فمور ($P = 0.020$; $R = -0.31$)

پتانسیل متابولیسم استخوانی مصرف می‌کردند، وارد مطالعه نشدند (۲۲-۲۴)؛ چرا که، این عوامل باعث تغییر در سطح سرمی استئوپروتگرین و ایجاد اختلال در مطالعه می‌شد (۲۳، ۱۶). به این منظور، تا حد امکان از بیمارانی که پرونده‌ی پزشکی آن‌ها در دسترس بود، استفاده شد و برای اطمینان از نداشتن بیماری قلبی-عروقی، افراد توسط یک متخصص قلب معاینه شدند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که افزایش سطح سرمی استئوپروتگرین به طور مستقیم با کاهش دانسیته‌ی معدنی استخوان، به خصوص در ناحیه‌ی مهره‌های کمری، ارتباط دارد.

در سال ۱۹۹۷، یک گلیکوپروتئین ترشحی به نام استئوپروتگرین کشف شد که حاصل یک ژن Single-copy شامل ۵ آگرون و ۲۹ جفت kb است و بر روی کروموزوم شماره‌ی ۸ انسانی قرار دارد. توالی ژن پیش‌برنده‌ی استئوپروتگرین حاوی جایگاه‌های متصل شونده برای فاکتور رونویسی مخصوص

ما، در مطالعه‌ی خود، رابطه‌ای میان سطح سرمی استئوپروتگرین و شاخص‌های خونی اندازه‌گیری شده، به دست نیاوردیم.

بحث

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی در رابطه با بررسی ارتباط سطح سرمی استئوپروتگرین با پوکی استخوان در زنان یائسه، ۹۰ نفر زن یائسه، که ۴۵ نفر دانسیته‌ی معدنی استخوان طبیعی و ۴۵ نفر، کاهش دانسیته‌ی معدنی در حد پوکی استخوان داشتند، شرکت کردند. در همه‌ی افراد، سطح سرمی استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی استخوان اندازه‌گیری شد.

افرادی که عواملی مانند بیماری قلبی-عروقی، مصرف داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی، هورمون-درمانی (به ویژه با استروژن)، هایپرتیروئیدیسم، دیابت، بیماری‌های مزمن کبدی و کلیوی داشتند، از مطالعه حذف شدند و زنانی که داروهای تغییر

در این است که در موش‌ها، فاکتور افزایش سن و جهش‌های ژنی در ساختار استئوپروتگرین در نظر گرفته نشده است (۱۶).

در مطالعه‌ی حاضر، بیان کردیم که سطح سرمی استئوپروتگرین با دانسیته‌ی معدنی لگن و مهره‌های کمری رابطه‌ی معکوس دارد و این رابطه، در مهره‌های کمری بیشتر است. نادیده گرفتن عوامل تأثیرگذار بر سطح سرمی استئوپروتگرین و دانسیته‌ی معدنی استخوان و یکنواخت نبودن جامعه‌ی آماری، نشان دهنده‌ی کیفیت پایین مطالعات گذشته و کارآمد بودن مطالعه‌ی حال حاضر است.

بر اساس یافته‌ها، چنین به نظر می‌رسد که احتمال دارد، افزایش سطح سرمی استئوپروتگرین به عنوان یک مکانیسم دفاعی ناقص برای جلوگیری از پیشرفت بیماری مطرح باشد. اگر چه، ما در این پژوهش، تمامی عوامل تأثیرگذار روی سطح سرمی استئوپروتگرین را به عنوان فاکتور خروجی در نظر گرفتیم و یک جامعه‌ی آماری یکنواخت را برگزیدیم، اما این فرض وجود دارد که با توجه به ساختار مولکولی این پروتئین، با افزایش سن، در دومین‌های ۱ تا ۴ آن که در فعالیت استئوکلاستوژنز درگیر هستند، جهش‌هایی رخ می‌دهد. در نتیجه، هر چند با افزایش سن، سطح سرمی استئوپروتگرین افزایش می‌یابد، ولی جهش‌های ایجاد شده، مانع از فعالیت صحیح آن شده، توانایی مقابله با افزایش فاکتورهای استئوکلاستوژنز را ندارد.

بررسی ساختار ژنی استئوپروتگرین در مطالعات بعدی پیشنهاد می‌شود؛ چرا که، با شناسایی آسیب‌های ژنی در ساختار آن می‌توان کمک شایانی به نظام سلامت کشور انجام داد.

استوبلاست (Core-binding factor alpha-1 یا cbfa-1) است که رونویسی استئوبلاستی را افزایش می‌دهد (۲۵).

استئوپروتگرین عضوی از خانواده‌ی گیرنده‌ی فاکتور نکروز توموری (TNFR یا Tumor necrosis factor receptor) است و یک گلیکوپروتئین ترشحی ارائه می‌دهد، که بر روی مونومر ۶۰-kb و یک پیوند دی‌سولفیدی هموداینامیک در مونومر ۲۰-kb قرار دارد و از ۴۰۱ اسید آمینه تشکیل شده است و حاوی ۷ دومین ساختاری می‌باشد. دومین‌های ۱ تا ۴ فعالیت بازدارندگی استئوکلاستوژنز را دارا هستند؛ دومین‌های ۵ و ۶ برای انتقال سیگنال آپتوز مشخص می‌شوند؛ و در نهایت، جایگاه دومین ۷ یک ناحیه‌ی باند شونده با هپارین است (۲۶-۲۷).

نتایج به دست آمده در این پژوهش، مخالف نتایج محققینی است روی ۵۴ زن یائسه با بازه‌ی سنی ۸۰-۴۱ سال (۱۶)، ۱۰۰ زن یائسه با بازه‌ی سنی ۹۵-۴۹ سال (۲۲) و ۹۲ زن یائسه با بازه‌ی سنی ۸۱-۵۸ سال (۲۷) که استروژن‌تراپی می‌کردند، انجام شد.

نتایج ما موافق با مطالعه‌ای است ارتباط سطح سرمی استئوپروتگرین با دانسیته‌ی معدنی لگن را معکوس بیان کرده است؛ البته، مخالف نتایج آن‌ها درباره‌ی رابطه‌ی سطح سرمی استئوپروتگرین با دانسیته‌ی معدنی مهره‌های کمری نیز می‌باشد (۲۸). علت مغایرت این است که ما فقط بر روی زنان یائسه بررسی کردیم ولی آن‌ها، علاوه بر زنان یائسه، بر روی زنان پیش‌یائسه هم مطالعه کرده بودند.

علت مغایرت بین مطالعات حیوانی و انسانی نیز

بود و نشان دهنده‌ی کارآمدتر بودن مطالعه‌ی حال حاضر است.

به منظور دست یافتن به نتایج جامع‌تر، بررسی ساختار ژنی استئوپروتگرین در مطالعات بعدی پیشنهاد می‌شود.

استئوپروز همراه با بیماری‌های قلبی - عروقی در زنان یائسه شایع می‌باشد. مطالعات بیشتر بر روی جمعیت بزرگ‌تری از زنان یائسه، در رابطه با بررسی ارتباط سطح سرمی استئوپروتگرین، استئوپروز و بیماری‌های قلبی - عروقی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد فاطمه کمیجانی به شماره‌ی ۳۹۳۴۵۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که با همکاری استادان محترم دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز سنجش تراکم استخوان اصفهان و حمایت مالی این دانشگاه انجام شد.

در مطالعه‌ی انجام شده، چند محدودیت نیز وجود داشت؛ این مطالعه، فقط روی جمعیت کوچکی از زنان یائسه و فقط در یک نقطه از کشور انجام شد.

نتیجه‌گیری

اگرچه استئوپروتگرین به عنوان یک کلید تنظیم کننده‌ی متابولیسم استخوان است، از استئوکلاستوژنز جلوگیری می‌کند و نبود آن در موش‌ها، همراه با استئوپروز می‌باشد، ولی به طور معکوسی در زنان یائسه، افزایش آن به جای کاهش، با استئوپروز همراه بود و با کاهش دانسیته‌ی معدنی استخوان، به خصوص در ناحیه‌ی ستون فقرات، ارتباط مستقیم داشت.

علت مغایرت در نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حال حاضر و دیگر مطالعات در آن است که ما تمامی فاکتورهای تأثیرگذار روی سطح سرمی استئوپروتگرین را در نظر گرفته و یک جامعه‌ی آماری یکنواخت را انتخاب کرده بودیم؛ مسأله‌ای که در مطالعات گذشته به هیچ وجه در نظر گرفته نشده

References

- Herrera A, Martinez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006; 30(1): 11-4.
- Kesavan C, Mohan S. Bone mass gained in response to external loading is preserved for several weeks following cessation of loading in 10 week C57BL/6J mice. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2010; 10(4): 274-80.
- Richmond B. DXA scanning to diagnose osteoporosis: do you know what the results mean? *Cleve Clin J Med* 2003; 70(4): 353-60.
- Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12(1): 17-25.
- Bayat N, Haji Amiri Z, Alishiri Gh, Ebadi A, Hosseini M, Laluae A. Frequency of osteoporosis and osteopenia in post-menopausal military family's wome. *J Army Univ Med Sci I R Iran* 2008; 6(1): 25-30. [In Persian].
- Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003; 327(7406): 89-95.
- Christenson ES, Jiang X, Kagan R, Schnatz P. Osteoporosis management in post-menopausal women. *Minerva Ginecol* 2012; 64(3): 181-94.
- Stojanovic OI, Lazovic M, Lazovic M, Vuceljic M. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D. *Arch Med Sci* 2011; 7(2): 179-88.
- Shohani M, Rasouli F, Haji Amiri P, Mahmoudi M, Hasanpoor A. Evaluation of osteoporosis preventive factors in menopausal women referred to the health care centers of Ilam University of Medical Sciences in 2004. *J*

- Shahrekord Univ Med Sci 2010; 11(4): 49-56. [In Persian].
10. Zhang F, He C, Chen G, Li F, Gao H. Association analyses of osteoprotegerin gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Med Oncol* 2013; 30(1): 389.
 11. Witasp A, Carrero JJ, Hammarqvist F, Qureshi AR, Heimbürger O, Schalling M, et al. Expression of osteoprotegerin in human fat tissue; implications for chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(5): 498-506.
 12. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(5): 959-63.
 13. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15(6): 457-75.
 14. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1024-8.
 15. Body JJ, Greipp P, Coleman RE, Facon T, Geurs F, Femand JP, et al. A phase I study of AMG-0007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer* 2003; 97(3 Suppl): 887-92.
 16. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int* 2008; 83(2): 112-20.
 17. Celczyńska BL, Horst SW, Bychowiec B, Wykretowicz A, Wesoly J, Michalak M. The effects of osteoprotegerin (OPG) gene polymorphism in patients with ischaemic heart disease on the morphology of coronary arteries and bone mineral density. *Kardiol Pol* 2011; 69(6): 573-8.
 18. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14(4): 518-27.
 19. Avalos I, Rho YH, Chung CP, Stein CM. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5 Suppl 51): S5-13.
 20. Brandstrom H, Stiger F, Lind L, Kahan T, Melhus H, Kindmark A. A single nucleotide polymorphism in the promoter region of the human gene for osteoprotegerin is related to vascular morphology and function. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293(1): 13-7.
 21. Ueland T, Bollerslev J, Wilson SG, Dick IM, Islam FM, Mullin BH, et al. No associations between OPG gene polymorphisms or serum levels and measures of osteoporosis in elderly Australian women. *Bone* 2007; 40(1): 175-81.
 22. Bakhireva LN, Laughlin GA, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Does osteoprotegerin or receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand mediate the association between bone and coronary artery calcification? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 2009-12.
 23. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 549-53.
 24. Hofbauer LC, Cepok S, Hemmer B. Osteoprotegerin is highly expressed in the spinal cord and cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol* 2004; 107(6): 575-7, author.
 25. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 106(10): 1192-4.
 26. Arko B, Prezelj J, Kocijancic A, Komel R, Marc J. Association of the osteoprotegerin gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 51(3): 270-9.
 27. Pennisi P, Russo E, Gaudio A, Veca R, D'Amico F, Mangiafico RA, et al. The association between carotid or femoral atherosclerosis and low bone mass in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. Does osteoprotegerin play a role? *Maturitas* 2010; 67(4): 358-62.
 28. Hoseinnezhad R, Saghafi H, Rahmani M, Baradaran Nobari B, Larijani B. The relationship between serum levels of LDL and ligand-receptor activator of nuclear factor kB in women before and after menopause. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2009; 8(2): 159-66. [In Persian].

The Relationship of the Serum Level of Osteoprotegerin and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

Fatemeh Komijany¹, Gholam Reza Dashti PhD², Mohammad Reza Salamat PhD³,
Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD⁴, Morteza Abdar-Esfahani MD⁵, Atoosa Adibi MD⁶

Original Article

Abstract

Background: Deficiency in bone mineral density is an important factor for osteoporosis in postmenopausal women incurring severe financial burden every year on health care services. Related studies of osteoprotegerin (OPG) are shifting to new parameters in addition to common factors such as aging, menopause, lack of exercise and calcium deficiency etc. In this context, osteoprotegerin serum levels play an important role in the pathogenesis of osteoporosis. The purpose of this study was to investigate the possible relationship between serum level of osteoprotegerin and bone mineral density in postmenopausal women.

Methods: 90 patients with a mean age of 61.39 years were enrolled. They were divided in two groups of 45 subjects with and without osteoporosis according to their medical records. Both groups were subjected to densitometry using DAX (Dual-energy X-ray absorptiometry). Bone mineral density (BMD) and T-score were determined. Fresh blood serum samples were taken for analysis of osteoprotegerin serum levels using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. To rule out heart diseases, they were examined by a cardiologist. Statistical analysis was done using chi-square, t and Mann-Whitney tests.

Findings: Bone mineral density of different parts of the body (vertebrae L2, L3, L4, trochanter, femur and hip bones) in normal and osteoporotic postmenopausal women was found to showed significant difference. Comparing the distribution of bone density status (classified as either normal or osteoporotic) showed a significant difference, too ($P < 0.001$). There was inverse relationship between bone mineral density of lumbar spine ($r = -0.4$; $P = 0.002$), hip ($r = -0.3$; $P = 0.030$) and femoral neck ($R = -0.31$; $P = 0.020$) and serum osteoprotegerin in the two groups.

Conclusion: In this study, bone mineral density and osteoprotegerin showed an inverse relationship.

Keywords: Osteoprotegerin, Bone mineral density, Postmenopausal women

Citation: Komijany F, Dashti GhR, Salamat MR, Ganjalikhani-Hakemi M, Abdar-Esfahani M, Adibi A. **The Relationship of the Serum Level of Osteoprotegerin and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(318): 2349-59

1- MSc Student, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Associate Professor, Department of Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Gholam Reza Dashti PhD, Email: dashti@med.mui.ac.ir