

آثار طولانی مدت درمان جایگزینی با تستوسترون بر دانسیته استخوان در مردان هیپوگناد

دکتر اشرف‌امین‌الرعایا^(۱)، دکتر آن ج کانوی^(۲)، دکتر لم پی لی^(۳)، شرین کلر^(۴)، داین کوپین^(۵)، لیو ترنر^(۶)،
دکتر دیوید ج هندلزن^(۷)

چکیده

مقدمه: کمبود آندروژن منجر به از دست رفتن دانسیته استخوان و شکستگی‌های استئوپروتیک در مردان می‌شود ولی هنوز، آثار درازمدت جایگزینی آندروژن‌ها بر دانسیته استخوان به خوبی مشخص نشده است. در این مطالعه آینده‌نگر دانسیته استخوان بیماران هیپوگناد در ناحیه مهره‌های کمری و پروکسیمال ران به روش DXA اندازه‌گیری شده است. **مواد و روش‌ها:** بیماران ۱۳۷ مرد 39 ± 1 ساله (۱۷-۷۹ ساله) با کمبود اثبات شده آندروژن بودند و نیاز به درمان جایگزینی منظم داشتند. از این تعداد ۵۸٪ هیپوگنادیسم اولیه داشتند. روش درمان با آندروژن، کاشتن کپسول‌های تستوسترون (۸۰۰ میلی‌گرم هر ۴-۶ ماه یک بار) زیر پوست شکم بود. هر ۲-۳ سال یک بار، دانسیته استخوان به روش DXA اندازه‌گیری می‌شد. بر اساس کفایت درمان قبل از اندازه‌گیری اولین دانسیته استخوان، بیماران به ۴ گروه تقسیم شدند: ۱- هرگز درمان نشده؛ ۲- کامل درمان شده؛ ۳- ناقص درمان شده (درمان ناکافی در کمتر از یک سال)؛ ۴- قطع درمان (قطع درمان حداقل برای یک سال). **یافته‌ها:** در بررسی مقطعی، بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت، استئوپروز و استئوپنی به ترتیب در ۸٪ و ۲۹٪ مهره‌های کمری و ۵٪ و ۳۱٪ در گردن استخوان ران وجود داشت. اما هیچ مورد شکستگی دیده نشد. در آنهایی که با تستوسترون درمان شده بودند، دانسیته استخوان بیشتر بود. اختلافی بین افرادی که خوب درمان شده بودند و آنهایی که اخیراً درمان خود را قطع کرده بودند وجود نداشت. سن، نمایه توده بدنی، سطح بدن، نوع هیپوگنادیسم و بیماری زمینه‌ای ایجاد کننده آن تأثیری بر این یافته‌ها نداشت. در مطالعه طولی، در ۴۸ بیمار برای دومین بار به فاصله ۱-۷ سال (با میانه ۳ سال) دانسیته استخوان تعیین شد. دانسیته استخوان به مقدار قابل توجهی در مهره‌های کمری (0.5 ± 0.2 درصد در سال) و تروکانتر (0.5 ± 0.1 درصد در سال) افزایش یافته بود اما در گردن استخوان ران و مثلث وارد افزایش دانسیته ایجاد شده از نظر آماری معنی‌دار نبود. ۲۲ نفر از این بیماران، در نخستین اندازه‌گیری استئوپنی یا استئوپروز داشتند. در این افراد، با پیگیری ۱-۵ ساله با میانه ۲ سال، افزایش تراکم استخوان در همه محل‌های استخوانی مشاهده شد. **نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان می‌دهد که کمبود آندروژن دانسیته استخوان را کم می‌کند و درمان جایگزینی با آندروژن به طور انتخابی، در ناحیه مهره‌های کمری و تروکانتر، اما نه در گردن ران یا مثلث وارد، دانسیته استخوان را افزایش می‌دهد. این افزایش در مردانی که در اولین اندازه‌گیری دانسیته استخوان، استئوپروز یا استئوپنی داشتند، در تمام محل‌های استخوانی مشاهده شد. این مشاهدات، پیشنهاد می‌کند که برگشت آثار کمبود آندروژن نیاز به درمان کافی با تستوسترون دارد و این آثار مفید طولانی اثر است و با وجود قطع کوتاه مدت درمان، از بین نمی‌رود. امکان تعمیم یافته‌های این پژوهش در درمان با آندروژن برای پیشگیری از تحلیل دانسیته استخوانی و شکستگی مرتبط با افزایش سن یا بیماری‌های مزمن که در آنها کمبود خفیف آندروژن دیده می‌شود، باید در آینده بررسی گردد.

واژگان کلیدی: دانسیته استخوان، استخوان، استئوپروز، مردان، تستوسترون، آندروژن، هیپوگنادیسم، استئوپنی

(۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان
(۲) بخش آندروولوژی، بیمارستان کونکور و مرکز تحقیقات آنزاک، دانشگاه سیدنی، استرالیا
نشانی مکاتبه: اصفهان، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دکتر اشرف‌امین‌الرعایا

E-mail: aminorroaya@med.mui.ac.ir

www.SID.ir

مقدمه

بالای گنادوتروپین‌ها (LH و FSH) مشخص می‌شد یا از نوع ثانویه بود که سطح گنادوتروپین‌ها (در حضور غلظت زیر طبیعی تستوسترون) در دامنه طبیعی یا زیر طبیعی است. بیماران علائم بالینی کمبود آندروژن را نیز قبل از شروع درمان داشتند. در همه بیماران هورمون‌های تیروئیدی اندازه‌گیری شده بود. هیچ کدام هیپوتیروئیدی اولیه نداشتند. در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم مرکزی، هورمون‌های هیپوفیزی به طور کامل بررسی شده بود و در صورت کمبود یا زیاد بودن آن قبل از ورود به پروتکل، درمان مناسب انجام شده بود. مردانی که شرایط مخدوش‌کننده‌ای مثل بیماری‌های همراه یا مصرف داروهای مؤثر بر اسکلت داشتند، از مطالعه حذف شدند. همه بیماران سرپایی بودند و از نظر فعالیت فیزیکی یک زندگی معمول روزمره داشتند ولی میزان این فعالیت بر اساس پرسشنامه‌های استاندارد اندازه‌گیری نشده بود. همچنین شرح حال مصرف سیگار از آنها گرفته نشده بود. این افراد بر اساس کیفیت درمان قبل از اولین اسکن DXA به ۴ گروه تقسیم شدند که به قرار زیر بود:

۱. درمان نشده: افرادی که هرگز آندروژن نگرفته بودند.
۲. ناقص درمان شده: افرادی که طی یک سال قبل از اولین اسکن DXA تحت درمان با آندروژن بودند اما درمانشان نامنظم یا ناکافی بود.
۳. خوب درمان شده: تحت درمان کافی و منظم با تستوسترون بر پایه تعریف زیر بودند:
تزریق استرهای تستوسترون ۲۵۰ mg هر ۲-۳ هفته یک بار یا کاشت کپسول‌های تستوسترون.
۴. قطع درمان: درمان جایگزینی تستوسترون حداقل یک سال قبل از انجام اولین اسکن DXA قطع شده بود ولی مدت این جایگزینی، قبل از ورود به پروتکل درمان به طور دقیق مشخص نبود.

در پی اولین اسکن DXA، بیماران تحت درمان با تستوسترون به روش کاشت کپسول‌های تستوسترون به فواصل ۴ تا ۶ ماهه قرار گرفتند. در پایان ۴ ماه سطح تستوسترون سرم آنها اندازه‌گیری می‌شد. در صورتی که در حداقل طبیعی قرار داشت، کاشت کپسول‌ها در آن زمان انجام می‌گرفت و گر نه در ماه ششم این کار صورت می‌گرفت.^{۱۶،۱۸} تحت این درمان، هر ۲-۳ سال یک بار دانسیته

کمبود آندروژن عامل خطر مهمی برای پوکی و شکستگی استخوان در مردان است.^۱ هیپوگنادیسم در ۳۳-۵٪ از مردانی که به علت شکستگی مهره بررسی شده‌اند، دیده شده است.^۱ بروز استئوپروز و شکستگی استخوان ران در مردان مسن در زمینه هیپوگنادیسم مشکلی شایع است.^۱ کاهش دانسیته استخوان با هر نوع کمبود آندروژن دیده می‌شود. اما بیش از همه در پی برداشتن هر دو گناد دیده می‌شود که مقدار آن ۵-۳٪ در سال به ویژه در سال‌های اول است و شیوع شکستگی استئوپروتیک در اینها ۵۰٪-۴٪ می‌باشد.^۲ افزایش احتمالی دانسیته استخوان و میزان آن، با درمان جایگزینی تستوسترون در مردان هیپوگناد باید روشن شود.

مطالعات قبلی در این مورد بر اهمیت انواع مختلف تستوسترون، نوع هیپوگنادیسم، زمان درمان جایگزینی، بیماری زمینه، سن، محل استخوان و عوامل ژنتیک تأکید کرده‌اند^{۳-۹} اما هیچ کدام از آنها بر اهمیت کیفیت درمان تأکیدی نکرده‌اند. یک نکته کلیدی در مورد درمان جایگزینی با آندروژن این است که درمان در تمام طول زندگی باید ادامه یابد و به همکاری بسیار خوب بیمار نیاز دارد. چرا که درمان جایگزینی با تستوسترون اکثراً با تزریقات مکرر و گاه دردناک همراه است؛ در نتیجه بیماران ممکن است به طور نامنظم یا ناکافی هورمون دریافت دارند. این عامل ممکن است علت گزارش‌های ضد و نقیضی باشد که درباره اثر درمان جایگزینی آندروژن بر استخوان وجود دارد.^{۱۰-۱۵} بنابراین مطالعه حاضر به بررسی کیفیت درمان قبلی و همچنین آثار درازمدت درمان جایگزینی منظم تستوسترون بر دانسیته استخوان مردان هیپوگناد می‌پردازد.^{۱۶،۱۷}

مواد و روش‌ها

بیماران و طراحی پژوهش

همه مردانی که کمبود آندروژن داشتند و برای درمان جایگزینی منظم با تستوسترون به بخش آندروالوژی بیمارستان کانکورد دانشگاه سیدنی مراجعه کرده بودند و دست کم یک بار، دانسیته استخوانی آنها در ناحیه ستون فقرات کمری و پروکسیمال استخوان ران، در بدو ورود اندازه‌گیری شده بود، وارد مطالعه شدند. هیپوگنادیسم آنها با اولیه بود که با سطح پایین تستوسترون سرم و غلظت

یافته‌ها

از ۱۵۶ مرد هیپوگناد که حداقل یک اسکن DXA داشتند، ۱۳۷ نفر با سن $39 \pm 1/2$ سال (با دامنه ۱۷-۷۹ سال) برای مطالعه مناسب بودند. بیمارانی که آرتريت روماتوئید (۲ نفر)، بیماری کبدی (۲ نفر)، سابقه درمان با دوز فارماکولوژیک گلوکوکورتیکوئید (۲ نفر) داشتند و Transgender بودند (۱۳ نفر) و هورمون درمانی می‌شدند از مطالعه خارج شدند. ۵۸ نفر از ۱۳۷ بیمار برای بار دوم اسکن DXA شده بودند (میانگین ۳ سال با دامنه ۷-۱ سال پس از اسکن اول). هیچ گزارشی از شکستگی وجود نداشت.

از بین ۱۳۷ مردی که در این مطالعه بررسی شدند، ۸۰ نفر (۵۸/۴٪) هیپوگنادیسم اولیه ناشی از ارکیدتومی دو طرفه (۱۸ نفر)، سندرم کلینفلتر (۱۴ نفر)، کریپتورکیدیسم (۱۱ نفر)، سابقه شیمی‌درمانی (۱۱ نفر)، سابقه رادیوتراپی (۴ نفر) و ارکیت (۲ نفر) داشتند و باقیمانده (۲۰ نفر) به علت ناشناخته هیپوگنادیسم اولیه پیدا کرده بودند. سایر بیماران (۵۷ نفر یا ۴۱/۶٪) هیپوگنادیسم ثانویه داشتند. علل آن عبارت بود از هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم ایزوله (۲۱ نفر)، سندرم کالمن (۱۶ نفر)، هیپوپیتوتاریسم مرتبط با تومور هیپوفیز (۱۸ نفر) و رادیوتراپی به ناحیه هیپوتالاموس و هیپوفیز (۲ نفر).

داده‌های مطالعه مقطعی

دانسیته استخوان (گرم بر سانتی‌متر مربع) در مهره‌های کمری، پروکسیمال فمور و T-score و Z-score مربوطه همراه با داده‌های آنتروپومتریک در جدول (۱) آورده شده است. درصد استئوپروز و استئوپنی در ستون فقرات کمری به ترتیب ۹٪ و ۲۹٪، گردن استخوان ران ۵٪ و ۳۱٪، مثلث وارد^{vi} ۱۳٪ و ۳۶٪ و تروکانتر ۶٪ و ۲۹٪ بود.

کیفیت درمان قبل از اولین درمان اسکن DXA تأثیر قابل توجهی بر دانسیته استخوان در تمام محل‌های استخوان داشت (جدول ۱). تفاوت‌های مربوط به کیفیت درمان در تمام محل‌های استخوانی مستقل از سن، قد، وزن، نمایه توده بدنی و سطح بدن (آنالیز کوواریانس) و نوع هیپوگنادیسم یا بیماری زمینه‌ای ایجاد کننده آن بود (جدول ۱). دانسیته

استخوان تعیین می‌شد. دوز استاندارد تستوسترون در این روش ۴ کپسول ۲۰۰ میلی‌گرمی تستوسترون (Organon, Australia Pty Ltd) بود که زیر پوست شکم کاشت می‌شد.

۱۶۸۸

اندازه‌گیری دانسیته استخوان

دانسیته استخوان به روش DXAⁱ با دانسیتومترهای Lunar DPX-L 3000, Madison WI با نرم‌افزار نسخه ۱/۳۱ و Hologic Scanner QDR-4000 با نرم‌افزار نسخه ۸/۲۶ سنجیده شد. محل اندازه‌گیری مهره‌های کمری (L1-L4) و پروکسیمال ران بود. ضریب واریاسیون (CV) دستگاه برای مهره‌های کمری ۱/۵٪ و گردن فمور ۰/۸٪ بود. تا حد امکان در تکرار اندازه‌گیری دانسیته استخوان از یک نوع دستگاه استفاده می‌شد. دانسیته استخوان بیماران (بر حسب گرم بر سانتی‌متر مربع) در هر محل با دانسیته استخوان جمعیت مردان سالم جوان (T-score) و مردان سالم همسن (Z-score) آمریکایی مقایسه شد. استئوپنی (T-score بین ۲/۵- و ۱-) و استئوپروز (T-Score مساوی و کمتر از ۲/۵-) بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت تعریف شد.^{۶،۱۹}

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به وسیله آزمون‌های ANOVA، ANCOVA، همبستگی دو متغیره، آزمون t زوجی و مستقل آنالیز شد.^{۲۰} سن، وزن، قد، نمایه توده بدنیⁱⁱ و سطح بدنⁱⁱⁱ محاسبه شده با رابطه Gehan and George به عنوان covariate ثابت نگه داشته شد.

متغیرها با استفاده از آماره‌های چولگی^{iv} و کشیدگی^v برای بررسی توزیع طبیعی آزمون شدند.^{۲۱} p-value با مقادیر کمتر از پنج صدم از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد. درصد تغییرات در دانسیته استخوان در هر سال محاسبه شد. برای انجام آزمون‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۰ استفاده گردید و داده‌ها به صورت میانگین±خطای معیار گزارش شد.

i- Dual energy X-ray absorptiometry

ii- Body mass index (BMI)

iii- Body surface area (BSA)

iv- Skewness

v- Kurtosis

جدول ۱- میانگین و خطای معیار ویژگی‌ها و تراکم استخوان (گرم بر سانتی‌متر مربع) در ۱۳۷ مرد هیپوگناد در کل و بر حسب کفایت درمان در اولین اندازه‌گیری تراکم استخوان (برای تعریف به متن مراجعه شود)

همه (n=۱۳۷) (٪۱۰۰)	هرگز درمان نشده (n=۳۵) (٪۲۵/۵)	ناقص درمان شده (n=۲۲) (٪۱۶/۱)	خوب درمان شده (n=۱۶) (٪۱۱/۷)	قطع درمان (n=۶۴) (٪۴۶/۷)
۲۸/۸±۱/۲	۲۵±۱/۷	۳۷±۳/۱	۴۰/۱±۲/۳	۴۰/۹±۲/۰
سن (سال)				
۱۷۶±۰/۸	۱۷۳±۱/۸	۱۷۸±۲	۱۷۹±۲/۹	۱۷۵±۰/۸۴
قد (سانتی‌متر)				
۸۳±۱/۵	۸۰/۲±۳/۲	۸۶/۲±۴/۷	۸۵/۷±۴/۷	۸۱/۴±۲/۱
وزن (کیلوگرم)				
۲۶/۶±۰/۴	۲۶/۸±۰/۹	۲۷±۱	۲۶/۷±۱/۲	۲۶/۶±۰/۴
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)				
۲/۰±۰/۰۲	۱/۹۴±۰/۰۶	۲/۰۶±۰/۰۶	۲/۰۸±۰/۰۶	۱/۹۹±۰/۰۳
سطح بدن (متر مربع)				
مهرد ۱-۴ کمری BMD	۱/۱۵±۰/۰۲*	۱/۱۰±۰/۰۳	۱/۲۰±۰/۰۶	۱/۲۱±۰/۰۲
T-Score	-۰/۱±۰/۱۳†	-۰/۸۱±۰/۲۶	-۰/۲۷±۰/۴۹	-۰/۱۱±۰/۱۶
Z-Score	-۰/۰۷±۰/۱۲*	-۰/۴۲±۰/۲۶	-۰/۰۲±۰/۴۶	-۰/۴۷±۰/۱۶
گردن استخوان ران BMD	۰/۹۸±۰/۰۱†	۰/۹۰±۰/۰۲	۰/۹۸±۰/۰۳	۱/۰۳±۰/۰۱۰
T-Score	-۰/۶۲±۰/۱۰†	-۱/۲۳±۰/۱۷	-۰/۶۰±۰/۲۳	-۰/۲۹±۰/۱۴
Z-Score	-۰/۳۷±۰/۰۹†	-۱/۱۱±۰/۱۶	-۰/۴۲±۰/۲۴	-۰/۰۸±۰/۱۲
مثلث وارد BMD	۰/۸۴±۰/۰۲*	۰/۷۶±۰/۰۳	۰/۸۲±۰/۰۴	۰/۸۹±۰/۰۲
T-Score	-۰/۸۴±۰/۱۳*	-۱/۳۸±۰/۲۰	-۰/۸۶±۰/۲۵	-۰/۵۱±۰/۲۰
Z-Score	-۰/۴۱±۰/۱۱†	-۱/۰۹±۰/۱۷	-۰/۴۳±۰/۲۴	-۰/۰۰±۰/۱۴۳
تروکانتر BMD	۰/۸۴±۰/۰۲*	۰/۷۸±۰/۰۲	۰/۸۷±۰/۰۲	۰/۸۹±۰/۰۳
T-Score	-۰/۵۴±۰/۱۱*	-۱/۱۷±۰/۲۲	-۰/۵۰±۰/۳۱	-۰/۱۵±۰/۱۵
Z-Score	-۰/۴۳±۰/۱۱†	-۱/۰۶±۰/۲۰	-۰/۴۶±۰/۳۰	-۰/۰۰±۰/۱۳

* $p < 0.05$ در مقایسه با سایر گروه‌ها

† $p < 0.01$

داده‌های مطالعه طولی

۴۸ نفر از بیماران (سن $35 \pm 1/9$ سال و دامنه ۱۷-۷۹ سال) برای دومین بار (میان ۳ سال و دامنه ۱-۷ سال) دانسیته استخوانشان تعیین شده بود. در همه آنها به جز ۳ نفر، دانسیته استخوان در هر دو بار با دانسیتومتر Lunar تعیین شده بود. مقایسه دانسیته استخوان بین بار اول و دوم با ANCOVA برای اندازه‌گیری‌های متعدد تعیین شد و عوامل مداخله‌گر احتمالی ثابت نگه داشته شدند. با درمان تستوسترون دانسیته استخوان در ستون فقرات کمری و

استخوانی در بیمارانی که هرگز درمان نشده بودند کمتر از آنهایی بود که با تستوسترون درمان شده بودند. اختلافی بین آنهایی که خوب درمان شده بودند و یا درمان خود را حداقل یک سال قبل از مراجعه قطع کرده بودند، وجود نداشت مگر در تروکانتر ($p=0.04$).

از ۱۳۷ بیمار، ۴۸ نفر تراکم استخوان کمتر از طبیعی در مهره‌های کمری داشتند. از این تعداد ۳۷ نفر مبتلا به استئوپنی (۷۷٪) و ۱۱ تن استئوپروز (۲۳٪) بودند. این کاهش دانسیته در قسمت پروکسیمال استخوان ران نیز مشهود است (جدول ۲). ۲۹/۶٪ از این ۴۸ نفر هرگز درمان نشده بودند، ۱۶/۷٪ ناقص درمان شده، ۶ نفر خوب درمان شده بودند و ۳۱/۲٪ درمان خود را قطع کرده بودند.

i- Repeated measures

درمان‌های ضد آندروژن در مطالعات مختلف بین ۴۰٪-۵۰٪ گزارش شده است و ریسک نسبی^۱ شکستگی در اینها در مقایسه با گروه شاهد همسال ۱/۲ بوده است.^۲ اطلاعات موجود درباره ارتباط بین توده استخوانی و شکستگی در مردان محدود است اما مدارک موجود ارتباط معکوس بین توده استخوانی و شکستگی را مطرح می‌نماید.^۳ گرچه توده استخوانی با خطر شکستگی ارتباط دارد، هیچ آستانه مشخصی وجود ندارد که در آن قطعاً شکستگی رخ دهد؛^۳ به صورتی که تنها یک ششم مردانی که استئوپروز به هر علتی دارند، دچار شکستگی می‌شوند.^۴ احتمال سقوط افراد یا مواجهه آنها با تروما و همچنین دامنه وسیع حداکثر توده استخوانی^۵ سبب تفاوت میزان شکستگی در بیماران استئوپروتیک می‌شود.^{۶،۷} به علاوه تا کنون مطالعه‌ای انجام نشده است که اثر درمان جایگزینی تستوسترون را بر خطر شکستگی استخوانی نشان داده باشد.^۸ پژوهش‌های بیشتری لازم است تا خطر شکستگی استئوپروتیک را در مردان هیپوگناد و اثر درمان جایگزینی را در تغییر این خطر روشن سازد. با توجه به جوان بودن مردان در مطالعه ما (به طور متوسط ۳۹ سال) و اینکه در ۶۵٪ آنها دانسیته استخوان در دامنه طبیعی بود، نداشتن شکستگی در آنها چندان هم دور از ذهن نیست.

در این مطالعه، مردانی که هرگز درمان نشده بودند، نسبت به آنهایی که به درجاتی تحت درمان با تستوسترون بودند، دانسیته استخوانی کمتری را نشان می‌دادند (جدول ۱).

در مطالعات قبلی، دانسیته استخوان مردان هیپوگناد به مقدار قابل توجهی کمتر از گروه شاهد بوده است.^{۹،۱۱} بعضی از پژوهش‌ها و نه همه آنها، افزایش دانسیته استخوان کاهش یافته را در پی درمان جایگزینی با تستوسترون نشان داده‌اند.^{۱۰،۱۲،۱۳،۱۴}

در یکی از این پژوهش‌ها، افرادی که درمان نشده بودند دانسیته استخوان کمتری داشتند و پاسخ به درمان نیز در آنها بیشتر بود.^{۱۵} در بررسی حاضر نیز افرادی که در آغاز استئوپروز یا استئوپنی داشتند در تمام محل‌های استخوانی، افزایش تراکم نشان می‌دادند (جدول ۲).

جدول ۲- میانگین و خطای معیار ویژگی‌ها و تراکم استخوان (گرم بر سانتی‌متر مربع) در ۴۸ مرد هیپوگناد که در نخستین اندازه‌گیری تراکم استخوان استئوپنی یا استئوپروز داشتند

سن (سال)	۳۶/۷±۱/۸
قد (سانتی‌متر)	۱۷۳/۷±۱/۷
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۹±۲/۷
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۳±۰/۷
سطح بدن (متر مربع)	۱/۹۳±۰/۰۴
مهرة ۱-۴ کمری	
BMD	۱/۰۰±۰/۰۱
T-Score	-۱/۸۱±۰/۱۲
Z-Score	-۱/۴۳±۰/۱۱
گردن استخوان ران	
BMD	۰/۸۸±۰/۰۲
T-Score	-۱/۳۸±۰/۰۱
Z-Score	-۱/۱۴±۰/۱۳
مثلث وارد	
BMD	۰/۷۳±۰/۰۲
T-Score	-۱/۶۴±۰/۰۸
Z-Score	-۱/۲۰±۰/۰۱۵
تروکانتر	
BMD	۰/۷۴±۰/۰۴
T-Score	-۱/۴۹±۰/۰۱۷
Z-Score	-۱/۲۶±۰/۰۱۵

تروکانتر افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده بود (جدول ۱). این افزایش مستقل از نوع هیپوگنادیسم و بیماری زمینه ایجاد کننده آن بود. افزایش دانسیته استخوان در گردن استخوان ران و مثلث وارد از نظر آماری معنی‌دار نبود. میزان افزایش سالانه دانسیته استخوان (درصد در سال) در مهرة‌ها بیشتر از پروکسیمال ران بود (نمودار ۱).

در ۲۲ نفر از ۴۸ بیماری که در اولین اندازه‌گیری، تراکم استخوانی کم داشتند، برای بار دوم، دانسیته استخوان تعیین شده بود. افزایش دانسیته استخوان در این بیماران پس از ۵-۱ سال (با میانه ۲ سال) درمان، در تمام محل‌های استخوانی مشاهده شد (جدول ۳).

بحث

حدود ۸۸٪ بیمارانی که قبل از اولین اسکن DXA درمان با آندروژن نشده بودند یا درمان ناکافی داشتند، استئوپروز و استئوپنی داشتند اما هیچ گزارشی از شکستگی بالینی وجود نداشت. انسیدانس شکستگی استئوپروتیک با

i- Relative risk

ii- Peak bone mass

جدول ۳- میانگین و خطای معیار ویژگی‌ها و تراکم استخوان (گرم بر سانتی‌متر مربع) در ۲۲ مرد هیپوگناد که در نخستین اندازه‌گیری تراکم استخوان استئوپنی یا استئوپروز در ناحیه مهره‌های کمری داشتند، پیش و پس از ۲ سال درمان با آندروژن

	پیش از درمان	پس از درمان
سن (سال)	۳۲/۱±۲/۳	۳۴/۳±۲/۴
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۸±۳/۴	۷۰/۰±۴/۹
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۴/۲±۱/۰	۲۳/۲±۱/۵
سطح بدن (متر مربع)	۱/۸۴±۰/۰۶	۱/۷۶±۰/۰۹
مهره ۴-۱ کمری		
BMD	۰/۹۸±۰/۰۲	* ۱/۰۳±۰/۰۲
T-Score	-۲/۱۲±۰/۱	† -۱/۶۷±۰/۱۸
Z-Score	-۱/۶۸±۰/۱۹	† -۱/۳۱±۰/۱۶
گردن استخوان ران		
BMD	۰/۸۸±۰/۰۳	‡ ۰/۹۰±۰/۰۳
T-Score	-۱/۴۵±۰/۲۳	-۱/۳۹±۰/۲۵
Z-Score	-۱/۳۵±۰/۲۲	‡ -۱/۰۷۴±۰/۲۰
مثلث وارد		
BMD	۰/۷۴±۰/۰۴	‡ ۰/۷۷±۰/۰۴
T-Score	-۱/۶۸±۰/۳۰	‡ -۱/۴۷±۰/۳۲
Z-Score	-۱/۴۵±۰/۲۵	‡ -۱/۱۳±۰/۲۵
تروکانتر		
BMD	۰/۷۲±۰/۰۳	* ۰/۷۶±۰/۰۳
T-Score	-۱/۹۱±۰/۲۷	* -۱/۵۵±۰/۲۵
Z-Score	-۱/۶۸±۰/۲۲	* -۱/۳۰±۰/۱۹

* p < ۰/۰۱ † p < ۰/۰۰۱ ‡ p < ۰/۰۱

دانشیته استخوان در محرومیت از تستوسترون مشاهده می‌شود، قطع درمان جایگزینی با آندروژن حداقل برای یک سال دانشیته استخوان را به کمتر از دانشیته استخوان افرادی که خوب درمان شده بودند، کاهش نداده است. این یافته می‌تواند دو توضیح مختلف داشته باشد: نخست آنکه مدت درمان با تستوسترون در گروه خوب درمان شده آن قدر طولانی نبوده باشد که حداکثر اثر آن بر استخوان به وجود آمده باشد و ادامه درمان منظم و کافی با آندروژن، دانشیته استخوان را بیش از آنچه هم اکنون مشاهده می‌شود، افزایش خواهد داد. توضیح دیگر این است که دوزهای فارماکولوژیک آندروژن که در درمان جایگزینی مصرف می‌شود، شاید تداوم اثر بیشتری نسبت به سطوح فیزیولوژیک آن بر استخوان داشته باشد. از آنجایی که مدت درمان قبل از قطع آندروژن در بیماران ما دقیقاً روشن نبود، جهت بررسی اینکه کدامیک از دو توضیح بالا درست است، نیاز به مطالعه‌ای مشابه با دانستن مدت زمان درمان پیش از قطع آن است. در صورت تأیید این یافته‌ها در آن مطالعه می‌توان پیشنهاد کرد که آثار مفید درمان با تستوسترون بر استخوان با وجود قطع کوتاه مدت درمان، پایدار است.

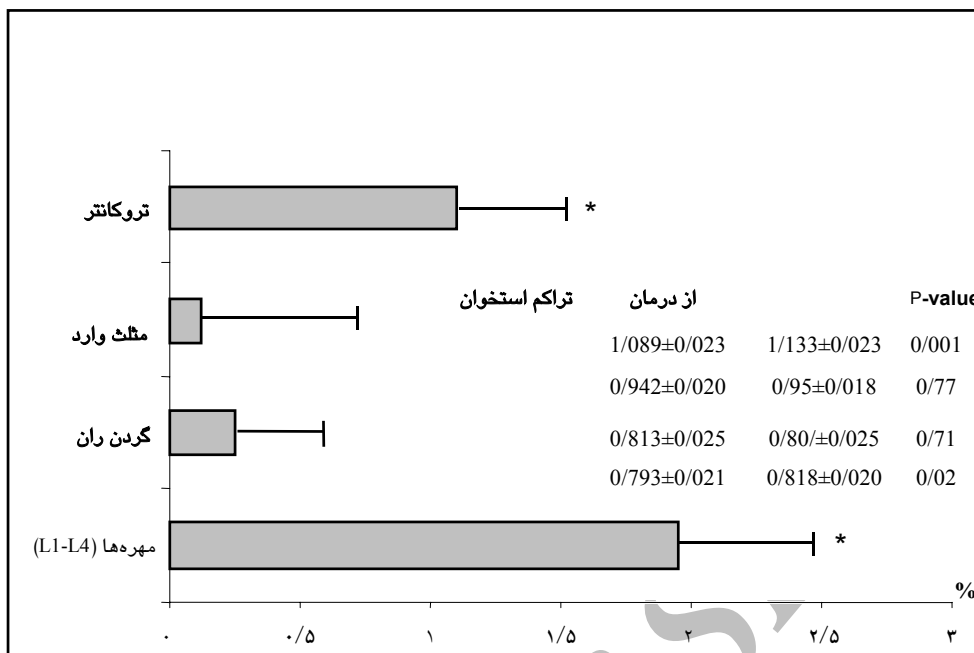
در مطالعه مقطعی ۱۳۷ مرد هیپوگناد، افراد درمان شده دانشیته استخوانی بیشتر از افراد درمان نشده در تمامی محل‌های استخوانی اندازه‌گیری شده نشان می‌دادند اما در مطالعه طولی ۴۸ بیمار از ۱۳۷ نفر که تحت درمان منظم با تستوسترون به مدت ۳ سال (میانگین) قرار گرفتند، افزایش مشاهده شده در دانشیته استخوان گردن فمور و مثلث وارد از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

چرا بهبود در دانشیته استخوان در مطالعه مقطعی در تمام محل‌های استخوانی مشاهده شد در حالی که در ۴۸ نفر زیر گروه آنها چنین نبود؟

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که افراد مختلف نسبت به استروئیدهای گنادال پاسخ‌های مختلف نشان می‌دهند^{۲۴} و به این نکته اشاره کرده‌اند که اثر تستوسترون بر دانشیته استخوان در مردان هیپوگناد ممکن است وابسته به محل استخوان باشد.^{۲۶} مطالعات اندکی در گذشته، آثار درمان جایگزینی با تستوسترون (ART) را بر دانشیته گردن استخوان ران و مثلث وارد بررسی کرده‌اند.^{۵،۱۳،۱۴،۲۷}

در یک مطالعه دانشیته مهره‌های کمری در مدت ۳ سال در مردان مسن سالم که تستوسترون قبل از درمان پایینی

بر خلاف مطالعه حاضر هیچ کدام از مطالعات قبلی بیماران را بر اساس کیفیت درمان قبل از اولین اندازه‌گیری دانشیته استخوان تقسیم‌بندی نکرده بودند. بنابراین مقایسه نتایج این مطالعه با تحقیقات قبلی در این مورد امکان‌پذیر نیست. در مطالعه ما افزایش پیشرونده دانشیته استخوان از گروه درمان نشده به ناکامل درمان شده و خوب درمان شده در تمام محل‌های استخوانی وجود دارد (جدول ۱). در کمال تعجب در حالی که درمان با تستوسترون دانشیته استخوان را افزایش می‌دهد، هیچ تفاوت معنی‌داری بین مردانی که خوب درمان شده بودند و آنهایی که درمان خود را حداقل یک سال قبل قطع کرده بودند، وجود نداشت. این یافته مستقل از وزن، فیزیک، نوع هیپوگنادیسم و بیماری زمینه بود. در پژوهشی قبلاً نشان داده شده بود که در سال‌های اولیه بعد از درمان، محرومیت از آندروژن موجب می‌شود هر سال ۵-۳٪ از دانشیته استخوان کم شود.^۲ گرچه چنین کاهش‌ی در



نمودار ۱- میانگین و خطای معیار درصد تغییرات دانسیته استخوان خام در هر سال در ۴۸ مرد هیپوگناد روی درمان با تستوسترون با متوسط پیگیری ۳ ساله

تروکانتر، از نظر آماری معنی‌دار بود، شاید بتوان نتیجه‌گیری کرد که کاهش دانسیته استخوان در هیپوگنادیسم در ناحیه گردن ران و مثلث وارد با کندی بیشتری صورت می‌گیرد.

گزارشی از ۲ مرد ۷۴ و ۳۷ ساله با هیپوگنادیسم تشخیص داده شده درمان نشده وجود دارد که با شکستگی استخوانی مراجعه کرده بوده‌اند. در مورد اول بعد از تزریق تستوسترون هر ۲ هفته یک بار، دانسیته استخوان با DXA اندازه‌گیری شد و ۱۰/۲٪ در مهره‌های کمری و ۵/۶٪ در گردن فمور در مدت ۴ سال افزایش دانسیته به وجود آمده است. در بیمار دوم در ۶ ماه اول افزایش دانسیته مهره‌های کمری ۳/۸٪ و گردن فمور ۲/۵٪ بود.^{۱۳} یافته‌های این دو بیمار، مشابه نتایج آن گروه از بیماران ما است که از آغاز استئوپنی یا استئوپروز داشتند.

در مطالعه دیگری که ۱۸ مرد هیپوگناد با پیچ اسکروئال تستوسترون برای ۳-۱ سال درمان می‌شدند، دانسیته مهره‌های کمری و تروکانتر به ترتیب ۷/۷/۶ و ۴±۵/۴ افزایش یافته بود. افزایش دانسیته گردن فمور و مثلث وارد کمتر بارز بود اما باز از نظر آماری معنی‌دار بود.^۵ افزایش دانسیته استخوان بیماران آن مطالعه مشابه مطالعه حاضر ولی بارزتر بود. به نظر می‌رسد علت افزایش بیشتر تراکم

داشتند (<۳ng/dL) افزایش یافته، اما دانسیته پروکسیمال فمور شامل گردن فمور، مثلث وارد و تروکانتر تغییری نکرده نگذاشته بود.^{۱۴}

بنابراین، این ۴۸ بیمار ممکن است از ۸۹ نفر باقیمانده از نظر ژنتیکی متفاوت باشند و پاسخ متفاوتی به درمان جایگزینی با تستوسترون نشان دهند یا دانسیته استخوان آنها در آغاز کمتر از دیگران باشد. در ۲۲ نفر از این بیماران که در اولین DXA دانسیته استخوان پایین داشتند، با ۲ سال (میان) درمان منظم با تستوسترون افزایش دانسیته استخوانی در همه محل‌ها مشاهده شد (جدول ۳).

با توضیحات فوق به نظر می‌رسد افرادی که تراکم استخوانی کمتری قبل از درمان منظم داشته‌اند، پاسخ بهتری نشان داده‌اند. به عبارت دیگر دانسیته استخوانی پایه می‌تواند پیشگوی کننده پاسخ به درمان باشد، زیرا دانسیته استخوانی دارای حداکثری است و در افرادی که پس از مدت زمان کوتاهی از ایجاد هیپوگنادیسم در آنها، درمان شروع شده است، انتظار نمی‌رود دانسیته استخوانی کاهش قابل توجه داشته باشد و در پی درمان هم افزایش دیده نمی‌شود. از طرفی چون در ۱۳۷ بیمار مورد بررسی افزایش تراکم استخوانی مشاهده شده، تنها در ناحیه مهره‌های کمری و

نتایج مطالعه آنها به وضوح مشابه یافته‌های مطالعه ماست گرچه طول درمان در آن مطالعه کوتاه‌تر بوده است. به هر حال حداکثر افزایش در دانسیته استخوان در ۲-۱ سال اول درمان رخ می‌دهد.^{۲۵} بنابراین اختلاف در مدت زمان (۱/۵ سال در برابر ۳ سال) نباید تأثیر مهمی در این مقایسه داشته باشد.

به نظر می‌رسد کفایت درمان و همچنین عوامل ژنتیک و تراکم استخوانی پایه، ممکن است بر پاسخ به ART تأثیرگذار باشد. در مطالعه ما نوع هیپوگنادیسم و بیماری زمینه بر پاسخ به درمان چه در مطالعه مقطعی و چه مطالعه طولی اثری نداشت. بهر و همکارانش گزارش کرده‌اند که دانسیته استخوان در ۱۵ مرد با هیپوگنادیسم ثانویه درمان نشده کمتر از ۱۷ بیماری بود که هیپوگنادیسم اولیه داشتند. در این ۳۲ بیمار، ارتباط مهمی بین دانسیته استخوان و سن وجود داشت؛^۲ بنابراین اختلاف مشاهده شده در بیماران با دو نوع هیپوگنادیسم ممکن است در نتیجه اختلاف در سن آنها و مدتی باشد که بیماران کمبود آندروژن داشته‌اند اما درمان نشده بودند.

در یک مطالعه بعد از درمان طولانی مدت مردان هیپوگناد با تزریق تستوسترون هر ۳ هفته یک بار که ۱۲ نفر آنها هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم ایدیوپاتیک (IHH) و ۵ نفر سندرم کلاین‌فلتر داشتند، دانسیته استخوانشان با گروه شاهد مقایسه شد. دانسیته استخوان در مهره‌ها و نه در گردن فمور در بیمارانی که IHH داشتند کمتر از گروه شاهد بود اما دانسیته استخوان مهره‌ها و گردن فمور گروه مبتلا به کلاین فلتر تفاوتی با گروه شاهد نداشت.^۸ بنابراین نوع هیپوگنادیسم و پاسخ ویژه قسمت‌های مختلف استخوان به آندروژن^{۱۷} در آن مطالعه علت اختلاف موجود به حساب آمده بود.

در مطالعه دیگری که پاسخ دانسیته استخوان مردان هیپوگناد را به تستوسترون در رابطه با نوع هیپوگنادیسم و بیماری زمینه بررسی کرده بود، بهبود دانسیته مهره‌ها مستقل از نوع هیپوگنادیسم گزارش شده بود.^{۱۲} به هر حال هنوز در مورد اثر نوع هیپوگنادیسم بر دانسیته استخوان اختلاف نظر وجود دارد. به طور خلاصه مطالعه ما نشان داد که کمبود آندروژن، دانسیته استخوان را در مردان کاهش می‌دهد و درمان جایگزینی با آندروژن آن را افزایش می‌دهد.

استخوانی در آنها این باشد که هیچ کدام از آن بیماران قبل از اولین اندازه‌گیری دانسیته استخوان، درمان نشده بودند اما فقط ۲۶٪ بیماران ما قبل از اولین اسکن DXA درمان نشده بودند.

در مطالعه مذکور^۵ به این نکته اشاره شده که بیماران با دانسیته استخوانی اولیه پایین‌تر حداکثر افزایش دانسیته استخوانی را پیدا کرده‌اند^۲ (جدول ۳ و نمودار ۱).

بنابراین دانسیته استخوانی پایه پایین‌تر در بیماران آنها ممکن است علت پاسخ بهتر به ART باشد. روش درمان با تستوسترون نباید علت باشد زیرا پیوند تستوسترون زیر پوست روش کارایی برای ART است و سطح پلاسمایی قابل قبولی از تستوسترون به وجود می‌آورد.^{۱۶-۱۸} از طرفی دیگر در مطالعه‌ای تستوسترون از طریق پوست^۱ در مردان مسنی که سطح تستوسترون زیست فراهم^{۱۱} آنها پایین بود مانع از دست رفتن توده استخوانی بیشتر در گردن فمور، اما نه در مهره‌ها شده بود. با وجود این، باعث افزایش دانسیته استخوان نشده بود.^{۱۰} ولی در ۱۱ مرد هیپوگناد دیگر که با پیچ اسکروتان تستوسترون در مدت ۷-۱۰ سال درمان شدند، دانسیته استخوانی افزایش قابل توجهی پیدا کرد ($p < .025$).^{۲۸} در مطالعه دیگری دانسیته استخوان مهره‌ها در مردان هیپوگنادی که با ژل تستوسترون پوستی^{۱۱} درمان می‌شدند، در مدت ۶ ماه ۲/۲٪ افزایش یافت اما در افرادی که patch تستوسترون می‌گرفتند، این افزایش مشاهده نشد.^۴ در مطالعه‌ای دیگر دانسیته استخوان با ۶ ماه درمان با تستوسترون به روش زیر زبانی در مردان هیپوگناد افزایش نیافت^۹ گرچه شش ماه درمان ممکن است برای مشاهده حداکثر اثر درمان ناکافی باشد. در پژوهشی، ۳۲ بیمار ART شده بودند و دانسیته استخوانی مهره‌های آنها مستقل از سن و نوع هیپوگنادیسم افزایش یافته بود.^{۲۵} بنابراین ART در تحقیقات مختلف نتایج متفاوتی به همراه داشته است.

در مطالعه دیگری، ۲۹ مرد با هیپوگنادیسم اکتسابی درمان نشده، با تزریق تستوسترون ۱۰۰ میلی‌گرم در هفته برای ۱۸ ماه درمان شده بودند. در آنها دانسیته مهره‌ها و نه فمور اندازه‌گیری شده بود. دانسیته مهره‌ها در آنها به ویژه توده استخوانی تراکولار در مردان هیپوگناد کمتر از گروه شاهد بود و در طول ART 5 ± 1 درصد افزایش نشان داد.^{۱۱}

i- Transdermal
ii- Bioavailable
iii- Transdermal

iv- Site specific response

سپاسگزاری

با سپاس از مسؤولان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که امکان فرصت مطالعاتی پژوهشی در استرالیا را برای اینجانب فراهم نمودند.

این افزایش مستقل از سن، وزن، قد، نوع هیپوگنادیسم و بیماری زمینه است. این مشاهدات پیشنهاد می‌کند که برگشت آثار کمبود آندروژن نیاز به درمان کافی با تستوسترون دارد و این آثار مفید ممکن است با وجود قطع کوتاه مدت درمان پایدار باشد.

امکان تعمیم یافته‌های این پژوهش در مورد درمان بالقوه با آندروژن در از دست رفتن دانسیته استخوان و شکستگی آن که در پیری به وجود می‌آید، باید در آینده روشن شود.

References

- Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16:87-116.
- Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:1952-6.
- Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2386-90.
- Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:739-50.
- Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2670-7.
- van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, Sweep CG, Corstens FH, Smals AG. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int* 2001; 12:55-62.
- Medras M, Jankowska EA, Rogucka E. Effects of long-term testosterone substitutive therapy on bone mineral content in men with hypergonadotrophic hypogonadism. *Andrologia* 2001; 33:47-52.
- De Rosa M, Paesano L, Nuzzo V, Zarrilli S, Del Puente A, Oriente P, et al. Bone mineral density and bone markers in hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadal men after prolonged testosterone treatment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:246-52.
- Wang C, Eyre DR, Clark R, Kleinberg D, Newman C, Iranmanesh A, et al. Alexander G, Swerdloff RS. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption, and increases bone formation markers in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3654-62.
- Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:266-72.
- Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klubanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4358-65.
- Leifke E, Korner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:51-8.
- Aspray TJ, Francis RM, Rutter M, Walker M. Consequences of withholding testosterone treatment. *Lancet* 1996; 348:609.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Dlewati A, Santanna J, Rosen CJ, Strom BL. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2647-53.
- Howell SJ, Radford JA, Adams JE, Smets EM, Warburton R, Shalet SM. Randomized placebo-controlled trial of testosterone replacement in men with mild Leydig cell insufficiency following cytotoxic chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:315-24.
- Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:216-22.
- Conway AJ, Boylan LM, Howe C, Ross G, Handelsman DJ. Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Int J Androl* 1988; 11:247-64.
- Handelsman DJ, Mackey MA, Howe C, Turner L, Conway AJ. An analysis of testosterone implants for androgen replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:311-6.
- Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:267-88.
- Bailey BJ, Briars GL. Estimating the surface area of the human body. *Stat Med* 1996; 15:1325-32.
- Coakes SJ, Steed LG. SPSS analysis without anguish version 10 for windows. John Wiley and Sons Australia: 2001:p. 29-135.
- Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:349-67.
- Brunader R, Shelton DK. Radiologic bone assessment in the evaluation of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2002; 65:1357-64.

24. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23:279-302.
25. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1152-5.
26. Choi HR, Lim SK, Lee MS. Site-specific effect of testosterone on bone mineral density in male hypogonadism. *J Korean Med Sci* 1995; 10:431-5.
27. Winters SJ. Current status of testosterone replacement therapy in men. *Arch Fam Med* 1999; 8:257-63.
28. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:629-35.

Archive of SID