



عنوان دوره آموزشی

# اصول رژیم درمانی بالینی در بیماریهای استخوانی

بهار ۱۳۹۶

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## گروه هدف و اهداف آموزشی

کارشناس تغذیه و رژیم غذایی، کارشناس بهداشت تغذیه، رییس اداره تغذیه، کارشناس مسئول تغذیه،

کارشناس تغذیه، کاردان تغذیه و رژیم درمانی

### اهداف

فیزیولوژی و اتیولوژی، ریسک فاکتورها با تأکید بر عوامل تغذیه ای

رژیم درمانی بیماریهای مربوط به استخوان

نوشتن رژیم غذایی

روش و نحوه اجرای آموزش

مدت دوره : ۱۵ ساعت

اجرای آموزش: کتابخوانی

نوع آزمون: کتابخوانی

روش آزمون: الکترونیکی

فصل اول- کلیات و معرفی اوستئوپوروز و رژیم درمانی آن	۶
۱-۱- فیزیولوژی و ساختار استخوان	۷
۱-۲- بافت استخوان	۷
۱-۳- ساختار استخوان	۸
۱-۴- انواع استخوان	۸
۱-۵- سلولهای بافت استخوان	۹
۱-۶- فیزیولوژی اوستئوپوروز	۱۲
۱-۷- اتیولوژی اوستئوپوروز	۱۴
۱-۸- عوامل خطر غیر قابل تغییر پوکی استخوان	۱۵
۱-۹- عوامل خطر قابل تغییر پوکی استخوان	۱۶
۱-۱۰- علائم و نشانه های بیماری	۲۲
۱-۱۱- دارو درمانی پوکی استخوان	۲۳
۱-۱۲- درمان تغذیه ای بیماری	۲۳
فصل دوم- کلیات و معرفی اوستئو مالاسی و رژیم درمانی آن	۲۹
۲-۱- معرفی اوستئو مالاسی و پاتوفیزیولوژی آن	۳۰
۲-۲- علل بروز اوستئو مالاسی	۳۰
۲-۳- علائم اوستئو مالاسی	۳۲
۲-۴- تشخیص اوستئو مالاسی	۳۳
۲-۵- عوارض اوستئو مالاسی	۳۳
۲-۶- درمان اوستئو مالاسی	۳۳

۲۵	۲-۷- راشیتیسسم یا ریکتوز
۲۵	۲-۷-۱- معرفی ریکتوز
۳۶	۲-۷-۲- علائم ریکتوز
۳۷	۲-۷-۳- رژیم درمانی ریکتوز
۳۸	فصل سوم - کلیات و معرفی نقرس و رژیم درمانی آن
۴۰	۳-۱- معرفی بیماری
۴۰	۳-۲- پاتوفیزیولوژی نقرس
۴۱	۳-۳- نشانه ها و علائم بیماری
۴۱	۳-۴- علل بیماری نقرس
۴۴	۳-۵- پیشگیری از نقرس
۴۴	۳-۶- درمان دارویی نقرس
۴۵	۳-۷- رژیم درمانی در نقرس
۴۹	فصل چهارم - تغذیه و نقش هر یک از درشت و ریز مغذیها در سلامت استخوان

## فصل اول

کلیات و معرفی اوستئوپوروز و رژیم درمانی آن

**(Osteoporosis)**

## ۱-۱- فیزیولوژی و ساختار استخوان

استخوان جسم جامدی است که تشکیل دهنده اسکلت جانوران و پاره‌ای از استخوان‌بندی است. استخوان به ریخت‌های گوناگون و اندازه‌های بسیار مختلف در بخش‌های اندام جای گرفته سازه درونی و بیرونی پیچیده‌ای دارد. بخش بیرونی استخوان سفت و سخت و پدیدآمده از مواد آلی مانند کلاژن و املاح معدنی چون فسفات کلسیم و کربنات کلسیم است. استخوان‌ها دارای وزن کمی هستند ولی محکم و پایدارند و عملکرد بسیاری دارند. تولید گلبول‌های سفید و قرمز، انبار کردن املاح و بالا بردن توان جابجایی را استخوان انجام می‌دهد.

## ۱-۲- بافت استخوان

استخوان‌های بدن از بافت سخت و محکمی به نام بافت استخوانی همبند تشکیل شده‌است. استخوان یک بافت زنده و در واقع یک اندام است. رشد می‌کند، تغذیه می‌کند، تغییر شکل می‌دهد و می‌میرد. استخوان از سلول‌هایی تشکیل شده که به آن‌ها سلول‌های استخوانی یا استئوسیت (Osteocyte) می‌گویند. این سلول‌ها در کنار یکدیگر قرار نداشته و از هم فاصله زیادی دارند. فاصله بین این سلول‌ها را ماده‌ای بنام مادهٔ بین سلولی پر کرده‌است. این ماده را ماتریکس (Matrix) هم می‌گویند. این ماده یک داربست و شبکهٔ سه بعدی از پروتئین و مواد قندی بخصوصی تشکیل شده که روی آن املاح کلسیم رسوب کرده است. این املاح کلسیم عمدتاً از جنس هیدروکسی آپاتیت (Hydroxyapatite) هستند.

طرز قرار گرفتن و ساختمان ماده بین استخوانی نظم خاصی داشته و بطوریکه املاح معدنی آن به شکل تیغه‌های مدور متحدالمرکزی در کنار هم قرار دارند. به این تیغه‌ها لاملا (Lamella) می‌گویند. در مرکز این دوایر متحدالمرکز تیغه‌ای شکل، کانال توخالی وجود دارد که حاوی عروق و اعصاب است. به این کانال یا مجرا کانال هاورس (Haversian canal) می‌گویند. یک مجرای هاورس و ۵-۶ تیغه استخوانی دایره‌ای که دور آنرا گرفته‌اند یک ساختمان ظریف را درست می‌کند که به آن سیستم هاورس (Haversian system) می‌گویند.

عروقی که در کانال هاورس سیر می‌کنند وظیفهٔ تغذیهٔ سلول‌های استخوانی یا استئوسیت‌ها را به عهده دارند. هر سلول استخوانی در یک محفظهٔ کوچک به نام لاکونا (Lacuna) قرار دارد. لاکوناها از طریق مجاری باریکی به کانال

هاورسی متصل هستند و از آن طریق اکسیژن و مواد غذایی را به استئوسیت‌ها می‌رسانند. فاصلهٔ لاکوناها تا کانال هاورس از یک دهم میلیمتر کمتر است.

### ۳-۱- ساختار استخوان

استخوان شامل ماده زمینه‌ای و سلول‌های بافت استخوانی است. ماده زمینه‌ای به دو صورت بی‌شکل و شکل‌دار وجود دارد. ماده زمینه‌ای بی‌شکل شامل مواد کانی نظیر فسفات و کربنات کلسیم و منیزیم، یون سترات، یون فلوراید، سدیم و پتاسیم است. مواد آلی شامل کندروایتین سولفات C و A و پروتئینی به نام استئوموکوئید و مواد آلی دیگری است که عبارتند از: استئونکتین، که بلورهای کانی را به کلاژن وصل می‌کنند. استئوکلسین که کلسیم را به خود می‌بندد. سیالوپروتئین و پروتئین شکل دهنده استخوان.

ماده شکل‌دار زمینه استخوان کلاژن I است. کلاژن به صورت یک هسته مرکزی است که مواد کانی بر روی آن رسوب کرده‌اند. کل این ترکیبات بلورهای هیدروکسی آپاتیت را تولید می‌کنند. هیدروکسی آپاتیت تیغه‌های استخوانی را به شکل دوایر متحدالمرکز می‌سازد. علاوه بر این‌ها ماده سومی بنام سیمان وجود دارد که اولاً رشته‌های کلاژن را به یکدیگر می‌چسباند، ثانیاً سیستم‌های هاورسی را به یکدیگر متصل می‌کند و شکل منظمی به آنها می‌دهد. سلول‌های بافت استخوانی بر چهار نوع‌اند که همزمان قابل رویت نیستند.

### ۴-۱- انواع استخوان

۱. **استخوان‌های دراز:** استخوان دراز، از یک تنه تقریباً استوانه‌ای با یک قسمت پهن در دو انتها تشکیل شده‌اند.

این گروه بیشتر استخوانهای اندامهای فوقانی و تحتانی را در بر می‌گیرد.

۲. **استخوان‌های کوتاه:** از نظر شکل تفاوت‌های زیادی باهم دارند ولی بطور کلی می‌توان آنها را به شکل مکعب در

نظر گرفت. این گروه استخوانهای قسمت پروکسیمال دست و پا را در بر می‌گیرند که به ترتیب استخوانهای

کارپال و تارسال نامیده می‌شوند.

۳. **استخوان‌های پهن:** استخوانهای پهن در مقایسه با قطرشان سطح پهن دارند و شامل استخوانهای سقف

جمجمه، جناغ سینه و دنده‌ها می‌باشند.



۴. **استخوان‌های نامنظم:** استخوانهای نامنظم در نظر شکل تفاوت‌های زیادی باهم دارند و در هیچ‌کدام از گروه‌های فوق قرار نمی‌گیرند و شامل استخوانهایی می‌شوند که ستون فقرات و بعضی از استخوانهای مجامه را تشکیل می‌دهند.

۵. **استخوان‌های سزاموئید (کنجی):** این استخوانهای در تاندونهای نزدیک مفاصل ظاهر می‌شوند مهمترین استخوان این گروه استخوان کشکک می‌باشد.

استخوان‌ها از هر دو نوع الاستیک (قابل انعطاف) و سخت هستند. الاستیسیته (انعطاف‌پذیری) آنها ناشی از ماده آلی (پروتئین) موجود در آنهاست، و این در حالی است که سختی آن وابسته به ماده غیرآلی (املاح معدنی مثل کلسیم و فسفر) موجود در آنهاست. با توجه به سن، درصد مواد آلی و غیرآلی موجود در استخوانها فرق می‌کند. با افزایش سن، درصد مواد غیرآلی افزایش می‌یابد، انعطاف‌پذیری استخوانها کاهش می‌یابد، و استعداد شکنندگی استخوان زیاد می‌شود. استخوان‌ها ی بدن از لحاظ آرایش قرار گرفتن تیغه‌های استخوانی و تراکم استخوانی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱- استخوان‌های کورتیکال **Cortical bone**: در این استخوان‌ها سیستم‌های هاورسی بصورت متراکم و فشرده‌ای در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. این استخوان‌ها بسیار سخت و محکم هستند و در تصویر رادیولوژی به رنگ سفیدتری دیده می‌شوند.

۲- استخوان‌های اسفنجی **Cancellous bone**: در این استخوان‌ها در بین تیغه‌های استخوانی فضاهای توخالی وجود دارد که حاوی مغز استخوان است. یکی از وظایف این مغز استخوان تولید سلول‌های خونی است. استخوان‌های اسفنجی به خاطر همین فضاهای خالی، تراکم کمتری داشته و مانند اسفنج متخلخل هستند. در این استخوان‌ها مقدار و جهت قرار گرفتن تیغه‌ها بسته به نیروهایی است که به استخوان وارد می‌شود. هرچه استخوان تحت تأثیر نیروهای بیشتری باشد تراکم این تیغه‌ها بیشتر و تیغه‌ها قوی‌ترند. جهت قرار گرفتن تیغه‌ها هم در جهت و امتداد نیروهایی است که به استخوان وارد می‌شوند.

## ۵-۱- سلولهای بافت استخوانی

### الف - استئوسیتها

این سلولها ستاره‌ای شکل‌اند و دو هسته بیضی و پر از کروماتین دارند. هر استئوسیت در پیرامون خود لاکونا دارد. برای جلوگیری از مرگ سلولی، استئوسیتها توسط زواید بسیار ظریف سیتوپلاسمی به یکدیگر مرتبط هستند. استئوسیتهایی که در نواحی عمیق یا پیر بافت استخوانی قرار دارند دارای شبکه آندوپلاسمی ناصاف و دستگاه گلژی کمتری هستند. تا زمانی که صدمه‌ای به استخوان وارد نشود، استئوسیتها تقسیم نمی‌شوند. با ایجاد ضایعه، تقسیمات سلولها آغاز می‌شود. تعدادی از آنها به صورت استئوبلاست، ماده زمینه‌ای بی‌شکل را می‌سازند و خود به استئوسیت تبدیل می‌شوند برخی دیگر به صورت سلولهای اجدادی استخوان باقی می‌مانند. عملکرد اوستئوبلاستها و استئوکلاست ها در جدول یک آمده است.

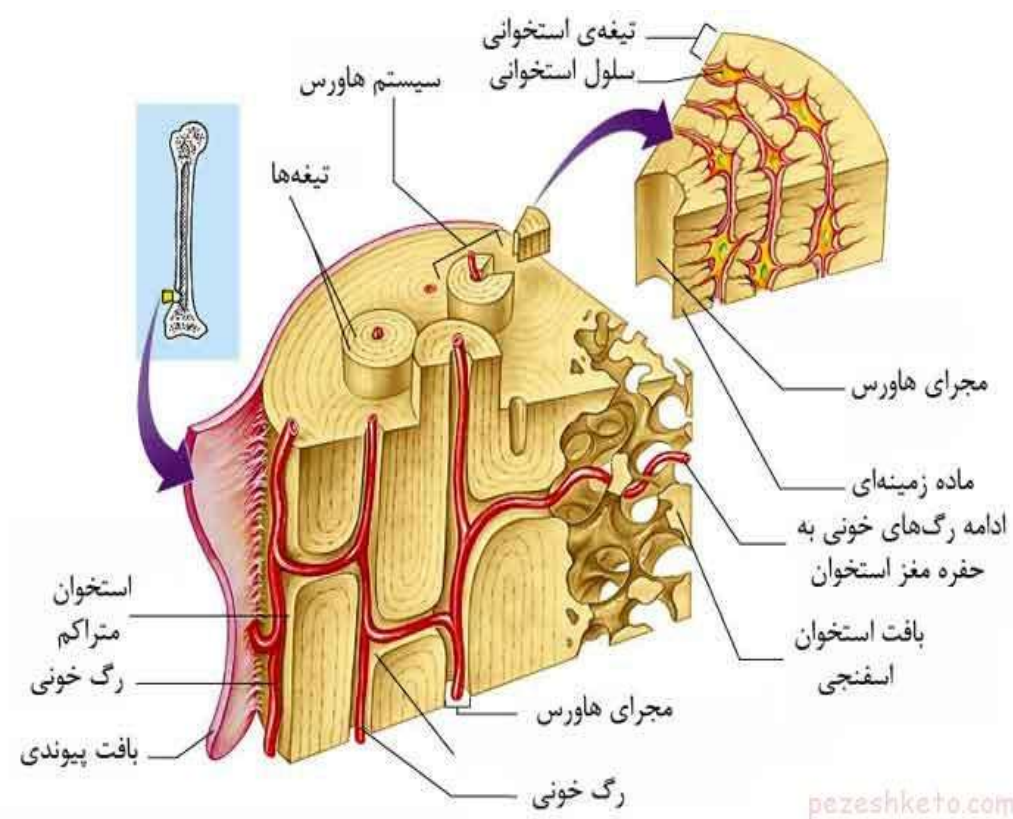
### ب- استئوبلاستها

سلولهایی هستند چند ضلعی با آنزیم فسفاتاز قلیایی فراوان و هسته‌ای که در خارج از مرکز سلول قرار دارد. این سلولها در محلی که فعالیت سازندگی زیاد است فراوان‌اند و دارای شبکه آندوپلاسمی ناصاف و دستگاه گلژی هستند. این دو نشان دهنده فعالیت‌های ترشحی‌اند. به همین دلیل حبابهای ترشحی بسیاری در این سلولها دیده می‌شود. هنگام فعالیت، تعدادی از استئوبلاستها به صورت سلولهای اجدادی استخوان ذخیره می‌شوند. اینها با وجود آنزیم فسفاتاز قلیایی، قادرند ماده زمینه‌ای بسازند و به همین دلیل سلولهای سازنده خوانده می‌شوند. هنگام فعالیت مکعبی شکل و بازوفیلی و هنگام استراحت، پهن و اسیدوفیلی هستند.

### ج- استئوکلاستها

استئوکلاستها از مونوسیت‌های خون تولید می‌شوند. استئوکلاستها مسئول تجزیه ماده زمینه‌ای استخوان در هنگام استخوان‌سازی هستند. (استئوکلاستها نقش قالب‌گیری استخوان را بر عهده دارند). نقش استئوکلاستها عکس استئوبلاستهاست به همین دلیل سلول‌های مخرب نامیده می‌شوند. این سلولها، ابتدا ماده زمینه‌ای بی‌شکل و سپس کلاژن را تجزیه می‌کنند. استئوکلاستها معمولاً سلول‌هایی غول‌آسا با سیتوپلاسم وسیع‌اند و تعداد ۶ تا ۵۰ هسته دارند.

استئوکلاست‌های جوان تک هسته‌ای بوده و در هنگام فعالیت بازوفیلی و هنگام استراحت اسیدوفیلی هستند. با وجود اسید فسفاتاز در استئوکلاست‌ها این سلول‌ها می‌توانند مادهٔ زمینه‌ای را تجزیه کنند. به علاوه هنگامی که میزان کلسیم خون به علت عمل هورمون تیروکسین و پاراتورمون کاهش می‌یابد، استئوکلاست کلسیم را از استخوان می‌گیرد و به جریان خون می‌فرستد. استئوکلاست‌ها نزدیک سطح استخوان از حفره‌ای از ماده استخوانی در حال تخریب قرار دارند.



شکل ۱- ساختار آناتومیک استخوان

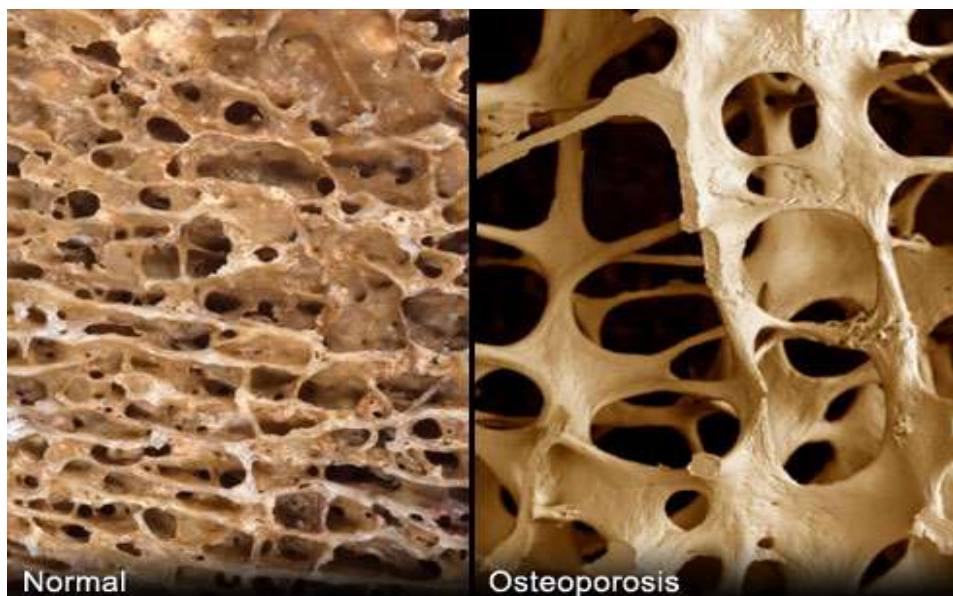
### جدول ۱- عملکرد اوستئوبلاست ها و اوستئوکلاست ها

اوستئوکلاست: انحلال استخوانی ( Bone Resorption)	اوستئوبلاست: (تشکیل استخوانی)
<p>۱- تحلیل بافت استخوانی از طریق ترشح آنزیم و اسید</p> <p>۲- برقراری ارتباط: ترشح آنزیمهایی که بر روی اوستئوکلاستها تأثیر می گذارند.</p>	<p>۱- سنتز پروتئینهای ماتریکسی (شامل ۹۰٪ کلاژن نوع ۱ و ۱۰٪ اوستئوکالسنین و ...)</p> <p>۲- معدنی سازی استخوانها</p> <p>۳- برقرای ارتباط: ترشح سایتوکینهایی که بر عملکرد اوستئوبلاستها تأثیر می گذارند.</p>

### ۶-۱- فیزیولوژی پوکی استخوان

در بیماری پوکی استخوان (Osteoporosis)، استحکام استخوان کم شده و در نتیجه خطر شکستگی استخوان افزایش می یابد. استحکام استخوان به دو عامل اصلی بستگی دارد: مقدار توده استخوان (تراکم استخوان) و کیفیت استخوان. مهم ترین علت شکستگی های استخوانی در سنین بعد از یائسگی در زنان و افراد مسن، پوکی استخوان است. شکستگی های استخوان ناشی از پوکی استخوان، اغلب در استخوان ران، مهره های ستون فقرات و مچ دست اتفاق می افتد ، ولی هراستخوانی ممکن است در اثر پوکی استخوان بشکند. بعضی از شکستگی های استخوان بویژه استخوان ران، می توانند باعث معلولیت دائمی شوند.

ه پوکی استخوان "بیماری خاموش" نیز اطلاق می شود ، زیرا معمولاً بدون علامت به پیشرفت خود ادامه می دهد تا موقعی که یک استخوان دراز، مثل استخوان ران بشکند ، یا اینکه یک یا چند مهره ستون فقرات بر اثر شکستگی دچار فشردگی شوند. شکستگی مهره ها در ستون فقرات می تواند با یک درد شدید پشت همراه باشد و یا اینکه علامت زیادی نداشته و به تدریج قد بیمار کوتاه شود و یا تغییر شکل بصورت قوز در پشت ظاهر شود.



شکل ۲- نمای رادیوگرافیک یک استخوان مبتلا به پوکی (سمت راست) و یک استخوان سالم (سمت چپ) را نشان می دهد. استخوانهای انسان در سن ۳۰ سالگی در اوج دانسیته استخوانی مینرالی (**Bone Mineral Density**) قرار دارد. پس از آن شروع به تخلیه می کند. در لغت اوستئوپوروز به معنی استخوان متخلخل است.

بر اثر پوکی استخوان ، استخوان ها چنان شکننده می شوند که بطور خودبخود و یا با یک ضربه مختصر مثل افتادن بزمین و یا حرکات معمولی نظیر خم شدن و بلندکردن اشیا و یا حتی سرفه کردن می شکنند. شکل ۱ نمای رادیوگرافیک یک استخوان مبتلا به پوکی استخوان را در مقایسه با استخوان سالم نشان می دهد.

به طور کلی، سه مکانیسم اصلی در پاتوژنز استئوپروز شناخته شده است:

- ۱- عدم دستیابی به استحکام بهینه استخوان در دوران رشد و تکامل.
- ۲- جذب بیش از حد استخوان که منجر به از دست رفتن توده استخوان و اضمحلال ساختار آن می شود.
- ۳- عدم جایگزینی استخوان از دست رفته به دلیل نقایص موجود در شکل گیری استخوان.

کمبود استروژن در ایجاد استئوپروز نقشی اساسی دارد. به همین دلیل توجه به پوکی استخوان در زنان بعد از یائسگی مسئله مهمی است. البته کمبود کلسیم، ویتامین -D و هیپروپاراتیروئیدیسم ثانویه نیز در این روند دخالت می کنند. پلی مرفیسم گروه بزرگی از ژنها نیز با تنوع تراکم استخوان و شکنندگی آن مرتبط است. مکانیسمهای متعددی در تنظیم شکل گیری مجدد استخوان نقش دارند: فعالیت سلولهای استئوبلاست و استئوکلاست، عملکرد سایر سلولهای مغز استخوان، برهم کنش هورمونها، سایتوکاینهای موضعی، عوامل رشد و فاکتورهای نسخه برداری.

استئوپروز در نتیجه تغییرات وابسته به سنی که در فاکتورهای داخلی و خارجی مؤثر در شکل گیری استخوان رخ می دهد و منجر به کاهش توده استخوانی می شود، بوجود می آید. درک پروسه شکل گیری استخوان اساس درک پاتوفیزیولوژی استئوپروز می باشد.

در طی رشد، استخوانها از طریق افزایش رشد طولی و همچنین افزوده شدن بافت استخوانی به آنها رشد می کنند. این پروسه مدلینگ نامیده می شود. افزایش تولید هورمونهای جنسی برای بلوغ اسکلت استخوانی لازم است، همچنین این هورمونها باعث می شود که تراکم و توده استخوانی در اوایل بزرگسالی به حداکثر برسند.

اگر چه در طی مرحله بلوغ سایز اسکلت استخوانی به علت تفاوت هورمونی بین دو جنس متفاوت می شود ولی تراکم استخوانی بین آنها مشابه می باشد.

فاکتورهای ژنتیکی اولین تعیین کنندهها برای حداکثر تراکم و توده استخوانی اند، همچنین تغذیه و شیوه زندگی نقشهای مهمی را در رشد استخوان بازی می کنند. مطالعه روی دوقلوها نشان داده که ارث ۸۰-۵۰٪ در تراکم و سایز استخوانها تعیین کننده است. همچنین حداکثر توده استخوانی اغلب در افراد با سابقه خانوادگی استئوپروز کمتر است و مطالعه روی ژن های مستعد کننده به استئوپروز (گیرنده Vitamin D ، تیپ I کلاژن، گیرنده استروژن، IL-6 و هورمون مشابه به انسولین) و توده استخوانی و ترن اور استخوانی و شیوع شکستگی نیز در آنها متفاوت بوده است.

## ۷-۱- اتیولوژی پوکی استخوان

هر چند اتیولوژی دقیق استئوپوروز ناشناخته است اما برخی عوامل مستعد کننده آن که با ایجاد پوکی استخوان در ارتباط هستند و احتمال بروز این بیماری را افزایش می دهند. در بسیاری از افراد مبتلا به پوکی استخوان عوامل خطر متعددی وجود دارد ولی در بقیه ی عوامل خطر شناخته شده ای یافت نمی شود.

۱- این بیماری در دوران یائسگی زنان بسیار شایع است زیرا در این دوران استروژن بسیار در بدن زنان کم می شود.

۲- کمبود مواد معدنی مانند کلسیم، پروتئین و ویتامین دی

۳- استعمال دخانیات مانند سیگار

۴- در شرایط کمبود مواد معدنی در رژیم غذایی، بدن این کمبود را از بافت های استخوانی می گیرد و این کار در طول زمان باعث فقر استخوان ها از لحاظ مواد معدنی و در نتیجه پوکی استخوان می گردد.

۵- همچنین با بالا رفتن سن تخریب بافت استخوانی بیش از ساخت آن می شود و با گذشت زمان و در دوران کهنسالی این عارضه بروز می کند.

۶- برخی از بیماری ها مثل پرکاری تیروئید، کم کاری غدد جنسی، آرتریت روماتوئید، بیماری کوشینگ و دیابت خطر پوکی استخوان را افزایش می دهند.

۷- مصرف برخی داروها مثل کورتیکواستروئیدها و لووتیروکسین، فورزماید، هپارین، فنیتوئین نیز در طول زمان باعث پوکی استخوان می گردند.

۸- عوامل دیگری نیز مثل کم تحرکی یا کمبود وزن بیش از ۱۰% نسبت به وزن دوران جوانی یا BMI کمتر از ۱۹، عوامل وراثتی و اعتیاد به الکل باعث پوکی استخوان هستند.

۹- قبلاً باور بر این بود که مصرف بیش از اندازه کافئین از فاکتورهای خطر است اما تحقیقات تازه نشان می دهد ارتباط زیادی بین استئوپروزی و مصرف کافئین وجود ندارد. البته مطالعات بیشتری در این خصوص نیاز است.

## ۸-۱ عوامل خطر غیر قابل تغییر پوکی استخوان

۱- جنسیت: احتمال ایجاد پوکی استخوان در جنس مونث بیشتر است. زنان بافت استخوانی کمتری دارند و به دلیل تغییرات ناشی از یائسگی، سریع تر بافت استخوانی خود را از دست می دهند. کمبود استروژن در دوران یائسگی با کاهش سریع تراکم استخوان زنان ارتباط دارد ولی تأثیر کاهش تستوسترون در مردان مسن بر تراکم استخوان کمتر است. خطر پوکی استخوان در مردها از ۷۵ سالگی به حداکثر می رسد .

۲- سن: با افزایش سن احتمال پوکی استخوان بیشتر و استخوان ها نازک تر و ضعیف تر می شوند.

۳- جثه: در زنان دارای جثه ی کوچک و لاغر احتمال بروز پوکی استخوان بیشتر است . اضافه وزن تا حدودی موجب محافظت فرد در برابر پوکی استخوان می شود.

۴- استروژن: هر چه میزان مواجهه با استروژن در جنس مونث در طول زندگی بیشتر باشد احتمال بروز پوکی استخوان کمتر است. مثلاً چنان چه یائسگی به طور دیررس روی دهد یا قاعدگی زودتر از معمول آغاز شود خطر ایجاد پوکی استخوان کمتر خواهد بود.

۵- نژاد: در زنان سفید پوست نژاد قفقازی و آسیایی (به ویژه جنوب شرقی آسیا) بیشترین احتمال بروز پوکی استخوان وجود دارد. در زنان آمریکایی آفریقایی تبار و مردان و زنان سیاه پوست و اسپانیایی این احتمال پایین تر ولی قابل توجه است.

۶- سابقه فامیلی: احتمال شکستگی استخوان تا حدودی با ارث بستگی دارد. در افرادی که والدین آنها سابقه ی شکستگی استخوان وجود دارد توده ی استخوانی کمتر است و این افراد در خطر شکستگی قرار دارند. حداقل ۳۰ ژن مرتبط با ایجاد پوکی استخوان وجود دارد. در افرادی که قبلاً دچار شکستگی شده اند در مقایسه با افراد هم سن و هم نژاد ، احتمال بروز شکستگی بعدی حداقل دو برابر بیشتر است.

## ۹-۱- عوامل خطر قابل تغییر پوکی استخوان

برخی عوامل خطر (Risk Factor) های غیر قابل تغییر پوکی استخوان شامل موارد زیر می باشند:

۱- هورمون های جنسی: فقدان غیر طبیعی دوران قاعدگی (آمنوره؛ amenorrhea)، پایین بودن مقدار

استروژن (یائسگی) و پایین بودن تستوسترون در مردان می تواند منجر به پوکی استخوان شوند.



۲- بی‌اشتهایی عصبی (anorexia nervosa): این اختلال با ترس غیر منطقی از اضافه شدن وزن مشخص می‌شود و غذا نخوردن، خطر بروز پوکی استخوان را افزایش می‌دهد. این خطر در مهره‌ها ی‌کمر و استخوان ران بیشتر است.

۳- مصرف پایین کلسیم و ویتامین D: کمبود میزان کلسیم و ویتامین D مصرفی در طول عمر، فرد را مستعد از دست دادن بافت استخوانی می‌کند.

۴- سرطان پستان: خطر بروز پوکی استخوان در زنان یائسه مبتلا به سرطان به ویژه در صورت انجام شیمی درمانی با آناستروزل یا لتروزول (که استروژن را مهار می‌کنند) افزایش می‌یابد.

۵- مصرف برخی دارو ها: مصرف دراز مدت گلوکوکورتیکوئیدها (کورتون‌ها) و بعضی داروهای ضد تشنج مانند بابتورات و فنی‌توئین که متابولیسم ویتامین D را تسریع می‌کنند با افزایش خطر بروز پوکی استخوان همراه است. مصرف زیاد هورمون تیروئید یا بیماری پرکاری تیروئید، هر دو می‌تواند موجب کاهش بافت استخوانی شوند. مصرف داروهای مهارکننده باز جذب سروتونین (SSRI ها)<sup>۱</sup> شامل سیتالوپرام، فلوکزتین، پاروکستین، سرتالین و... برای درمان افسردگی تراکم استخوان را در مرد و زن کاهش می‌دهد.

مصرف دراز مدت داروهای ضد انعقاد مانند هپارین نیز با کاهش تراکم استخوان همراه است. داروهای بازدارنده ی پمپ پروتون که تولید اسید معده را مهار می‌کنند (مانند اومپرازول) با جذب کلسیم تداخل می‌نمایند. همچنین مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیم منجر به اتصال مزمن آلومینیم به فسفات می‌شوند. مصرف تiazولیدیندیون‌ها که برای کنترل دیابت به کار می‌روند (مانند روزیگیتازون و احتمالاً پیوگلیتازون) با افزایش احتمال پوکی و شکستگی استخوان همراه است. درمان دراز مدت با لیتیوم می‌تواند منجر به پوکی استخوان شود. مصرف بعضی از دیورتیک‌ها نیز می‌تواند موجب پوکی استخوان شود.

۶- **بیماریها:** بسیاری از بیماری ها و اختلالات، با ایجاد پوکی استخوان در ارتباط هستند. در بعضی از بیماری ها، مکانیسم زمینه ای موثر بر متابولیسم، مستقیم و در برخی دیگر، متعدد ناشناخته است. به طور معمول عدم تحرک موجب کاهش بافت استخوان می شود.

مثلاً پوکی استخوان موضعی ممکن است پس از بی حرکتی طولانی ناشی از قرار گرفتن اندام شکسته در قالب گچی روی دهد. این وضعیت در بیماران فعال دارای سوخت و ساز و استخوانی زیاد (مانند ورزشکاران) شایع تر است. سایر نمونه ها عبارتند از کاهش بافت استخوانی در طول پرواز به فضا و یا در افرادی که بنا به علل مختلف به مدت طولانی بستری هستند یا از ویلچر استفاده می کنند. وضعیت های همراه با کاهش فعالیت گنادی (غدد جنسی)، خارج کردن هر دو تخمدان به وسیله عمل جراحی یا نارسایی زودرس تخمدان که موجب کاهش تولید می شوند با پوکی استخوان همراهند.

در مرد ها، کمبود تستوسترون (مثلاً در سنین بالا یا به دنبال خارج کردن بیضه ها) باعث پوکی استخوان می شود. اختلالات غدد درون ریز مانند سندرم کوشینگ، پرکاری پاراتیروئید، پرکاری تیروئید، کم کاری تیروئید، دیابت شیرین نوع ۱ و ۲، آکرومگالی (درشتی اندام های انتهایی ناشی از افزایش ترشح هورمون رشد هیپوفیزی بعد از بلوغ) و کم کاری غده فوق کلیه می توانند منجر به پوکی استخوان شوند. در دوران حاملگی و شیردهی کاهش بافت استخوانی به طور برگشت پذیر دیده می شود. سوء تغذیه، تغذیه از راه وریدی و سوء جذب می توانند پوکی استخوان ایجاد کنند.

اختلالات تغذیه ای و گوارشی مختلف مانند بیماری سلیاک، کرون، عدم تحمل لاکتوز، عمل جراحی برداشت معده با پس روده یا برداشتن آن و بیماری شدید کبدی (به ویژه سیروز صفراوی اولیه) با پوکی استخوان همراه هستند. بیماران مبتلا به پرخوری شدید (جوع) نیز می توانند دچار پوکی استخوان شوند. در بعضی از افراد که به میزان کافی کلسیم مصرف می کنند، ممکن است به دلیل عدم جذب کلسیم و یا ویتامین D، پوکی استخوان ایجاد شود.

کمبود سایر ریز مغذی ها مانند ویتامین K، C و ویتامین B12 نیز منجر به پوکی استخوان می شود. در افراد مبتلا به اختلالات روماتولوژیک مانند آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان، لوپوس و آرتریت چند مفصلی جوانان (با علت نا شناخته، پوکی استخوان به عنوان جزئی از بیماری یا به دلیل وجود سایر عوامل خطر (به ویژه درمان با کورتون) دیده

می شود. نارسایی کلیه می تواند به تخریب استخوانی منجر شود (اوستئودیستروفی کلیوی). اختلالات خونی مرتبط با پوکی استخوان عبارتند از بیماری میلوم متعدد و سایر گاموپاتی های مونوکلونال ، لنفوم و لوسمی، ماستوسیتوز، هموفیلی، بیماری کم خونی سلول داسی و تالاسمی. بسیاری از اختلالات ارثی با پوکی استخوان همراه هستند. در افراد مبتلا به اسکولیوز (انحراف جانبی قابل ملاحظه ی ستون مهره ای با علت ناشناخته) نیز احتمال بروز پوکی استخوان بیشتر است. پوکی استخوان در افراد مبتلا به انسداد مزمن ریوی و بیماری پارکینسون نیز شایع است. در افراد ی که دچار افسردگی جدی هستند سرعت از دست رفتن بافت استخوانی بیشتر است.

۷- **نوشیدن الکل:** نوشیدن مقادیر زیاد الکل به طور مزمن به ویژه در سنین جوانی به طور چشمگیر احتمال پوکی استخوان را افزایش می دهد.

۸- **استعمال دخانیات:** سیگار ، فعالیت اوستئوبلاست ها را مهار می کند و از عوامل خطر مستقل پوکی استخوان به شمار می آید . سیگار همچنین موجب افزایش تجزیه ی استروژن برونزاد، کاهش وزن بدن و یائسگی زودتر از موعود می شود که همه ی این موارد به کاهش تراکم مواد معدنی استخوان می انجامند.

۹- **مصرف بیش از حد نوشابه:** ارتباط میان پوکی استخوان و نوشابه های گاز دار کافئینه مشخص نیست ولی کافئین با جذب کلسیم تداخل می کند و اثر مدتر آن موجب افزایش از دست رفتن مواد معدنی استخوان می شود. علاوه بر این اسید فسفریک موجود در نوشابه های گازدار (سودا) می تواند از طریق تغییر دادن تعادل اسید خون موجب از دست رفتن بافت استخوانی شود. در صورت مصرف نوشیدنی کافئینه، لازم است مقدار کافی کلسیم و ویتامین D در رژیم غذایی از طریق سایر منابع غذایی یا مکمل تأمین شود.

۱۰- **ورزش بیش از حد:** ورزش هایی که در آن تحمل وزن استفاده می شود می تواند در سنین نوجوانی موجب افزایش توده ی استخوانی شوند. در بزرگسالان، فعالیت بدنی به حفظ توده ی استخوانی کمک می کند و می تواند آن را تا ۲ درصد افزایش دهد. عدم فعالیت فیزیکی نیز موجب از دست رفتن قابل ملاحظه ی توده استخوانی می شود ولی ورزش بیش از حد به آسیب دائمی استخوان ها می انجامد. بسیاری از دوندگان ماراتن در سنین بالا مبتلا به پوکی استخوان شدید شده اند. ورزش سنگین استخوان شود. ورزش سنگین اغلب با کاهش میزان استروژن و در نتیجه، ایجاد

پوکی استخوان شود. ورزش سنگین اغلب با کاهش شاخص توده ی بدنی همراه است. ورزش صحیح و مقدار مناسب در طول زندگی اهمیت بسیار دارد ولی با شروع ورزش در هر سنی می تواند به افزایش تراکم استخوان کمک کرد.

۱۱- **فلزات سنگین:** ارتباط قوی میان کادمیوم، سرب و بیماری های استخوانی به اثبات رسیده است. تماس با مقدار کم کادمیوم با زیاد از دست رفتن تراکم ماده ی معدنی استخوان در هر دو جنس در ارتباط است که این امر موجب درد و افزایش خطر شکستگی استخوان به ویژه در مسن و جنس مونث می شود. تماس با مقدار بیشتر کادمیوم منجر به بیماری اوستئومالاسی (نرمی استخوان) خواهد شد.

#### جدول ۲- برخی بیماریهای افزایشنده خطر پوکی استخوان

۱- اسهال مزمن یا سوء جذب روده ای

۲- بیماری انسدادی مزمن ریوی

۳- دیابت

۴- هموپلازی

۵- بیماری هایپرپاراتیروئید

۶- هایپر تیروئیدیسم

۷- گاسترکتومی جزئی

جدول ۳ برخی فاکتورهای خطر افزایش احتمال پوکی استخوان و جدول ۴ داروهای مرتبط با خطر این بیماری را نشان می دهد.

جدول ۳- فاکتورهای خطر افزایش احتمال پوکی استخوان	
<p>۹-تاریخچه خانوادگی پوکی استخوان یا شکستگیهای استخوانی</p> <p>۱۰-دریافت ناکافی ویتامین D</p> <p>۱۱-فقدان فعالیت فیزیکی</p> <p>۱۲-استفاده بیش از حد از برخی داروها</p> <p>۱۳-سارکوپنی</p> <p>۱۴- کم وزنی و کاهش BMI بدنی</p>	<p>۱- سن، بویژه سنین بالای ۶۰ سال</p> <p>۲- آمنوره در زنان به دلیل فعالیت فیزیکی بیش از حد</p> <p>۳- تخلیه آندروژنی به دلیل هایپوگنادیسم در مردان</p> <p>۴- سیگار کشیدن</p> <p>۵- تخلیه استروژنی در زنان بدیل منوپوز زودرس</p> <p>۶- نژاد : سفید پوستان و نژاد آسیایی</p> <p>۷- دریافت بیش از حد الکل و کافئین</p> <p>۸- جنسیت (زنان)</p>
جدول ۴- داروهای افزایش خطر پوکی استخوان	
<p>۷-فنوباربتال</p> <p>۸-مشتقات فنوتیازیدی</p> <p>۹- فنی توئین (دیلاتین)</p> <p>۱۰-مهرکنندگان پمپ پروتونی</p> <p>۱۱-هورمونهای تیروئیدی</p> <p>۱۲-تتراسایکلین</p>	<p>۱- آنتاسیدهای حاوی آلومنیوم</p> <p>۲- کورتیکواستروئیدها</p> <p>۳- سیکلوسپورین</p> <p>۴- هپارین</p> <p>۵- لازیکس و دیورتیکهای تیازیدی</p> <p>۶- متوتروکسات</p>

جدول ۵- حد مجاز فوقانی مصرف کلسیم	
سن (سال)	مقدار (mg)
تولد تا ۶ ماهگی	۱۰۰۰
۷-۱۲ ماهگی	۱۵۰۰
۱-۸ سالگی	۲۵۰۰
۹-۱۸ سالگی	۳۰۰۰
۱۹-۵۰ سالگی	۲۵۰۰
بیش از ۵۰ سالگی	۲۰۰۰

#### ۱-۱۰- علائم و نشانه های بالینی بیماری

توده استخوانی هر فرد معمولاً در ۳۰ تا ۳۵ سالگی به بیشترین میزان خود می‌رسد. پس از این سن، کاهش توده استخوان به صورت یک روند طبیعی پیری آغاز می‌شود. ۵۰ درصد افراد بیش از ۶۵ سال سفید پوست استئوپروز داشته و فقط در ۲۰ درصد از این افراد علایم بالینی وجود دارد. ۳۰ درصد افرادی که به سن ۷۵ سالگی رسیده‌اند، دچار شکستگی ناشی از استئوپروز می‌شوند.

۱- شکستگی های استخوانی؛ که شایعترین محل این شکستگیها عبارتند از: جسم مهره‌ها، لگن، گردن، استخوان ران، انتهای فوقانی بازو و انتهای تحتانی ساعد.

۲- علاوه بر شکستگیهای این بیماران از درد کمر، پشت و قوزدار شدن پشت شکایت دارند.

۳- ولی برخلاف استئومالاسی، مبتلایان از ضعف عمومی و ضعف عضلانی شکایتی ندارند.

۴- در بعضی از موارد استئوپروز و استئومالاسی توأمأ وجود دارد.

۵- دفورمیتی قفسه سینه به صورت کوتاهی قامت،

۶- مشکل دولا شدن (خم شدن به سمت جلو) ،

۷- کیفوز مشخص ستون مهره‌ای سینه‌ای که ممکن است در پشت ایجاد شود.

۸- بدشکلی ستون مهره‌ای و فضای دنده‌ای ممکن است باعث نارسایی تنفسی شود.

۹- به علت ناتوانی در بهبودی از آسیب‌های وارده ممکن است فرد دچار پوکی استخوان شود، بدون آنکه از

بیماری خود اطلاع داشته باشد به همین دلیل است که پوکی استخوان بیماری بی‌سر و صدا نامیده می‌شود.

در مراحل اولیه بروز پوکی استخوان، علائم به ندرت ظاهر می‌شود، که این امر تشخیص بیماری را دشوار می‌کند. پوکی استخوان در مراحل بعدی موجب بروز مشکلات ذیل می‌شود.

۱۰- شکستگی مفاصل ران ، کمر و ستون مهره‌ها که غالباً این اولین علامت است.

۱۱- کمردرد شدیدی در یک نقطه خاص که نشانه یک شکستگی می‌باشد.

۱۲- قوز کردن پشت که موجب انحنای پشت یا قوز در آوردن می‌شود.

۱۳- کوتاه شدن قد در اثر پوکی استخوان در طی سالهای متمادی ایجاد می‌شود.

#### ۱۱-۱- دارو درمانی پوکی استخوان

• بیس فسفونات‌ها

• آگونیست - آنتاگونیست‌های استروژن

• هورمون درمانی جایگزین (HRT)

در پژوهشی به نام «پیشگامان سلامت زنان» که یک کارآزمایی بزرگ، تصادفی شده، کنترل‌شده با دارونما و چند مرکزی برای ارزیابی هورمون درمانی جایگزین بوده‌است، محققان گزارش کرده‌اند که شکستگی‌های گردن ران و مهره‌ها پس از ۵٫۲ سال، ۳۶٪ کاهش یافته‌اند. علاوه بر افزایش توده استخوانی، بهبود وضعیت لیپیدها، کاهش سرطان کولون و کاهش علائم یائسگی فواید دیگر این روش درمانی هستند.

با این حال به دلیل خطرات احتمالی HRT من جمله وقایع قلبی-عروقی، سرطان پستان، ترومبوز وریدی عمقی، آمبولی ریوی و مشکلات کیسه صفرا توصیه می‌شود این روش فقط باید برای تخفیف علائم یائسگی به کار رود و برای پیشگیری یا درمان استئوپروز از درمان‌های دیگری استفاده شود.

- کلسی‌تونین
- هورمون پاراتیروئید
- جراحی ترمیمی مهره‌ها (کیفوپلاستی)

بتازگی محققان دریافته‌اند که هورمون رشد قادر است اثرات ناشی از پوکی استخوان را در زنان پس از یائسگی کاهش دهد. این تحقیقات که به مدت ۱۰ سال به طول انجامید نشان می‌دهد که استفاده از هورمون رشد در اوایل یائسگی می‌تواند علائم پوکی استخوان را کاهش دهد و از شکستگی استخوان جلوگیری کند. برخی داروهای مجاز FDA برای پیشگیری یا درمان پوکی استخوان را می‌توانید در جدول ۶ ملاحظه فرمائید.

#### ۱۱-۱- درمان تغذیه ای بیماری

به طور کلی توصیه‌های عمومی برای مقابله با پوکی استخوان و پیشگیری از آن شامل موارد زیر می‌باشند:

- ۱- دریافت کافی شیر و لبنیات به عنوان اصلی‌ترین منابع غذایی کلسیم: کلسیم، سنگ زیر بنای استخوان‌های قوی می‌باشد. نیاز روزانه کلسیم افراد زیر ۵۰ سال، ۱۰۰۰ میلی‌گرم، و نیاز افراد بالای ۵۰ سال، ۱۲۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. بدون شک ستاره منابع کلسیم، شیر است. یک فنجان شیر، چه بدون چربی، کم چرب یا پر چرب، حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم کلسیم می‌باشد. از طرفی، یک فنجان ماست به همان اندازه یک فنجان شیر، حاوی کلسیم می‌باشد.





شکل ۳- شیر و خانواده لبنیات، مهم ترین منابع تأمین کننده کلسیم

به طور کلی در بیماران مبتلا به پوکی استخوان دریافت روزانه ۱۰۰۰ میلیگرم کلسیم و ۸۰۰-۱۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D توصیه می شود. البته مصرف یک یا دو نوع از داروهای مجاز FDA برای درمان استئوپروز به همراه این مکمل ها ضروری بنظر می رسد (جدول ۶). ضمن اینکه با توجه به اهمیت مواد مغذی مختلف در شکل گیری استخوان، لازم است افراد یک رژیم سالم و متعادل تغذیه ای غنی از انواع ریز مغذیها را داشته باشند.

در افرادی که مبتلا به عدم تحمل لاکتوز هستند، عملاً بهترین منبع تأمین کلسیم اضافی همان فرآورده های لبنی غیر شیر می باشند. اما در هر حال لبنیات تنها منبع کلسیم نیستند، دریافت کافی منابع دیگر کلسیم همچون ماهی سردین، خانواده کلم و شلغم نیز که سرشار از کلسیم هستند می تواند در تأمین کلسیم مورد نیاز بدن کمک کننده باشد. حتی مکمل های کلسیمی راهی مناسب برای افزایش میزان کلسیم بدن می باشند.

تحقیقات نشان می دهد که دریافت بیشتر از ۱۵۰۰ میلی گرم کلسیم منافع چندانی نخواهد داشت. لذا، برای جذب بیشتر مکمل های کلسیم، بهتر است بیشتر از ۵۰۰ میلیگرم در یک زمان استفاده نشود. بیشتر مکمل های کلسیم باید همراه غذا استفاده شوند. با این وجود، سیترات کلسیم و ملات کلسیم در هر زمانی قابل مصرف هستند. جدول ۱ مقادیر مرجع دریافت کلسیم رژیمی را در گروه های مختلف سنی نشان می دهد.

#### جدول ۶- مقادیر مرجع دریافت غذایی روزانه کلسیم

بدو تولد تا ۶ ماه ۲۰۰ میلی گرم کلسیم، ۷ ماه تا یک سال ۲۶۰ میلی گرم کلسیم،
۱ تا ۳ سال ۷۰۰ میلی گرم کلسیم، ۴ تا ۸ سال ۱۰۰۰ میلی گرم کلسیم، ۹ تا ۱۸
سال ۱۳۰۰ میلی گرم کلسیم، ۱۹ تا ۵۰ سال ۱۰۰۰ میلی گرم کلسیم، ۵۱ تا ۷۰ سال در
مردان و زنان به ترتیب ۱۰۰۰ و ۱۲۰۰ میلیگرم، زنان باردار و شیرده، ۱۴ تا ۱۸ سال
۱۳۰۰ میلی گرم کلسیم، ۱۹ تا ۵۰ سال ۱۰۰۰ میلی گرم کلسیم

۲- دریافت کافی منابع غنی سایر مواد مغذی و معدنی ضروری برای استخوانسازی هستند: همچون دانه ها و

مغزها که به چند روش می توانند سلامت استخوان را تحکیم ببخشند. بادام، پسته و تخمه آفتابگردان دارای میزان بالای کلسیم هستند. گردو و دانه های بزرگ حاوی اسیدهای چرب امگا ۳ می باشند. بادام زمینی و بادام درختی دارای پتاسیم هستند که از دست دادن کلسیم از طریق ادرار را جلوگیری می کند. مغزها همچنین دارای پروتئین و دیگر مواد مغذی می باشند که در ساخت استخوان های قوی نقش مهمی را بازی می کنند.

۳- دریافت کافی منابع غذایی ویتامین D و مواجهه با نور خورشید: ماهی آزاد و دیگر انواع ماهی های چرب، مواد

مغذی بهبود دهنده استخوان ها را در خود جای داده اند. آنها نه تنها دارای کلسیم بلکه ویتامین D هستند که می تواند در جذب کلسیم موثر باشد.

همچنین دارای اسیدهای چرب امگا ۳ می‌باشند. مکمل‌های روغن ماهی پوکی استخوان را کاهش می‌دهند، یا از پوکی استخوان در زنان سالمند جلوگیری می‌کنند. زمانی که نور خورشید به بدن می‌تابد، بدن ویتامین D تولید می‌کند. بدون ویتامین D، بدن به طور صحیحی نمی‌تواند کلسیم را جذب کند. اگر چه شیر حاوی ویتامین D است، اما یک فنجان از آن، برای حداکثر جذب کلسیم کافی نمی‌باشد. توصیه بر این است که در صورت زندگی در مناطق با تابش کم نور خورشید، باید از مکمل‌های ویتامین D استفاده کرد.

۴- **کاهش مصرف روزانه نمک:** نمک باعث کاهش کلسیم بدن می‌شود. در مصرف مقادیر بالای نمک، کلسیم بیشتری از طریق ادرار دفع می‌شود. اگر مقدار کمتری نمک را در رژیم غذایی خود بگنجانید، بدن کلسیم بیشتری خواهد داشت و به این ترتیب استخوان‌ها قوی‌تر می‌شوند.

۵- **انجام فعالیت فیزیکی تحمل وزن:** برای بهبود استخوان‌ها، باید به طور مرتب فعالیت بدنی تحمل وزن<sup>۲</sup> را انجام داد. این فعالیت بدنی شامل هر نوع فعالیتی می‌شود که با استفاده از وزن بدن یا وزن‌های بیرونی باعث کشیدگی ماهیچه‌ها و استخوانها می‌شود. در نتیجه، بدن مواد استخوانی بیشتری را ذخیره می‌سازد، و استخوانها متراکم تر می‌شوند. پیاده‌روی سریع، حرکات موزون، تنیس و یوگا از بهترین ورزش‌ها برای استخوان‌ها هستند.

جدول ۷- داروهای مجاز از طرف FDA برای پیشگیری یا درمان اوستئوپروز

۱- بیس فسفوناتها

۲- کلسیتونین (فقط درمان)

۳- استروژن (پیشگیری و فقط در شرایطی که علائم یائسگی زودس در فرد آشکار می شود)

۴- آگونیسست و آنتاگونیست های استروژن (فقط درمان)

۵- کمپلکس استروژنی مخصوص بافت (فقط درمان)

۶- هورمون پاراتیروئید PTH (فقط درمان)

۷- مهارکننده عامل فعال کننده گیرنده فاکتور هسته ای کاپا بی (فقط درمان)

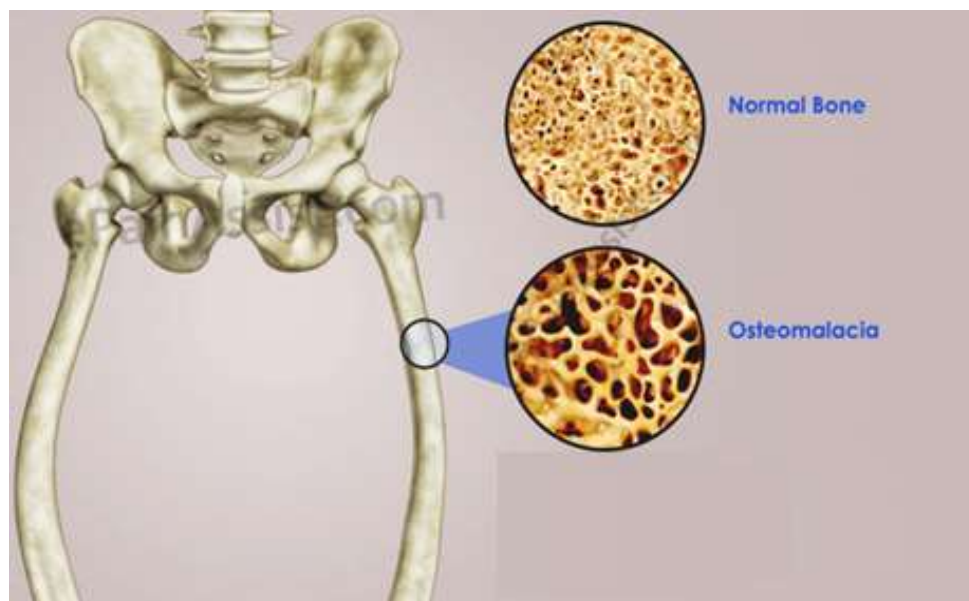
## فصل دوم

کلیات و معرفی اوستئومالاسی و رژیم درمانی آن

**(Osteomalacia)**

## ۲-۱- معرفی استئومالاسی و پاتوفیزیولوژی آن

در این بیماری به علت عدم کلسیفیه شدن صحیح بافت استخوان، شکل و استحکام استخوان طبیعی نیست. استئومالاسی، مشابه بیماری راشیتیس (ریکتز) کودکان بوده و نام دیگر آن ریکتز بالغین است، البته در سنین بالا، صفحه رشد استخوان ها بسته می شود، لذا برخلاف راشیتیس بر روی صفحه رشد و رشد طولی استخوان های دراز اثری ندارد. این بیماری در خانمها نسبت به آقایان و در زمستان و اوایل بهار شایع تر است.



شکل ۴- نرمی استخوان (اوستئومالاسی)

## ۲-۲- علل بروز استئومالاسی

هنگامی که سطح ویتامین D بدن کم می شود ( به هر علت که باشد)، این کمبود منجر به کاهش جذب کلسیم از روده و کاهش بازجذب کلسیم از استخوان می شود و در نتیجه خون فرد دچار کمبود کلسیم می شود (هیپوکلسیمی). کمبود کلسیم سبب می شود که غده ی پاراتیروئید تحریک و فعال شده و در نتیجه منجر به افزایش مقادیر هورمون پاراتیروئید PTH می شود. افزایش این هورمون منجر به افزایش کلسیم و کاهش فسفر خون می شود (زیرا دفع فسفر توسط کلیه بیشتر می شود). اختلال حاصله مانع رسوب کلسیم، و فسفر در ماتریکس شده که این امر به نرمی استخوان

منجر می شود. در بعضی حالات این پدیده فقط در اثر کمبود فسفر یا در اثر مصرف آنتی اسید غیر قابل جذب یا نارسایی کلیه که دفع فسفر را در ادرار زیاد می کند، ایجاد می شود.

به طور کلی علل ایجاد کننده نرمی استخوان را می توان در موارد زیر خلاصه نمود:

- ۱- عدم مصرف شیر و فرآورده های آن ممکن است باعث بروز این بیماری شوند.
- ۲- بیماری استئومالاسی به علت کمبود کلسیم و ویتامین D در بالغین اتفاق می افتد. کمبود کلسیم و ویتامین D در رژیم غذایی گیاهخواران و رژیم های کم چرب به خصوص در افراد مسن دیده می شود.
- ۳- مقاومت نسبت به عمل ویتامین D ممکن است باعث ایجاد نرمی استخوان شود.
- ۴- فقدان جذب روده ای و گوارشی کلسیم باعث ایجاد این بیماری خواهد شد.
- ۵- بیماری های کلیوی به خصوص نارسایی کلیوی می توانند این بیماری را به همراه داشته باشند.
- ۶- مصرف بعضی داروها از جمله داروهای ضد صرع (فنی توئین، فنوباریتال، دی فنیل هیدانتوئین) ممکن است باعث ایجاد نرمی استخوان شود.
- ۷- بیماری های لوزالمعده و برخی اعمال جراحی باعث اختلال در جذب کلسیم شده و نهایتاً منجر به نرمی استخوان در بالغین می شوند.
- ۸- فقدان جذب روده ای و گوارشی کلسیم
- ۹- بیماری های کلیوی بخصوص نارسایی کلیوی
- ۱۰- مصرف بعضی داروها از جمله داروهای ضد صرع
- ۱۱- بعضی عمل های جراحی ممکن است باعث اختلال در جذب کلسیم و نهایتاً منجر به نرمی استخوان شوند.
- ۱۲- ضایعات کبدی
- ۱۳- بیماری سلپاک
- ۱۴- اسهال مزمن در کودکان
- ۱۵- بیماری فیروز سیستیک

۱۶- نارس بودن نوزادان

۱۷- التهاب روده ای

۳-۲- علائم استئومالاسی

سیر بیماری نرمی استخوان سریع نیست، بلکه تدریجاً باعث بروز علائم زیر می شود :

۱- تقریباً اولین علامت "نرمی استخوان" احساس سستی، بی حالی و ضعف عضلانی همراه با درد استخوان ها می باشد.

۲- شکستگی کاذب و پوک شدگی استخوان ها نیز از علائم دیگر بیماری هستند.

۳- علائم رادیو لوژیک نرمی استخوان به صورت تغییر شکل مهره های ستون فقرات، استخوان لگن، استخوان ران و کتف مشخص می شود که این علائم معمولاً در مراحل پیشرفته بیماری دیده می شوند.

۴- در این بیماران کلسیم سرم معمولاً پایین است، ولی گاهی ممکن است طبیعی باشد. فسفر خون پایین است و سطح آلکالین فسفاتاز و PTH بالا می باشد.

۵- معمولاً بیماران از دردهای استخوانی عضلانی و مفصلی شکایت دارند. این علائم تقریباً در افراد سالخورده نیز دیده می شوند.

۶- ستون فقرات خمیده شده و اصطلاحاً بیمار دچار "کیفوز" شده است. ستون فقرات به علت اسفنجی بودن مهره ها بیشتر از سایر ارگان ها گرفتار می شود.

۷- استخوان ها در جریان استئومالاسی به صورت کمانی شکل در می آیند. این تغییر شکل به خصوص در استخوان های دراز اتفاق می افتد.

۸- در بعضی از موارد استئوپروز و استئومالاسی توأمأ وجود دارند. تغییر شکل قفسه سینه به صورت کوتاهی قامت، مشکل دولا شدن (خم شدن به سمت جلو)، بدشکلی ستون مهره ای و فضای دنده ای ممکن است باعث نارسایی تنفسی شود.



#### ۴-۲- تشخیص نرمی استخوان

اغلب تشخیص «نرمی استخوان» در مراحل اولیه مشکل است چون علائم مبهم است؛ معمولاً بیماران از دردهای استخوانی عضلانی و مفصلی شکایت دارند، این علائم تقریباً در افراد سالخورده نیز دیده می شوند، راه های زیر برای تشخیص پزشکی نرمی استخوان به کار می روند:

۱- عکسبرداری از استخوان های مچ دست

۲- اندازه گیری کلسیم و فسفر خون

#### ۵-۲- عوارض نرمی استخوان

۱- عفونت ریوی

۲- کم خونی ناشی از کمبود آهن

۳- پرکاری جبرانی غدد پاراتیروئید

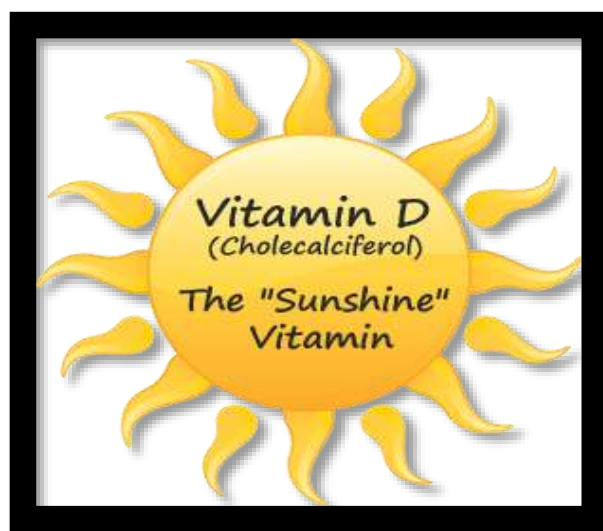
۴- استخوان ها در جریان استئومالاسی به صورت کمائی شکل درمی آیند، این تغییر شکل بخصوص در استخوان های دراز اتفاق می افتد.

#### ۶-۲- درمان استئومالاسی

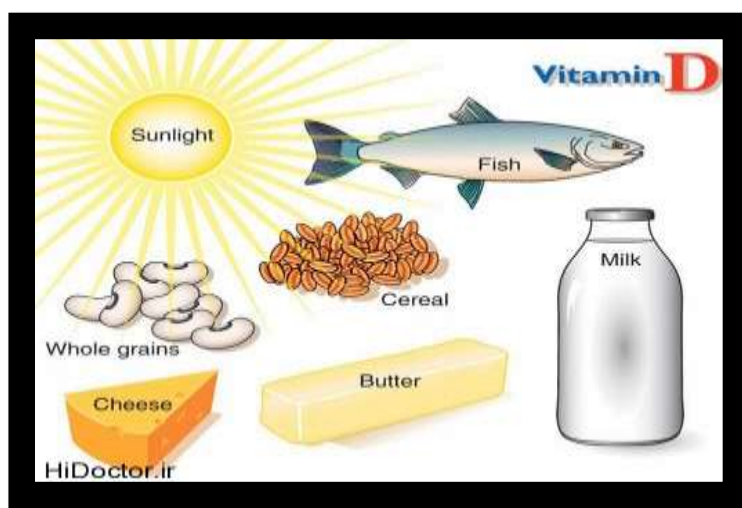
تجویز ویتامین D2 (cholecalciferol) یا D3 (Ergocalceferol) 4000 – 2000 واحد ۰/۱ – ۰/۵۰ میلی گرم به صورت خوراکی و در حالت شدید نرمی استخوان و کمبود تابش بهتر است که مقدار داروی درمانی را افزایش داده شود. (بین ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد در روز). به اضافه ی کلسیم تا حد ۱۵ گرم کلسیم لاکتیت یا ۴ گرم کلسیم کربنات، و اگر مشکل جذب، شدید باشد روزانه ۱۰۰۰۰ واحد باید به صورت تزریقی دریافت شود. این درمان نرمی استخوان باید به مدت ۲ الی ۳ ماه بعد از آن به صورت دوز مداوم به مقدار ۲۰۰ – ۴۰۰ واحد در روز داده شود. با خوردن غذاهای خوب به همراه شیر فراوان و همچنین در معرض تابش خورشید قرار گرفتن می توان به بهبود و درمان وضعیت بیمار مبتلا به نرمی استخوان کمک زیادی نمود.

بخش عمده درمان اوستئومالاسی، درمان تغذیه ای است.

- ۱- در این بیماران، باید از یک رژیم غذایی حاوی شیر و فرآورده‌های آن و منابع غنی کلسیم تغذیه کرد.
- ۲- استفاده از سبزیجات غنی از کلسیم همچون خانواده کلم، شلغم و...
- ۳- تجویز روزانه ۵۰۰۰-۲۰۰۰ واحد از ویتامین D برای درمان مفید می‌باشد.
- ۴- ورزش همیشگی همراه با رژیم کلسیم و ویتامین D در برطرف کردن عوارض استخوانی مفید می‌باشد.



شکل ۵- نور خورشید، به عنوان مهم ترین منبع جهت سنتز ویتامین D در بدن، تا جایی که ویتامین D به عنوان ویتامین نور خورشید (Sunshine Vitamin) نام گرفته است.



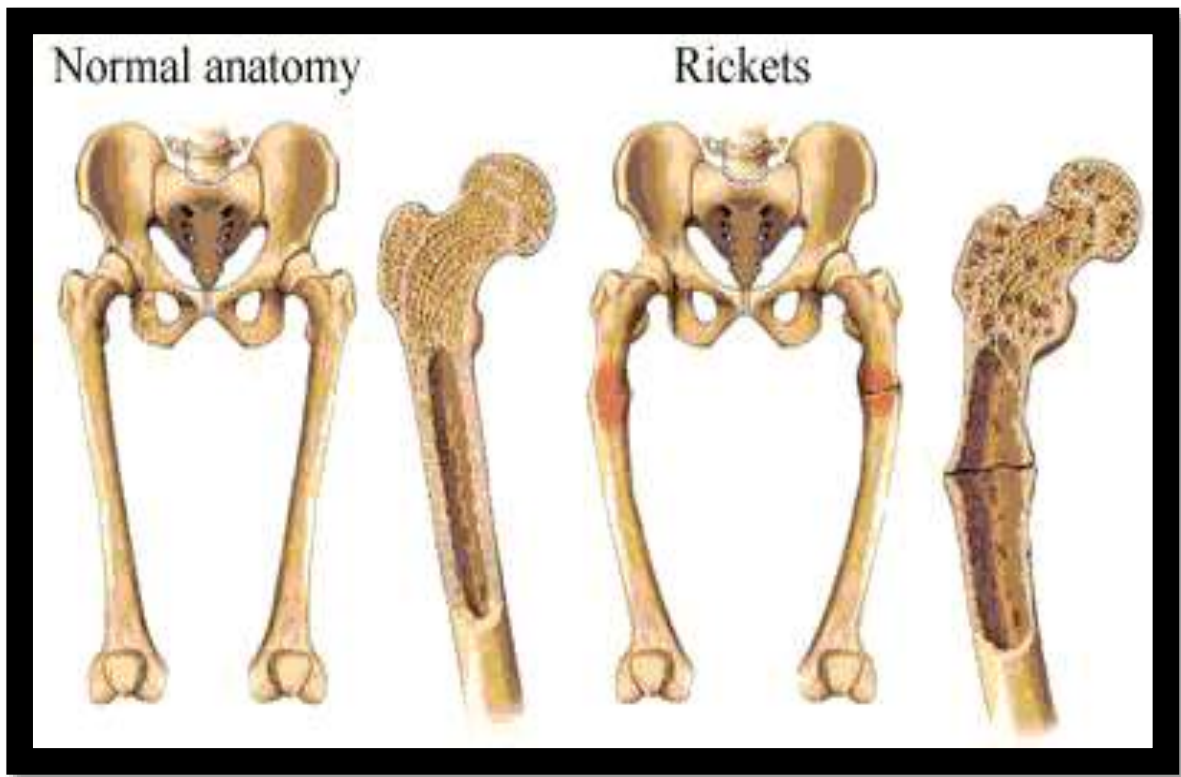
شکل ۶- منابع مهم غذایی ویتامین D

## ۲-۷- راشیتیسسم یا ریکتز

### ۲-۷-۱- معرفی ریکتز

راشیتیسسم یا ریکتز عارضه‌ای در کودکان است که طی آن استخوان‌ها به دلیل کمبود ویتامین D و مواد معدنی برای تقویت کردن آن‌ها، به طور غیر طبیعی نرم می‌شوند. این عارضه در بزرگسالان تحت عنوان استئومالاسی یا نرمی استخوان شناخته می‌شود. بیماری ریکتز در کودکان به دلیل کمبود ویتامین D و نارسایی در معدنی شدن بافتهای استخوانهای در حال رشد و نارسایی ایجاد می‌گردد. علل این بیماری عبارتند از:

- ۱- کمبود ویتامین D در مواد خوراکی
- ۲- ناکافی بودن قرار گرفتن در معرض نور خورشید
- ۳- پوست تیره در شیرخواران
- ۴- ضایعات و نارسایی کلیوی و کبدی
- ۵- بیماری سلیاک
- ۶- اسهال مزمن
- ۷- بیماری سیستیک فیبروزیس
- ۸- مصرف داروهای ضد تشنج و استروئیدی
- ۹- شیرخوار نارس
- ۱۰- بیماران با التهاب روده ای



شکل ۷- ریکتز کودکان

به طور معمول، این بیماری‌ها ارثی نیست، اما راشیتیسیم ممکن است در خانواده‌هایی که مشکل فعال‌سازی ویتامین D دارند (راشیتیسیم وابسته به ویتامین D نوع ۱)، به نسل‌های بعدی هم منتقل شود. نوع بسیار نادر دیگری از راشیتیسیم ارثی هم وجود دارد که با عنوان راشیتیسیم ناشی از مقاومت ارثی به ویتامین D شناخته می‌شود (در گذشته این بیماری، راشیتیسیم وابسته به ویتامین D نوع ۲ نام داشت). در این بیماری، بدن مشکلی دارد که نمی‌تواند به عمل ویتامین D پاسخ بدهد. البته این یک بیماری بسیار نادر است و تنها در ۵۰ خانواده در سراسر جهان دیده شده است. یک بیماری ارثی بسیار نادر دیگر، راشیتیسیم هیپوفسفاتمیک وابسته به X است که افراد مبتلا به آن، مقدار فسفات بسیار کمی دارند.

## ۲-۷-۲- علائم راشیتیسیم

علائم راشیتیسیم عبارت هستند از:

۱- نرمی یا درد استخوان

۲- نقص در رشد دندان‌ها و پوسیدگی زودرس

۳- ضعف ماهیچه‌ها

۴- افزایش امکان شکستگی استخوان‌ها

۵- خمیدگی و نقص در شکل‌گیری استخوان‌ها

۶- نقص در رشد

۷- کمبود کلسیم در خون

۸- تتانی ماهیچه‌ها

۹- نرمی غیرعادی جمجمه در نوزادان

خمیدگی استخوان‌ها از علایم «کلاسیک» راشیتیس است که در استخوان پاها و قفسه سینه به وجود می‌آید. این نقص در جمجمه نیز ممکن است به وجود آید؛ در این صورت جمجمه حالت بیضی‌شکل خود را از دست می‌دهد. در صورت وخیم بودن بیماری، خمیدگی در استخوان‌های بلند و ستون مهره‌ها نیز ظاهر می‌شود. این خمیدگی‌ها با درمان در سنین کوکی معالجه می‌شوند.

### ۳-۷-۲- رژیم درمانی ریکتز

عملاً تنها راهکار تغذیه درمانی ریکتز، تأمین مقادیر کافی ویتامین D و نورخورشید می‌باشد. منابع مناسب خوراکی حاوی ویتامین D شیر و فرمولاهای غنی شده از این ویتامین هستند. همچنین مقدار توصیه شده برای مصرف این ویتامین به طور روزانه ۲۰۰ واحد بین‌المللی برای نوزادان و کودکان است. کودکانی که مقادیر کافی از این ویتامین را مصرف نمی‌کنند، بیشتر در معرض ابتلا به راشیتیس هستند. این ویتامین همچنین در جوانه گندم، شیر، کره تازه، پنیرهای چرب، زرده تخم مرغ، روغن مایع، روغن‌های مایع نباتی و ماهی وجود دارد. ویتامین D از هوای آزاد، نور خورشید و اشعه ماورای بنفش نیز بدست می‌آید. این عوامل در برابر چربی طبیعی پوست بدن، تولید ویتامین D

می‌کنند و به همین جهت نوزادی که در برابر هوای آزاد و نور آفتاب قرار نمی‌گیرد با وجودی که خوب تغذیه می‌شود، ممکن است به بیماری راشیتیزم مبتلا شود.

## فصل سوم

# کلیات و معرفی نقرس (Gout) و رژیم درمانی آن

### ۱-۳- معرفی بیماری

نقرس (که در صورت مبتلا شدن شست پا به آن **نقرس پا** نیز گفته می‌شود) نوعی بیماری است که حملات پیاپی آرتروز التهابی حاد -نوعی ورم مفاصل همراه با سوزش، التهاب و قرمزی- معمولاً از ویژگی‌های آن است. مفصل متاتارسوفالانژیال در ابتدای شست پا متداول‌ترین ناحیه ابتلا به این بیماری است (حدود ۵۰٪ از موارد را شامل می‌شود). با این حال، این بیماری می‌تواند در قالب توفوس، سنگ کلیه، یا سنگ کلیه اوراتی نیز ظاهر شود. عامل این بیماری افزایش میزان اسید اوریک در خون است. اسید اوریک باعث ایجاد کریستال می‌شود، و کریستال‌ها در مفاصل، تاندون‌ها و بافت‌های اطراف رسوب می‌کند.

در صورت مشاهده این کریستال‌های خاص در مایع مفصلی، از ابتلا به این بیماری اطمینان حاصل می‌شود. درمان با داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID<sup>۳</sup>)، استروئید، یا کلشیسین باعث بهبود سندرم‌های بیماری می‌شود. پس از اینکه حمله حاد این بیماری فروکش کرد، میزان اسید اوریک را معمولاً با ایجاد تغییراتی در سبک زندگی کاهش می‌دهند، و در مواردی که حملات پیاپی وجود دارد، مصرف آلپورینول یا پروبنسید از افزایش آن در دراز مدت جلوگیری می‌کند. ابتلا به نقرس در دهه‌های اخیر افزایش یافته است، به طوری که حدود ۱ تا ۲٪ از جمعیت غرب در دورانی از زندگی شان به آن مبتلا می‌شوند. این افزایش را به دلیل زیاد شدن عوامل خطر زا در جمعیت می‌دانند، مانند سندرم متابولیک، امید به زندگی طولانی‌تر و تغییر در رژیم غذایی. نقرس را در تاریخ با نام "بیماری پادشاهان" یا "بیماری ثروتمندان" می‌شناختند.

### ۲-۳- پاتوفیزیولوژی نقرس

عوامل رسوب کردن اسید اوریک هنوز به خوبی کشف نشده است. گرچه هر قدر مقدار اسید اوریک بیشتر شود احتمال کریستال شدن آن هم افزایش می‌یابد، ولی ممکن است در مقادیر معمولی هم کریستال ایجاد شود. دیگر عواملی که تصور می‌شود در برانگیختن مرحله حاد آرتروز نقش مهمی دارند عبارتند از دماهای سرد، تغییرات ناگهانی در میزان

<sup>۳</sup> Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs



اسید اوریک، اسیدوز، آب رسانی مفصلی، و پروتئین‌های بافت‌مانه برون‌یاخته‌ای، مانند پروتئین گلیکوزیل شده، کلاژن و کندرویتین سولفات. اینکه رسوب گذاری در دماهای پایین افزایش می‌یابد تا حدی توجیه می‌کند که چرا مفاصل پا متداول‌ترین نقاط بروز این بیماری است. تغییرات ناگهانی در میزان اسید اوریک ممکن است به دلایل مختلفی رخ دهد، از جمله تروما، جراحی، شیمی درمانی، داروهای ادرارآور، و شروع مصرف آلپورینول یا دست کشیدن از مصرف آن. مسدودکننده‌های کانال کلسیم و لوزارتان در مقایسه با دیگر داروهای مخصوص زیادی فشار خون خطر کمتری را به همراه دارند.

### ۳-۳- نشانه‌ها و علائم بیماری

نشانه‌ها و علائم بیماری نقرس را می‌توان در موارد زیر خلاصه کرد:

- ۱- حملات پیاپی آرتروز التهابی حاد (نوعی ورم مفصل همراه با سوزش، التهاب و قرمزی) می‌باشد.
- ۲- درد در محل اولین مفصل متا تارسوفالانژیال (محل اتصال شست پا به کف پا) اولین تظاهر بیماری در حدود نیمی از مبتلایان به نقرس است. این نشانه (درد در محل اتصال شست پا به کف پا) پوداگرا Podagra نامیده می‌شود. مفاصل دیگر نیز مانند پاشنه‌ها، زانوها، مچ‌ها و انگشتان ممکن است به این بیماری مبتلا شوند. درد مفاصل معمولاً پس از ۲ تا ۴ ساعت و در طول شب شروع می‌شود. دلیل شروع آن در شب این است که دمای بدن در آن زمان پایین تر می‌باشد.

### ۳-۳- خستگی و تب شدید

- ۴- افزایش طولانی مدت میزان اوریک اسید (هایپراوریسمی) می‌تواند باعث بروز علائم دیگری شود، از جمله رسوبات سفت و بی درد کریستال‌های اسید اوریک که به توفوس معروف اند. توفوس شدید می‌تواند به علت سائیدگی استخوان منجر به آرتروز مزمن شود. افزایش میزان اسید اوریک ممکن است منجر به رسوب کردن کریستال‌ها در کلیه‌ها شود، و باعث ایجاد سنگ و سنگ کلیه اوراتی گردد.

### ۳-۴- علل بیماری نقرس

هایپراورسمی علت اصلی نقرس می‌باشد، که می‌تواند به دلایل مختلفی رخ دهد، از جمله رژیم غذایی، استعداد ژنتیکی، یا دفع ناقص اورات، یعنی نمک‌های اسید اوریک. دفع ناقص اوریک اسید توسط کلیه‌ها عامل اصلی هایپراورسمی است که حدود ۹۰٪ موارد را شامل می‌شود؛ از طرف دیگر، تولید بیش از حد آن حدود ۱۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد. حدود ۱۰٪ از افراد دارای هایپراورسمی در دوره‌ای از زندگی خود به نقرس مبتلا می‌شوند. با این حال، خطر آن بسته به درجه هایپر اورسمی متغیر است.

به طور کلی علل مهم ایجاد کننده نقرس عبارتند از:

۱- سبک زندگی: عوامل وابسته به رژیم غذایی نقش مهمی از موارد ابتلا به نقرس را شامل می‌شود و ارتباط

خاص با مصرف الکل، نوشیدنی‌های حاوی فروکتوز، گوشت و غذاهای دریایی دارد. عوامل دیگر عبارتند از تروما و جراحی. مطالعات اخیر نشان داده است عوامل تغذیه‌ای که زمانی مرتبط دانسته می‌شد در واقع شامل مصرف سبزیجات سرشار از پورین (مانند لوبیا، نخود، عدس و اسفناج) و پروتئین کامل نمی‌شود. مصرف قهوه، ویتامین C و فراورده‌های لبنی، همراه با ورزش، ظاهراً خطر ابتلا به این بیماری را کاهش می‌دهد. تصور می‌شود دلیل آن تا حدودی به علت اثر آنها در کاهش مقاومت به انسولین باشد.

۲- ژنتیک: ابتلا به نقرس تا حدی ژنتیکی است، که حدود ۶۰٪ از تنوع ژنتیکی در میزان اسید اوریک را تشکیل

می‌دهد. ابتلا به نقرس تا حدی ژنتیکی است، که حدود ۶۰٪ از تنوع ژنتیکی در میزان اسید اوریک را تشکیل می‌دهد. سه ژن با نام‌های SLC2A9، SLC22A12 و ABCG2 یافت شده‌اند که با نقرس ارتباط متداول دارد، و تنوع آنها می‌تواند خطر ابتلا به آن را حدوداً دو برابر کند. با از بین رفتن عملکرد ژن‌های SLC2A9 و SLC22A12، جذب اورات کاهش یافته و اورات اضافی ترشح می‌شود و سبب هایپراورسمی وراثتی می‌گردد. تعدادی از اختلالات نادر ژنتیکی، مانند نفروپاتی هایپراورسمی جوانی خانوادگی، بیماری کلیوی کیستی مدولاری، بیش فعالیت سنتتاز فسفوریبوزیل پیروفسفات، و نقص هایپوگزانتین-گوانین فسفوریبوزیل ترنسفرات چنان که در سندرم لش نیهان مشاهده می‌شود، با نقرس مرتبط هستند.

۳- **بیماریها:** نقرس غالباً همراه با بیماری‌های دیگر بروز می‌کند. سندرم متابولیک، ترکیبی از چاقی شکم، زیادی فشار خون، مقاومت به انسولین و میزان غیرعادی لیپید، در حدود ۷۵٪ از موارد ظاهر می‌شود. نقرس غالباً همراه با بیماری‌های دیگر بروز می‌کند. سندرم متابولیک، ترکیبی از چاقی شکم، زیادی فشار خون، مقاومت به انسولین و میزان غیرعادی لیپید، در حدود ۷۵٪ از موارد ظاهر می‌شود. بیماری‌های دیگری که از عوارض نقرس می‌باشند عبارتند از: پلی‌سایتمی، مسمویت سرب، نارسایی کلیه، کم‌خونی همولیتیک، پورپوریا و پیوند اندام. اگر شاخص توده بدنی در مردان بیش از ۳۵ یا برابر با آن باشد، خطر ابتلا به نقرس سه برابر می‌شود. قرارگیری در معرض سرب به طور مداوم و الکل آلوده به سرب به دلیل اثر مضر که روی عملکرد کلیه‌ها می‌گذارند، جزء عوامل خطرزای نقرس هستند. سندروم لاش‌نیهان اغلب با آرتروز نقرسی همراه است.

۴- **داروها:** مصرف برخی داروها همچون داروهای ادرارآور، هیدروکلروتیازید، آسپیرین (اسید استیل‌سالیسیلیک). داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی، سیکلوسپورین و تاکرولیموس نیز با خطر ابتلا به نقرس در ارتباط هستند. داروهای ادرارآور با حملات نقرس در ارتباط بوده است. با این حال، به نظر نمی‌رسد هیدروکلروتیازید با دوز کم باعث افزایش خطر ابتلا به آن شود. داروهای دیگری که با این بیماری در ارتباط بوده‌اند عبارتند از نیاسین و آسپیرین (اسید استیل‌سالیسیلیک). داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی، سیکلوسپورین و تاکرولیموس نیز با خطر ابتلا به نقرس در ارتباط هستند، بخصوص زمانی که داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی همراه با هیدروکلروتیازید مصرف شوند. در کنار داروهای شیمیایی، عصاره گیاه گزنه به دلیل داشتن ماده مؤثر کوئرسیتین، تولید و آزادسازی **TNF- $\alpha$**  را که از مهم‌ترین عوامل ایجادکننده التهاب در آرتروز روماتوئید است را کاهش می‌دهد. همچنین وجود فلاونوئیدها و پلی‌فنول‌هایی که در عصاره این گیاه وجود دارد، با مهار رهاسازی هیستامین از ماست سل‌ها و مهار آنزیم ۵-لیپوآکسیژناز دخیل در سنتز **LTB4**، سبب اثرات ضد دردی می‌شوند. این فلاونوئیدها از اتصال فاکتور **NF-kB** به **DNA** جلوگیری کرده و مانع از تشکیل کمپلکس **NFkB-DNA** می‌شوند. اثر دیگر آن‌ها، ممانعت از مهار فاکتور **Ikb- $\alpha$**  (فاکتور تخریبی **NF-kB**) است که در نتیجه آن مانع از ایجاد التهاب می‌شوند.

### ۵-۳- پیشگیری از نقرس

هم تغییرات در سبک زندگی و هم داروها می‌توانند به کاهش سطوح اسید اوریک منجر شوند. انتخاب‌های رژیم غذایی و سبک زندگی مؤثر شامل کاهش مصرف مواد غذایی نظیر گوشت و غذاهای دریایی، مصرف کافی ویتامین C، محدود کردن مصرف الکل و فروکتوز (شهد میوه)، و اجتناب از مرض چاقی می‌باشد.

مصرف روزانه مقدر کافی ویتامین C، خطر ابتلا به نقرس را به میزان ۴۵٪ کاهش می‌دهد. مصرف قهوه، و نه چای، خطر ابتلا به نقرس را کاهش می‌دهد.

### ۶-۳- درمان دارویی نقرس

هدف اصلی از درمان، فرونشاندن علایم یک حمله حاد می‌باشد. از طریق مصرف داروهای مختلفی که به منظور کاهش سطوح اسید اوریک سرمی استفاده می‌شوند می‌توان از تکرار حملات جلوگیری نمود.

#### الف - NSAID ها

NSAID ها، درمان معمول و درجه نخست برای نقرس به حساب می‌آیند، و هیچ‌کدام از عامل‌های NSAID خاص دارای تأثیر بسیار بیشتر یا بسیار کمتر از عامل‌های NSAID دیگر نمی‌باشد. بهبود شرایط بیمار ممکن است ظرف چهار ساعت اول پس از مصرف دارو مشاهده شود، و ادامه درمان به مدت یک تا دو هفته توصیه می‌گردد. اما با این حال، این داروها برای بیمارانی که دچار مشکلات پزشکی خاص دیگر نظیر خون‌ریزی معدی روده‌ای، عملکرد نامناسب کلیه‌ها، یا عملکرد نامناسب قلب می‌باشند، توصیه نمی‌گردد. با وجود آنکه از لحاظ تاریخی، ایندومتاسین رایج‌ترین NSAID استفاده شده بوده است، یک داروی جایگزین نظیر ایبوپروفن، می‌تواند در غیاب تأثیرگذاری بهتر، به دلیل عوارض جانبی کمتر آن ترجیح داده شود. برای آن دسته از بیمارانی که در معرض عوارض جانبی معدی NSAID ها قرار دارند، می‌توان یک مهارکننده پمپ پروتون اضافی را نیز تجویز نمود.

#### ب - کلشیسین

کلشیسین برای آن دسته از بیمارانی که قادر به تحمل NSAID ها نمی‌باشند یک داروی جایگزین می‌باشد. عوارض جانبی آن (در درجه نخست، آشفته‌گی معدی روده‌ای) استفاده از آن را محدود می‌کند. اما با این حال، آشفته‌گی معدی

روده‌ای به دوز مصرفی بستگی دارد، و احتمال دچار شدن به آن را می‌توان با استفاده از دوزهای مصرفی کمتر ولی همچنان مؤثر، کاهش داد. کلشیسین می‌تواند با برخی از داروهای تجویز شده رایج دیگر نظیر آتورواستاتین و اریترومایسین و برخی از داروهای دیگر برهمکنش داشته باشد.

### ج- استروئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها به همان میزان NSAID ها مؤثر تشخیص داده شده‌اند و در صورت وجود موارد منع استفاده برای NSAID ها قابل استفاده می‌باشند. این عامل‌ها در صورت تزریق به داخل مفصل نیز به بهبود منجر می‌شوند؛ با این وجود، یک مورد استثناء عفونت مفصلی می‌باشد چرا که استروئیدها این بیماری را حادتر می‌کنند. از سایر داروهای درمانی نقرس می‌توان به پگلوئیکاس و پروفیلاکسیس اشاره کرد.

### ۷-۳- رژیم درمانی در نقرس

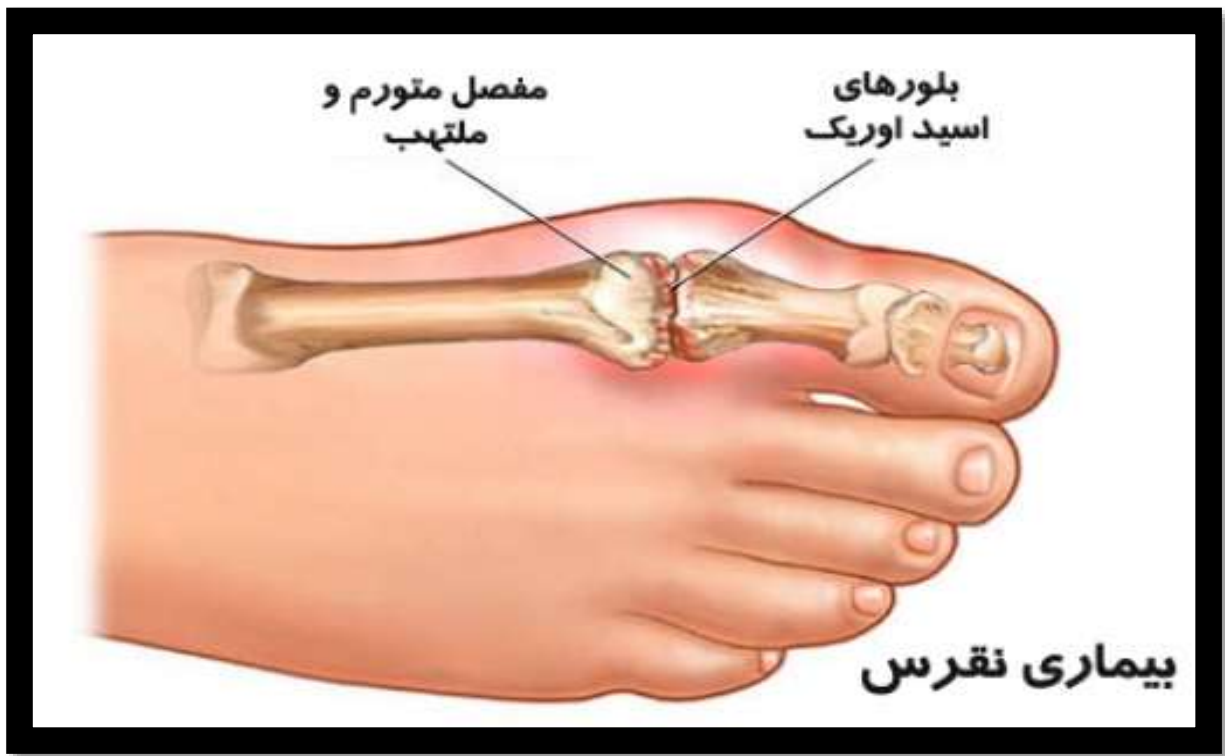
نقرس یک ناهنجاری متابولیسم پورین است که علامت مشخصه آن سطوح غیرطبیعی و بالای اسید اوریک در خون و رسوبات اورات سدیم در بافت‌های نرم و استخوانی نظیر مفاصل و غضروف‌ها و تاندون‌ها است. بنابراین یکی از مهم‌ترین مسایل در رژیم غذایی این بیماری اعمال برخی محدودیت‌ها در پورین رژیم دریافتی، خصوصاً در مرحله حاد بیماری می‌تواند باشد. رژیم محدود از پورین به مثابه یک کمک فرعی برای درمان دارویی جهت کاهش ترشح اسید اوریک تا میزان ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز می‌تواند کمک کننده باشد (حدود ۷۰۰ - ۶۰۰ میلی‌گرم اسید اوریک از یک فرد عادی روزانه دفع می‌شود) و میزان سطح اوریک را تا یک میلی‌گرم در دسی‌لیتر پایین بیاورد. در رژیم محدود از پورین، دریافت پورین به حدود ۱۵۰ - ۱۲۰ میلی‌گرم در مقایسه با دریافت روزانه معمولی آن که عددی بین ۱۰۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز است، محدود می‌گردد. این رژیم به عنوان یک عامل کمکی در بیماری نقرس و سایر ناهنجاری‌های مؤثر بر متابولیسم پورین تجویز می‌شود و برای پایین آوردن سطح اوریک در بدن طراحی شده است. در این رژیم منابع غذایی سرشار از پورین نظیر جگر، اندام‌های غده‌ای، ماهی و غذاهای دریایی، گوشت، لوبیا، نخود، زردچوبه، قارچ خوراکی، گل کلم و اسفناج با توجه به شرایط بیمار محدود می‌شود.

مصرف این غذاها در طی حمله حاد نقرس مجاز نمی‌باشد و هنگامی که مرحله حاد فروکش می‌کند فرد مجاز به مصرف یک سهم غذایی ۶۰ گرمی از این غذاها خواهد بود.

بیماران می‌توانند غذاهایی را که اساساً عاری از پورین است به دلخواه مصرف نمایند. این غذاها عبارتند از نان و غلات، شیر و فرآورده‌های لبنی، تخم‌مرغ، میوه‌جات، سبزیجات و نوشیدنی‌های غیر الکلی. مصرف روزانه پروتئین به حدود ۰/۸ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن محدود می‌شود میزان مصرف پروتئین یک فرد عادی حدود ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است. مثلاً یک فرد ۷۰ کیلوگرمی به ۷۰ گرم پروتئین نیازمند می‌باشد. مصرف روزانه گوشت نباید از ۱۲۰-۹۰ گرم بیشتر باشد. برای افزایش دفع اسید اوریک لازم است بیماران رژیم غذایی سرشار از کربوهیدرات و حدود ۵۵-۵۰٪ انرژی دریافتی (مثل نان، برنج، ماکارونی، غلات و...) و چربی متعادل حدود ۳۰٪ انرژی دریافتی داشته باشند و خصوصاً در وعده‌های شام از خوردن غذاهای سنگین و زیاد پرهیز کنند.

کنترل و حفظ وزن مطلوب برای این بیماران از اهمیت خاصی برخوردار است. بنابراین باید سعی کنند با رعایت رژیم غذایی متعادل و انجام حرکات ورزشی و خصوصاً پیاده‌روی وزن خود را در حد ایده‌آل حفظ کنند. برای رقیق کردن ادرار و تسریع دفع اسید اوریک و پیشگیری از رسوب اورات در کلیه‌ها و تشکیل سنگ‌های کلیوی نوشیدن آب و مایعات به مقدار فراوان برای این بیماران توصیه می‌شود، بطوری که روزانه نوشیدن حدود ۳ لیتر مایعات برای این بیماران ضروری و لازم دانسته شده است. بیماران باید از نوشیدن نوشیدنی‌های حاوی الکل اجتناب کنند. زیرا الکل ترشح دفع اورات توسط کلیه‌ها را مهار می‌کند. در انتها قابل ذکر است که داشتن وزن ایده‌آل و رژیم غذایی مطلوب و مناسب می‌تواند تا حدود زیادی بیماران را از مصرف دارو و عوارض حاصل از بیماری محفوظ نگه دارد.

جدول ۲، تقسیم بندی مواد غذایی را از نظر محتوای پورین آنها نشان می‌دهد.



شکل ۸ - علائم و نشانه های نقرس

جدول ۸- تقسیم بندی مواد غذایی بر اساس مقدار پورین موجود آنها

**گروه ۱: حاوی مقدار زیاد پورین** (۱۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم نیتروژن پورینی در ۱۰۰ گرم غذا) که باید مصرف آنها

خودداری کرد و شامل:

فرآوردهای گوشتی، سوپ گوشت، آبگوشت غلیظ، مغز، گوشت غاز و کبک، ماهی کولی، ماهی خال خالی، ماهی ساردین و مخمرهاست.

**گروه ۲: حاوی مقدار متوسط پورین** (۹-۱۰۰ میلی گرم نیتروژن پورینی در ۱۰۰ گرم غذا) و مصرف آنها به مقدار

کم مجاز است شامل:

ماهی و گوشت (به غیر از موارد گروه ۱) ماکیان، مارچوبه، لوبیاهای خشک، عدس، قارچ و اسفناج است. یک سهم (۶۰-۹۰ گرم) از گوشت، ماهی و مرغ و با یک سهم (نیم فنجان) سبزیجات این گروه در روز در دوران بهبودی

مجاز است .

گروه ۳: حاوی مقدار کم پورین. غذاهای این گروه می توانند هر روز استفاده شوند و شامل:

نان سفید و ترد، کیک و شیرینی جات، میوه، زیتون، کره یا مارگارین و روغن ها، دسرهای ژلاتینی، داروهای گیاهی ، نوشیدنی های گازدار ، شیر، پنیر، بستنی، فرنی، غلات و محصولات آن، شکلات، قهوه، چاشنی ها، ترشی ها، کرم، تخم مرغ، سبزیجات (به غیر از موارد گروه ۲) ، نمک ، چای ، شکر .



## فصل چهارم

تغذیه و نقش هر یک از درشت و ریز مغذیها در

سلامت استخوان

به طور کلی نقش کلسیم، فسفر و ویتامین D در حفظ سلامت استخوان بر همگان آشکار است. اما در این بین اهمیت سایر مواد مغذی همچون انرژی، پروتئین و ... در سلامت استخوان نباید نادیده گرفته شود.

## ۱- انرژی

انرژی به طور مستقیم در سلامت استخوان نقش ندارد بلکه دریافت ناکافی انرژی که منجر به کم وزنی و لاغری می‌گردد و یا دریافت بیش از حد انرژی و در نتیجه چاقی می‌توانند بر سلامت استخوان تأثیر گذار باشند. کم وزنی و لاغری به عنوان یک فاکتور خطر افزایشده احتمال شکستگی ها است در حالیکه بیش وزنی می‌تواند یک عامل پیشگیری کننده باشد.

## ۲- پروتئین

پروتئین و کلسیم دو جزء مهم رژیم در شکل گیری PBM (بیشترین توده استخوانی) بویژه قبل از بلوغ هستند. دریافت کافی کلسیم و پروتئین برای تراکم استخوانی و سلامت آن ضروری است. اثر منفی دریافت کمتر یا بیشتر از حد کلسیم به همراه دریافت ناکافی پروتئین خیلی سریعتر بروز می‌یابد. این تئوری که دریافت زیاد پروتئین باعث دفع کلسیم ادراری می‌شود هنوز تأیید نشده است. در واقع پروتئین هرچند با افزایش بار اسیدی ممکن است دفع ادراری کلسیم را افزایش دهد، اما از طرفی باعث افزایش جذب روده ای کلسیم و در نتیجه بهبود سلامت استخوان گردد.

## ۳- کلسیم

دریافت کلسیم در پیشگیری اولیه پوکی استخوان حائز اهمیت بسیاری است. نکات مهم مربوط به کلسیم در بخش پوکی استخوان و پیشگیری از آن به تفصیل اشاره شده است.

## ۴- فسفات

منبع ذخیره ای فسفر بدن در استخوان به صورت بلورهای هیدروکسی آپاتیت می‌باشد. نمکهای فسفات در تمام غذاها در دسترس هستند و این دسترسی یا به صورت طبیعی است و یا در جریان فراینددهی غذاها ایجاد شده است. نوشیدنی های غیرالکلی معمولاً از نظر فسفات غنی هستند ولی مقادیر سایر مواد مغذی با ارزش آنها کم است. این نوع

نوشیدنی ها هم به خاطر محتوای کم کلسیمشان و هم به دلیل بازجذب بالای فسفر ممکن است تأثیر منفی بر سلامت استخوان داشته باشند. برای استحکام استخوان ها باید تعادلی بین کلسیم و فسفر بدن وجود داشته باشد. فسفر همچنین در انقباض عضلات و تنظیم دیگر ویتامین ها و مواد معدنی بدن مانند ویتامین D، منیزیم و روی نقش دارد. این ماده معدنی در بیشتر مواد غذایی به خصوص محصولات لبنی وجود دارد. احتمال کمبود فسفر معمولاً کم است چون به راحتی می توان آن را از طریق مصرف مواد غذایی تامین کرد.

#### ۵- مواد معدنی کم مقدار

مطالعات اندکی در خصوص تأثیری که مواد معدنی کم مقدار بر سلامت استخوان در دست است. آهن، مس، منگنز و بور با سلامت سلولهای استخوانی در ارتباط بوده و در پیشگیری از اختلالات استخوانی حائز اهمیت هستند. فلوراید به نظر در سلامت دندانها بیشتر حائز اهمیت است تا در سلامت استخوانها.

تحقیقات جدید نشان داده اند که آهن تأثیر بسزایی در ساختمان استخوانها دارد. تحقیقات جدید در دانشگاه آریزونا و آرکانزاس نشان داده است که بیشتر زنان یائسه ای که روزانه حدود ۱۸ میلی گرم آهن دریافت می کنند از چگالی استخوان بیشتری برخوردار هستند. نقشی که آهن در چگالی استخوان دارد به دلیل تأثیر آن در ساختن کولاجن می باشد که از ترکیبات اصلی استخوان محسوب می گردد. از گوشت، مرغ، ماهی و لوبیا می توان بعنوان منابع خوبی از آهن نام برد. همچنین محققان دریافته اند که فواید آهن در استخوان سازی به میزان مصرف کلسیم در روز (۱۲۰۰ - ۸۰۰ میلی گرم) وابسته می باشد. مشاهده شده است که توازن در جذب آهن و کلسیم بهترین فایده را برای سلامت استخوان به همراه دارد.

مس نیز که برای حفظ استحکام و سلامت استخوان ها و افزایش کیفیت غضروف و بافت های همبند لازم و ضروری است و در تشکیل و ساخت کلاژن همان پروتئین موجود در استخوان ها، پوست و بافت های همبند نقش موثری دارد مس برای بهبود کیفیت غضروف و مینرالیزه کردن استخوان ها لازم و ضروری است و به حفظ توده استخوانی کمک می کند.

## ۶- منیزیم

منیزیم نقش مهمی در سلامت استخوان ها و عضلات دارد. این ماده معدنی در کنترل هورمون پاراتیروئید نقش دارد و این هورمون هم باعث جذب هر چه بیشتر کلسیم از طریق استخوان ها می شود. باید بدانید که کمبود منیزیم باعث ضعیف شدن استخوان ها می شود. حدود نصف منیزیم بدن در استخوان ها قرار دارد اما بیشتر آن در سلول ها، بافت ها و ارگان های بدن تجمع دارد. این ماده معدنی برای کنترل عملکرد عضلات و سیستم عصبی لازم و ضروری است.

## ۷- ویتامین A

توصیه عمومی بر این است که دریافت رتینول نباید بیش از حد باشد و کاروتنوئیدها نیز در سلامت استخوان تأثیر مثبتی دارند.

## ۸- ویتامین K

ویتامین K یک ماده ضروری برای سلامت استخوان است و نقش آن در اصلاحات پس از ترجمه برخی پروتئینهای ماتریکس استخوانی همچون اوستئوکلسین به وضوح مشخص شده است. پس از انحلال استخوانی، اوستئوکلسین به خون آزاد می شود و در این شرایط یک عامل پیشگویی کننده مهم شکستگیهای استخوانی است. بخش عمده دریافت غذایی ویتامین K رژیمی از طریق سبزیجات با برگهای سبز تیره است، در حالیکه حدود یک سوم آن از روغنها و چربی ها تأمین می گردد. هر چند شکل مناکینون ویتامین K توسط میکروبیوتای روده سنتز میشود ولی نقش آن در تأمین نیاز فرد به ویتامین K ناچیز است.

## ۹- ویتامین C

ویتامین C در سنتز کلاژن نقش داشته و این پروتئین در استخوان ها، عضلات و بافت های دیگر بدن وجود دارد. ویتامین C یک آنتی اکسیدان قوی نیز محسوب می شود که سیستم ایمنی بدن را تقویت می کند. میوه ها و سبزیجات منبع اصلی این ویتامین محسوب می شوند.

## ۱۰- فیبر رژیمی

دریافت بیش از حد رژیمی فیبر میتواند با جذب روده ای کلسیم مداخله کند، ولی این تداخل در یک رژیم غذایی با فیبر اندک، بسیار ناچیز به نظر می رسد. افراد با رژیم گیاهخواری محض که روزانه بیش از ۵۰ گرم فیبر دریافت می کنند ممکن است بیشترین تداخل فیبر با جذب کلسیم رژیمی را داشته باشند ولی این تداخل، با دریافت ناچیز فیبر رژیمی به حداقل می رسد. انواع مختلف فیبر ممکن است تأثیر متفاوتی بر روی سلامت استخوان به جا گذارند. به عنوان مثال، فروکتانهای شبه اینولینی، که در گندم، پیاز، موز و سیر و تره فرنگی یافت می شود باعث افزایش جذب کلسیم و منیزیم می شوند. غذاهای با فیبر بالا که حاوی فیتات و اگزالات هستند باعث کاهش جذب کلسیم می شوند.

## ۱۱- ایزوفلاوونها

ایزوفلاوونهای سویا به عنوان شبه استروژن و آنتی اکسیدان در سلولهای استخوان عمل می کنند. آنها مانع از انحلال استخوانی شده و با حفظ عملکرد استخوان ارتباط مثبتی دارند.

## ۱۲- رژیمهای با محتوای بالای اسید یا قلیا

رژیمهای با محتوای اسیدی بالا رژیمهای غذایی هستند که دارای پروتئین، لبنیات و غلات زیادی هستند. در یک تئوری اثرات منفی رژیم با اسید بالا در افزایش دفع ادراری کلسیم و اثرات رژیم با قلیای بالا در افزایش سلامت استخوان مطرح شده ولی هنوز با قطعیت ثابت نشده است.

## ۱۳- کافئین

در خصوص تأثیر کافئین بر BMD و چگالی استخوانی مطالعات محدودی وجود دارد. به نظر می رسد زیاده روی در مصرف کافئین با کاهش BMD همراه است و این اتفاق به دو دلیل است: ۱- کاهش مصرف نوشیدنی های لبنی ۲- تأثیر مستقیم کافئین بر کاهش چگالی استخوانی. کافئین زیاد باعث کاهش تراکم استخوانی می شود درست است که نوشیدن روزانه یک فنجان قهوه مشکلی بروز نمی دهد اما در طولانی مدت و به میزان زیاد باعث ضعیف تر شدن و دردناک شدن بدن می شود. چون کافئین کلسیم بدن را کاهش می دهد. این ماده ی

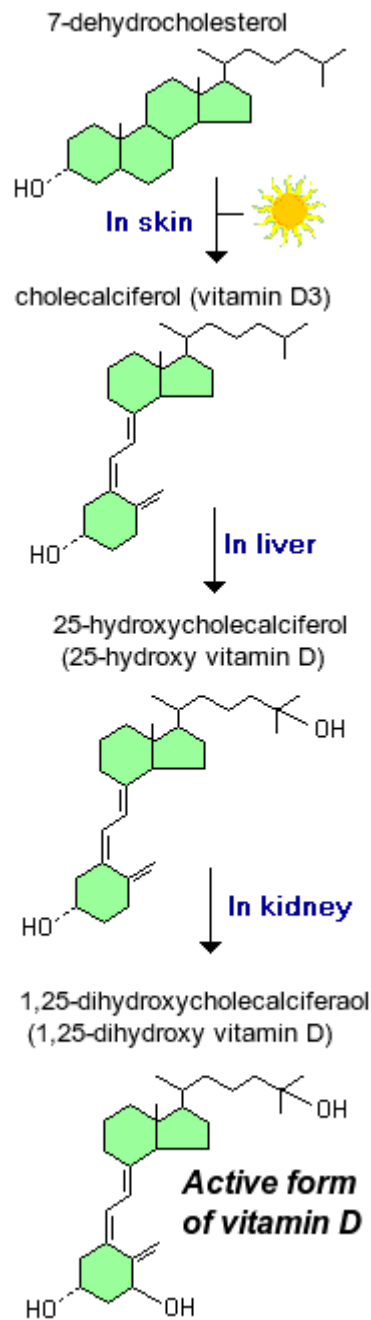
معدنی برای سلامتی استخوان‌ها لازم و ضروری است. به همین دلیل نیز متخصصان به افرادی که از مشکلات استخوانی و مفصلی رنج می‌برند توصیه می‌کنند که مصرف کافئین را کاهش دهند. این توصیه برای افراد سالمند و به خصوص زنان مبتلا به پوکی استخوان جدی‌تر است.

#### ۱۴- فلاونوئیدها

فلاونوئیدها ترکیبات پلی فنول فعالی هستند که تقریباً در تمام میوه‌ها و سبزی‌ها یافت می‌شوند. جهت تعیین رابطه بین مصرف فلاونوئید غذایی با چگالی معدنی استخوان و تاثیر آن بر بازجذب مواد معدنی از استخوان به خون مطالعه‌ای بر روی ۳۰۰۰ زن اسکاتلندی در سنین پیش از یائسگی صورت گرفت. آنها پرسشنامه بسامد خوراکی را تکمیل کرده و سپس محققان به آنالیز و تعیین کردن مقدار فلاونوئید دریافتی پرداختند. تراکم معدنی استخوان نیز در استخوان ران و ستون فقرات به وسیله جذب اشعه ایکس (DXA) اندازه‌گیری شد. مقدار دقیق دریافت فلاونوئید نیز به وسیله تست ادراری ارزیابی شد که حدود ۵۵٪ فلاونوئید دریافتی مربوط به کاتچین بود.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که درصد تغییرات سالانه بوجود آمده بر تراکم معدنی استخوان با دریافت پروسیانیدین‌ها و کاتچین در رابطه مستقیم است. همچنین مقدار مصرف فلاوانون‌ها با شاخص‌های خارج‌کننده مواد معدنی از استخوان رابطه معکوس دارد.

مصرف فلاونوئیدهای غذایی برای سلامت استخوان‌ها بسیار مفید است زیرا در افزایش و حفظ توده استخوانی و ممانعت از تجزیه آن بسیار تاثیرگذار است. تمام میوه‌ها و سبزی‌ها به خصوص بخش پررنگ آنها، توت‌ها، گیاهان دارویی و گیاهان طعم‌دهنده، ادویه‌ها، لوبیا و باقالی خشک حاوی فلاونوئیدها هستند. همچنین کاتچین که یکی از ترکیبات فلاونوئیدی قابل توجه است و در انگور و چای سبز به مقدار قابل توجهی وجود دارد.



شکل ۱۰ - مراحل بیوسنتز ویتامین D

- Bailey RL et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr* 140:817, 2010.
- Calvo MS, Tucker KL: Is phosphorus intake that exceeds dietary requirements a risk factor for bone health?, *Ann NY Acad Sci* 1301(29-35) 2013.
- Cao JJ, Nielsen FH: Acid diet (high-meat protein) effects on calcium metabolism and bone health, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13(6):698-702, 2010.
- Chubak J et al: Effect of exercise on bone mineral density and lean mass in postmenopausal women, *Med Sci Sports Exerc* 38:1236, 2006.
- Cosman F: Parathyroid hormone treatment for osteoporosis, *Curr Opin Endocrin Diab Obes* 15:495, 2008.
- Cox JT, Chapman-Novakofski K, Thompson C: Nutrition and women's health. Practice paper of the Academy of Nutrition and Dietetics. Available at <http://www.eatright.org/Members/content.aspx?id56442479072>.
- Dairy Research Institute: Calcium bioavailability. Scientific Status Report, 2011. Available at <http://www.nationaldairycouncil.org/SiteCollectionDocuments/research/research-summaries/ScientificStatusReportCalciumBioavailability.pdf>. Accessed January, 2014.
- Darling AL et al: Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis, *Am J Clin Nutr* 90:1674, 2009.
- Epstein S: Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis, *Clin Ther* 28:151, 2006.
- FDA (Food and Drug Administration): *Title 21: Food and Drugs, Part 101 Food labeling. Subpart E. Specific Requirements for Health Claims. Health Claims: Calcium and Osteoporosis* (website): <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr5101.72>, 2008. Accessed July, 2015,



FDA (Food and Drug Administration): *Guidance for Industry: A Food Labeling Guide (10. Appendix B: Additional Requirements for Nutrient Content*

*Claims*) (website): <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/>

[GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm064916.htm](http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/LabelingNutrition/ucm064916.htm), 2013.

Accessed July, 2015.

Fenton TR et al: Low urine pH and acid excretion do not predict bone fractures or the loss of bone mineral density: a prospective cohort study, *BMC Musculoskelet Disord* 11:88, 2010.

Fenton TR: Causal assessment of dietary acid load and bone disease: a systematic review & meta-analysis applying Hill's epidemiologic criteria for causality, *Nutr J* 10:41, 2011.

Ford SK, Moll S: Vitamin K supplementation to decrease variability of international normalized ratio in patients on vitamin K antagonists: a literature review, *Curr Opin Hematol* 15:504, 2008.

Frassetto LA et al: No evidence that the skeletal non-response to potassium alkali supplements in healthy postmenopausal women depends on blood pressure or sodium chloride intake, *Eur J Clin Nutr* 66:1315, 2012.

Genuis SJ, Bouchard TP. Combination of micronutrients for bone (COMB) study: Bone density after micronutrient intervention, *J Environ Pub*

*Health* Article ID 354151, 2012. Available at <http://www.hindawi.com/journals/jep/2012/354151/abs/>

Goulding A et al: Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures, *J Bone Miner Res* 20:2090, 2005.

Guadalupe-Grau et al. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med* 39: 439, 2009.

Hallström H et al: Coffee consumption and CYP1A2 genotype in relation to bone mineral density of the proximal femur in elderly men and women: a cohort study, *Nutr Metab (Lond)* 7:12, 2010.

Hanley DA, Whiting SJ: Does a high dietary acid content cause bone loss, and can bone loss be prevented with an alkaline diet? *J Clin Densitom* 16:420, 2013.

Hirani V et al: Low levels of 25-hydroxy vitamin D and active 1,25- dihydroxyvitamin D independently associated with type 2 diabetes mellitus in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Geriatr Soc* 62:417, 2014.

Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TV: Effect of vegetarian diets on bone mineral density: a Bayesian meta-analysis, *Am J Clin Nutr* 90:943, 2009.

Hypponen E, Power C: Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors, *Am J Clin Nutr* 85:860, 2007.

Ilich JZ et al: Higher habitual sodium intake is not detrimental for bones in older women with adequate calcium intake, *Eur J Appl Physiol* 109:745, 2010.

International Osteoporosis Foundation (IOF): *Exercise Recommendations* (website): <http://www.iofbonehealth.org/exercise-recommendations>.

Accessed January 2014.

Institute of Medicine (IOM): *Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D* (website): [www.nap.edu](http://www.nap.edu).

[http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id55776](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id55776) on Accessed July, 2015.

Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. (Website): [www.nap.edu](http://www.nap.edu)

Iuliano-Burns S et al: Diet and exercise during growth have site-specific skeletal effects: a co-twin study, *Osteoporos Int* 16:1225, 2005.

Kanis JA et al: Alcohol intake as a risk factor for fracture, *Osteoporos Int* 16:737, 2005.

Kousteni S, Bilezikian JP: The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts, *Curr Osteoporos Rep* 6:72, 2008.

Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens in the prevention of postmenopausal bone. *J Clin Densitom*16: 445, 2013.

Lambert CP et al: Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons, *J Appl Physiol* 105:473, 2008.