

اثر اسپری بینی کلسی تونین بر مارکر جذب استخوانی CTX سرمی و یافته‌های آزمایشگاهی در زنان یائسه مبتلا به استئوپنی: یک کارآزمایی بالینی

چکیده

نوشین بیات^۱، مجید شهری^{۲*}،
امین صبوری^۳، زهرا عباسی^۴،
غلامحسین علیشیری^۱، بیتا نجفیان^۵

۱- گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه
علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران. ۳-
پزشک عمومی و پژوهشگر، مرکز تحقیقات
آسیب‌های شیمیایی و مرکز تحقیقات بهداشت و
تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)،
تهران، ایران. ۴- گروه داروسازی، واحد علوم
دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ۵-
گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، مرکز تحقیقات آسیب‌های
شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، خیابان
ملاصدرا، میدان ونک، تهران، ایران.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۱۱۵۲۴
E-mail: shohratimajid@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۵/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۲/۲۷

زمینه و هدف: گزینه‌های درمانی متعددی از جمله کلسی تونین برای بیماران مبتلا به کاهش تراکم استخوان پیشنهاد شده است. C-telopeptide of Type I Collagen (CTX) یکی از مارکرهای جدید روند جذب استخوانی می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات اسپری بینی کلسی تونین در زنان یائسه با کاهش تراکم استخوان با ارزیابی مارکر جذب استخوانی CTX بوده است.

روش بررسی: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تک گروهی بر روی ۱۰۵ خانم یائسه مبتلا به استئوپنی مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان بقیه‌الله (عج) دارای تراکم استخوانی کم‌تر از $-1/5$ انحراف معیار انجام گرفت. CTX و سایر مارکرهای آزمایشگاهی قبل و شش ماه بعد از درمان روزانه با اسپری بینی کلسی تونین (۲۰۰ واحد) و قرص کلسیم (۱۰۰۰ mg) و ویتامین D (۴۰۰ واحد) ارزیابی شد و مقایسه شد.

یافته‌ها: در نهایت ۵۲ بیمار در مطالعه باقی ماندند که در ایشان مارکر CTX سرمی به صورت معنی‌داری از $3/10 \pm 2/03$ به $2/61 \pm 1/82$ پیکومول بر لیتر تغییر یافت ($P < 0/001$) در صورتی که سطح سرمی کلسیم، آمینوترانسفرازهای کبدی، پاراتورمون و آلکالین فسفاتاز کاهش داشته ولی این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اسپری بینی کلسی تونین از طریق جلوگیری از جذب نسج استخوانی که توسط مارکر CTX نمایان می‌شود، علاوه بر جلوگیری از پیشرفت بیماری، در درمان بیماران مبتلا به کاهش تراکم استخوان می‌تواند موثر باشد هر چند مطالعه‌ها با حجم نمونه بیش‌تر و همراه گروه کنترل ضروری به نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: استئوپنی، کلسی تونین، C-telopeptide of type I collagen (CTX)، مارکر جذب استخوانی.

مقدمه

می‌شود در نتیجه غلبه پروسه جذب استخوانی در برابر روند استخوان‌سازی است که بیش‌ترین مقدار آن در ۳۰ سالگی بوده و به تدریج و با افزایش سن و جذب استخوانی ساختار و استحکام آن ضعیف شده و مستعد شکستگی می‌گردد.^{۱،۲} در طی این روند جذب و تخریب، برخی مارکرهای زیستی به داخل خون آزاد می‌شود که جهت تخمین میزان این روند کمک‌کننده است که از آن جمله می‌توان به Type I cross-linked C-Telopeptide (CTX) اشاره کرد.^۳ اگر تراکم استخوانی در تست Dual-X-ray Absorptiometry (DXA) بیش از $-2/5$ انحراف معیار (SD) Standard Deviation از حد اکثر توده

استئوپروز (Osteoporosis) یا پوکی استخوان و استئوپنی (Osteopenia) یا پوکی استخوان اصطلاحی است که به کاهش در تراکم استخوانی اطلاق می‌شود.^۱ استئوپروز شایع‌ترین اختلال متابولیسم استخوان و مواد معدنی می‌باشد که حدوداً در ۵۵٪ زنان بالای ۵۰ سال در ایالات متحده دیده می‌شود و ۵۰٪ از زنان حداقل برای یک بار شکستگی ناشی از استئوپروز و کاهش تراکم استخوان را تجربه می‌کنند.^{۱،۲} کاهش تراکم استخوان که منجر به استئوپروز

بالینی شاهددار بر روی کلسیم به همراه ویتامین D، کاهش تابلوهای بالینی کاهش تراکم استخوان را مورد تأیید قرار داده‌اند که از آن جمله می‌توان به کاهش شکستگی لگن اشاره نمود. (در حدود ۳۰-۲۰٪). هر چند حدود ۲۰ سال است که از فرم‌های غیر نازال کلسی‌تونین برای افزایش تراکم استخوانی استفاده می‌شود، ولی فرم نازال آن چند سالی است مورد بهره‌برداری قرار گرفته و از طرف دیگر مارکر جذب استخوانی CTX نیز جهت بررسی اثر بخشی داروهای استئوپروز به‌تازگی مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه برای اولین بار در ایران قصد داریم اثرات درمانی اسپری بینی کلسی‌تونین در زنان یائسه با کاهش تراکم استخوان (در محدوده استئوپنی) را با استفاده از مارکر جذب استخوانی CTX در برابر سایر متغیرهای آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی خود کنترلی بر روی زنان مراجعه‌کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان بقیه‌الله (عج) طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ انجام گرفت. نمونه‌گیری به صورت تصادفی ساده انجام شد و زنان یائسه‌ای که حداقل شش ماه از یائسگی ایشان گذشته باشد و در بررسی‌های انجام گرفته دارای تراکم استخوانی کم‌تر از -۱ و بیش‌تر از -۲/۵- (انحراف معیار (محدوده استئوپنی) بوده‌اند وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، حساسیت به هر یک از اجزای سازنده دارو، وجود اختلال‌های سیستمیک نظیر بیماری‌های حاد روماتولوژیک، قلبی، ریوی، کلیوی، کبدی، سابقه وجود بیماری‌های متابولیک استخوان نظیر بیماری پلاژه تومورهای استخوانی، سابقه مصرف کورتیکواستروئیدها وارد مطالعه نشدند. پس از شرح مطالعه برای بیمار و همراه ایشان و اخذ رضایت شرکت آگاهانه در طرح، اطلاعات دموگرافیک بیمار و نتایج معاینه‌های بالینی در چک لیست‌هایی که به این منظور طراحی شده بود وارد شد و نمونه خون برای سنجش میزان کلسیم و فسفر (Ca, P)، آلکالین فسفاتاز (Alk.p)، آمینوترانسفرازها، تجزیه ادراری، نیتروژن اوره خون و کراتینین (Cr) و هم‌چنین آزمایش سطح سرمی CTX از بیماران اخذ و آزمایش ادرار ۲۴ ساعته (Cr, Ca, P) و BMD نیز قبل از مداخله دارویی گرفته شد. پس از تکمیل آزمایشات اولیه به هر بیمار چهار

استخوانی (Peak Bone Mass) کم‌تر باشد معادل استئوپروز و اگر بیش‌تر از منهای یک و کم‌تر از ۲/۵- انحراف معیار باشد، استئوپنی در نظر گرفته می‌شود.^۵ مقادیر بالای CTX ادرار و سرم ریسک شکستگی را پیش‌بینی می‌کنند و هم‌چنین در مطالعه‌ها ارتباط معکوس بین CTX و متوسط BMD اثبات شده است. البته به طور مشخص اندازه‌گیری مارکرهای استخوانی نمی‌تواند جانشین دانسیتومتري استخوان شود که مفیدترین اطلاعات در رابطه با ریسک شکستگی را در اختیار می‌گذارد. لیکن ترکیب (Bone Mineral Density (BMD و مارکرهای استخوانی نقش بالقوه ارزشمندی را در این رابطه ایفا می‌کند.

با توجه به هزینه‌های سنگین درمان عوارض این بیماری مانند شکستگی‌های ناشی از آن که به عنوان مثال در ایالات متحده در سال ۲۰۰۴ حدود ۲۲/۴ میلیارد دلار برآورد شد، درمان قبل از ایجاد علائم و عوارض در بیماران در معرض خطر مانند زنان مسن ضروری به نظر می‌رسد.^۶ از بین رفتن عملکرد تخمدان در یائسگی (معمولاً حدود ۵۰ سالگی) به علت ایجاد اختلال در تنظیم سیستم هورمونی به‌خصوص بالانس استروژن و پروژسترون فرد را مستعد کاهش سریع توده استخوانی می‌کند به نحوی که ۷۰٪ این زنان، تا سن ۸۰ سالگی از معیارهای استئوپروز برخوردار خواهند شد.^{۷،۸} استئوپروز به خصوص در خانم‌های یائسه، یکی از مسایل مهم بهداشتی و اقتصادی در جهان امروز می‌باشد که یکی از راه‌های مقابله با پوکی استخوان و عوارض آن تجویز داروهای بالا برنده ذخیره استخوانی است. هدف از درمان در این بیماران جلوگیری از دست رفتن توده استخوان و جلوگیری از ایجاد شکستگی است. از داروهایی که بر تراکم استخوان و کاهش میزان شکستگی موثر است، کلسی‌تونین می‌باشد که نسبت به سایر داروها کم‌تر به اثرات درمانی آن پرداخته شده است.^۸ کلسی‌تونین یک مهارکننده درونی فیزیولوژیکی جذب مجدد استخوان و کاهش فعالیت استئوکلاست می‌باشد.^۹ ۲۰۰ واحد از کلسی‌تونین به صورت اینترانازال برای رسیدن به اثرات مشابه فرم تزریقی این دارو (به میزان ۸۰-۳۰ واحد) لازم است که ساخت و ساز سلول‌های بازسازی (Turnover) استخوان را افزایش دهند.^{۱۱،۱۰} در مطالعه‌های گذشته نشان داده شده است که مصرف کلسی‌تونین از طریق بینی موجب افزایش مختصری در توده استخوانی و کاهش جزئی شکستگی‌های مهره‌ای جدید در بیماران تحت درمان با کلسی‌تونین در مقایسه با کلسیم تنها، می‌شود. چندین کارآزمایی

در جدول ۲ نشان داده شده است. تغییرات در مقادیر پاراتورمون (P=۰/۰۸۳)، کلسیم سرم (P=۰/۲۴۹)، فسفر سرم (P=۰/۱۴۸)، آلکالین فسفاتاز سرم (P=۰/۱۹۴)، کراتینین ادرار ۲۴ ساعته (P=۰/۰۷۳)، فسفر ادرار ۲۴ ساعته (P=۰/۳۸۹)، کلسیم ادرار ۲۴ ساعته (P=۰/۱۷۷)، کراتینین سرمی (P=۰/۸۲۴)، آمینوترانسفرازها (P>۰/۰۵) و نیتروژن اوره خون (P=۰/۱۱۴) از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. میانگین و

عدد اسپری بینی کلسی‌تونین با اسم تجاری نازوکلسین (روزی یک پاف (۲۰۰IU)) و ۱۲۰ عدد قرص Ca - Vitamin D (روزی دو عدد (۱۰۰۰mg)) برای دو ماه داده شد و کلیه داروها توسط شرکت سینا داروی ایران تامین شده است. طول مدت درمان شش ماه بود که بیماران در پایان ماه‌های دو، چهار و شش از لحاظ اثربخشی و بروز عوارض جانبی دارو ویزیت می‌شدند. پس از شش ماه آزمایشات تکرار شده و بیماران تحت دانسیتومتری استخوان و بررسی سطح سرمی CTX (با استفاده از روش الایزا و استفاده از کیت One Step CTX ELISA، Osteometer، Biotech. A/S, Herlev, Denmark) قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از Paired t-test و تست χ^2 در نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۷ مقایسه و P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۱۰۵ نفر خانم یائسه در بازه سنی ۴۷-۸۴ سال مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت ۵۲ بیمار در مطالعه شرکت کردند و تا انتهای مطالعه باقی ماندند. میانگین با انحراف معیار سن بیماران و مدت زمان گذشته از یائسگی $57/01 \pm 8/16$ و $47/55 \pm 5/48$ سال بوده است. یافته‌های دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آورده شده است. طی شش ماه درمان و پی‌گیری بیماران تغییرات مقادیر BMD Spine از $0/84 \pm 0/10$ به سطح $0/86 \pm 0/11$ شده است که از لحاظ آماری معنی‌دار است. (P=۰/۰۳۸) اما BMD femur از $0/729 \pm 0/08$ به $0/734 \pm 0/072$ افزایش یافته است که این اختلاف نیز از لحاظ آماری معنی‌دار نیست (P=۰/۴۴۷). نتایج سطح سرمی مارکرهای بیوشیمیایی

جدول-۲: مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی قبل و بعد از مصرف دارو با استفاده از آزمون Paired t-test

متغیر	میانگین	انحراف معیار	P*
پاراتورمون	قبل	۷۴/۰۰	۰/۰۸۳
	بعد	۵۸/۷۱	
کلسیم سرمی	قبل	۹/۵۵	۰/۲۴۹
	بعد	۹/۴۱	
فسفر سرمی	قبل	۳/۷۵	۰/۱۴۸
	بعد	۳/۹۵	
آلکالین فسفاتاز تام	قبل	۲۰۲/۶۱	۰/۱۹۴
	بعد	۱۸۹/۲۰	
کراتینین ۲۴ ساعته ادراری	قبل	۰/۹۸	۰/۰۷۳
	بعد	۱/۱۳	
فسفر ۲۴ ساعته ادراری	قبل	۰/۹۴	۰/۳۸۹
	بعد	۰/۸۷	
کلسیم ۲۴ ساعته ادراری	قبل	۲۵۶/۳۳	۰/۱۷۷
	بعد	۲۹۱/۳۴	
نیتروژن اوره خون	قبل	۱۷/۲۱	۰/۱۱۴
	بعد	۱۸/۳۹	
کراتینین	قبل	۰/۹۸	۰/۸۲۴
	بعد	۰/۹۸	
آلانین ترانسفراز سرمی (ALT)	قبل	۲۰/۷۵	۰/۶۳۲
	بعد	۲۰/۱۹	
آسپاراتات ترانسفراز سرمی (AST)	قبل	۲۰/۴۰	۰/۲۶۹
	بعد	۱۹/۳۷	

* آزمون آماری: Paired t-test، P<۰/۰۵ معنی‌دار می‌باشد.

جدول-۱: مقایسه CTX سرم قبل و شش ماه بعد از درمان

متغیر	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۵۷/۰۱	۸/۱۶
سن یائسگی (سال)	۴۷/۵۵	۵/۴۸
وزن (کیلوگرم)	۶۸/۰۳	۱/۰۲
قد (سانتی‌متر)	۱۵۸/۷۸	۶/۵۰
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/سانتی‌متر مربع)	۲۷/۲۵	۳/۵۶

در پاسخ به درمان ۲۰۰ واحدی کلسی‌تونین نازال کاهش یافته است.^{۱۷} در مطالعه فوق مانند مطالعه حاضر، زنان یائسه وارد مطالعه شدند ولی در مقادیر مشابه مطالعه ما (۲۰۰ واحد)، کاهش بیومارکر CTX حدود دو برابر کم‌تر از مطالعه حاضر است (۱۲٪ مطالعه فوق در برابر ۲۲٪ در مطالعه حاضر). از طرف دیگر در مطالعه فوق، بیماران با کاهش توده استخوانی بیش‌تر وارد مطالعه شدند که شاید تفاوت در مقادیر CTX کاهش یافته ناشی از شدت استئوپروز بوده باشد. Srivastava نیز مشخص کرد که میزان CTX و NTX در گروه بیمارانی که Ca-vitamin D با ۲۰۰ واحد اسپری بینی کلسی‌تونین دریافت کردند در مقایسه با گروهی که تنها Ca-vitamin D دریافت کردند پس از دو، چهار و شش ماه از مصرف دارو کاهش پیدا کرده است در صورتی که مقادیر PTH و BMD بر خلاف مطالعه حاضر تغییر معنی‌داری نشان نمی‌دهند.^{۱۳} در مطالعه دیگر توسط Trovas طی ۱۲ ماه روی ۲۸ مرد استئوپروتیک انجام شد ثابت شد که میزان ۲۰۰ واحد اسپری بینی کلسی‌تونین و ۰/۵ گرم کلسیم در روز در مقایسه با گروه دارونما سبب کاهش در میزان CTX به صورت معنی‌دار می‌شود.^{۱۵} بر خلاف مطالعه حاضر، در مطالعه فوق جمعیت مورد مطالعه مردان بوده و تراکم سنجی استخوانی در مهره‌ها بهبود قابل توجهی نسبت به گروه پلاسبو داشته، که در مورد تراکم سنجی فمور و تروکانتر با مطالعه حاضر متفاوت است که ممکن است به علت به علت تفاوت جنسی بیماران وارد شده در دو مطالعه باشد. در مطالعه دیگری نشان داده شده هر دو نوع زیرجلدی (Subcutaneous) و داخل بینی (Intranasal) کلسی‌تونین سبب کاهش ۶۰-۵۰٪ در میزان CTX سرم می‌شود.^{۱۸} طی مطالعه Ofluoglu در سال ۲۰۰۶ ثابت شد که میزان ۱۰۰IU/D اسپری بینی کلسی‌تونین به اضافه قرص Ca/Vit D (۱۰۰۰mg/d) برای مدت شش ماه در بیماران استئوپتیک سبب کاهش مارکر سرمی (Crosslaps) سرم شده است که این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد، ولی این اختلاف در استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز دیده نشد که مشابه مطالعه حاضر است.^{۱۴} البته در مطالعه فوق بر خلاف مطالعه حاضر تغییرات معنی‌داری در افزایش BMD در ناحیه ستون فقرات دیده نشده است. هر چند در مطالعه‌های فوق ارتباط بین CTX متوسط BMD اثبات شده است ولی به طور مشخص اندازه‌گیری مارکرهای استخوانی نمی‌تواند جانسین دانسیتومتری استخوان شود که مفیدترین اطلاعات در رابطه با ریسک شکستگی را

انحراف معیار مقادیر مارکر CTX سرمی به صورت معنی‌داری از ۳/۱۰±۲/۰۳ به ۲/۶۱±۱/۸۲ پیکومول بر لیتر تغییر یافت که همان‌طور که مشاهده می‌کنیم سطح سرمی CTX به صورت معنی‌داری کاهش پیدا کرده است (P<۰/۰۰۱).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مقادیر بیومارکر جدید CTX و تراکم سنجی استخوان بعد از درمان با اسپری بینی کلسی‌تونین تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد هرچند برخی مارکرهای شیمیایی تغییر معنی‌داری نداشته است. کاهش تراکم استخوان و استئوپنی حتی تا بیش از ۵۰٪ در بین زنان یائسه شیوع داشته و تا نیمی از این موارد شدت کاهش تراکم استخوان در حد پوکی استخوان است.^{۱۲} مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که کاهش کیفیت استخوان فاکتور اصلی در بروز شکستگی‌های ناشی از کاهش تراکم استخوان است و این فاکتور نیز خود تابع ریز ساختار ریز ساختار (Microarchitecture) استخوانی است. از این رو عوامل و داروهایی که باعث حفظ و پایداری این ریز ساختار شوند و می‌توانند از بروز شکستگی‌ها استئوپروتیک جلوگیری کنند. از طرف دیگر در صورت کاهش تغییر و تبادل استخوانی، سطح مارکرهای نشان‌دهنده بازجذب استخوان مانند CTX و یا آلکالین فسفاتاز و غیره نیز کاهش یافته و از این رو از اندازه‌گیری این مارکرها می‌توان به اثر بخشی داروها بر روی جلوگیری از روند تخریب توده استخوانی پی برد. مطالعات محدودی جهت بررسی اثر اسپری نازال کلسی‌تونین در جلوگیری از کاهش و تخریب توده استخوانی صورت گرفته است.^{۱۳-۱۵} در اولین مطالعه‌های Overgaard بر روی ۲۰۸ زن مبتلا به کاهش تراکم استخوان نشان داده شد که طی ۹-۶ پس از مصرف کلسی‌تونین نازال، بیومارکرهای Crosslaps و Crosslink به صورت معنی‌داری کاهش یافته که این کاهش در دوزهای بالاتر واضح‌تر است.^{۱۶} در مطالعه فوق هرچند به مدت دو سال و حتی با دوزهای بالاتر کلسی‌تونین را نسبت به مطالعه حاضر مصرف کرده‌اند، ولی نتایج معنی‌دار بیش‌تر در بازه زمانی مشابه مطالعه حاضر یعنی شش ماهه بوده، هرچند بیومارکر CTX به عنوان هدف نبوده و سایر بیومارکرها بررسی شده‌اند. در مطالعه Chesnut بیان شد که بیومارکر جذب استخوانی CTX به میزان ۱۲٪

BMD و کاهش CTX باعث جلوگیری از شکستگی شود هرچند مطالعه‌های تکمیلی با حجم نمونه بالاتر و پی‌گیری طولانی‌تر و همراه با گروه کنترل جهت بررسی میزان تاثیر بر Turnover استخوانی پیشنهاد می‌گردد. سیاسگنراری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی با عنوان "کارآزمایی بالینی مقایسه اثربخشی Nasocalcin در مقایسه با Miacalcin در افزایش تراکم استخوان" مصوب دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) در سال ۱۳۸۸ با کد ۴۴۵ می‌باشد که با حمایت شرکت سینا دارو و دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) اجرا شده است.

در اختیار می‌گذارد. لیکن ترکیب BMD و مارکرهای استخوانی، نقش بالقوه ارزشمندی را در این رابطه می‌تواند ایفا کند. نتایج به دست آمده از مقایسه پارامترهای کلینیکی قبل و بعد از مصرف دارو نشان داد که اسپری بینی کلسی‌تونین میزان ۲۴ ساعته Ca, Cr و BUN را افزایش داده است که هرچند این اختلاف معنی‌دار نبوده است اما می‌بایست به‌خصوص در بیماران مستعد به سنگ‌های کلیوی و یا هیپرکلسمی اوری اقدامات لازم جهت جلوگیری از عوارض در نظر گرفته شود. اسپری کلسی‌تونین می‌تواند موجب جلوگیری و کند شدن روند تخریبی و بازجذب استخوان شده و با توجه به افزایش

References

1. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367(9527):2010-8.
2. Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CA, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7(6):293-323.
3. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003; 9(1):10-5.
4. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1531-8.
5. Sánchez-Riera L, Wilson N, Kamalaraj N, Nolla JM, Kok C, Li Y, et al. Osteoporosis and fragility fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(6):793-810.
6. Vanness DJ, Tosteson ANA. Estimating the opportunity costs of osteoporosis in the United States. *Topics Geriatr Rehab* 2005;21(1):4-16.
7. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10(2):175-7.
8. Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin for osteoporosis and bone pain. *Curr Pharm Des* 2003;9(32):2659-76.
9. Keen R. Osteoporosis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):109-22.
10. Reginster JY, Denis D, Albert A, Franchimont P. Assessment of the biological effectiveness of nasal synthetic salmon calcitonin (SSCT) by comparison with intramuscular (i.m.) or placebo injection in normal subjects. *Bone Miner* 1987;2(2):133-40.
11. O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, Atkins R, Hamdy NA, Kanis JA. A comparison of the acute effects of subcutaneous and intranasal calcitonin. *Clin Sci (Lond)* 1990;78(2):215-9.
12. Bayat N, Haji Amini Z, Alishiri Gh, Ebadi A, Hosseini M, Laluee A. Frequency of osteoporosis and osteopenia in post-menopause military family's women. *Iran J Arm Univ Med Sci (JAUMS)* 2008;6(1):25-30.
13. Srivastava AK, Libanati C, Hohmann O, Kriegman A, Baylink DJ. Acute effects of calcitonin nasal spray on serum C-telopeptide of type 1 collagen (CTX) levels in elderly osteopenic women with increased bone turnover. *Calcif Tissue Int* 2004;75(6):477-81.
14. Ofluoglu D, Karadag-Saygi E, Canbulat C, Gunduz OH, Kul-Panza E, Akyuz G. Early effect of nasal salmon calcitonin on the bone marker Crosslaps. *Rheumatol Int* 2006;26(4):288-91.
15. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Constantelou E. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res* 2002;17(3):521-7.
16. Overgaard K, Christiansen C. A new biochemical marker of bone resorption for follow-up on treatment with nasal salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1996;59(1):12-6.
17. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267-76.
18. Zikán V, Stepan JJ. Plasma type 1 collagen cross-linked C-telopeptide: a sensitive marker of acute effects of salmon calcitonin on bone resorption. *Clin Chim Acta* 2002;316(1-2):63-9.

Effects of calcitonin nasal spray on serum bone resorptive marker CTX and other laboratory findings in osteopenic menopausal women: a clinical trial

Noushin Bayat M.D.¹
Majid Shohrati Ph.D.^{2*}
Amin Saburi M.D.³
Zahra Abbasi Pharm D.⁴
Gholam-hossein Alishiri M.D.¹
Bitra Najafian M.D.⁵

1- Department of Rheumatology,
Faculty of Medicine, Baqiyatallah
University of medical sciences,
Tehran, Iran.

2- Chemical Injuries Research
Center, Baqiyatallah University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- General Physician &
Researcher, Chemical Injuries
Research Center & Health research
Center, Baqiyatallah University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Pharmaceutical Research
Branch, Islamic Azad University,
Tehran, Iran.

5- Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Baqiyatallah
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Chemical injury
Research Center, Baqiyatallah University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88211524
E-mail: shohratimajid@yahoo.com

Abstract

Received: August 17, 2011 Accepted: March 17, 2012

Background: Various therapeutic options such as calcitonin have been suggested for patients with low bone density, despite uncertain efficacy in most patients. C-telopeptide of type I collagen (CTX) is a new bone marker used for the assessment of bone resorption. The aim of this study was to evaluate the therapeutic effects of nasal spray calcitonin in women with osteopenia via serum CTX and other laboratory tests.

Methods: We conducted a self controlled clinical trial in 2009 on 105 women of menopausal age diagnosed in Baqiyatallah Hospital Clinic with osteopenia based on a bone mineral density score of 1.5 SD lower than peak bone mass. The patients were assigned to receive nasal spray calcitonin (200 IU/day), calcium (1000 mg/day) and Vit-D (400 IU/day) for 6 months. Serum CTX and other laboratory parameters were measured before and after the treatment. The data were analyzed by SPSS, version 17, using t-tests and a P<0.05 was considered statistically significant.

Results: Fifty-two patients completed the study and the mean CTX level decreased significantly from 3.10±2.03 to 2.61±1.82 pmol/lit (P<0.001), but total serum levels of PTH, Ca, AST, ALT and Alkaline Ph decreased insignificantly.

Conclusion: It seems that nasal spray of calcitonin is significantly effective in preventing disease progression and treatment of low bone density by inhibiting bone tissue resorption indicated by CTX although further studies with larger samples sizes and inclusion of control groups are warranted.

Keywords: bone, calcitonin, c-telopeptide of type I collagen, osteopenia, bone resorptive marker.