بسم الله الرحمن الرحیم

دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک

مطالعه پلی مورفیسم های Taq1 ژن کلسیتونین و AluI (rs1801197) ژن رسپتور کلسیتونین و sp1 (rs1800012) ژن کلاژن ۱ در زنان ۴۵ سال و بالاتر و ارتباط آن با میزان تراکم استخوان، در استان چهارمحال وبختیاری

اساتید راهنما:

دکتر راضیه پوراحمد

دکتر مرتضی دهقان

استاد مشاور:

دکتر مرتضی هاشم زاده

پژوهشگر:

فرزانه ضرغام پور

شهریور ۱۳۹۲

پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم/آقای..... با عنوان "....." در تاریخ ..... توسط هیات داوران زیر بررسی و با درجه ..... به تصویب رسید.

۱- استاد راهنمای پایان‌نامه دکتر .....با مرتبه علمی استادیار امضاء

۲- استاد مشاور پایان‌نامه ..... صفار با مرتبه علمی استادیار امضاء

۳- استاد داور پایان‌نامه دکتر.....با مرتبه علمی..... امضاء

۴- استاد داور پایان‌نامه دکتر.....با مرتبه علمی ..... امضاء

۵- نماینده تحصیلات تکمیلی دکتر..... با مرتبه علمی..... امضاء

دکتر .....

معاون پژوهشی و تحصیلات تکمیلی

دانشکده علوم

(این صفحه توسط دانشکده تهیه می شود)

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه شهرکرد است.

سپاس و ستایش مر خدای را جل و جلاله که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار، درفشان. آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود و عمری و فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید.

با سپاس و تشکر فراوان از:

پدر و مادر عزیزم، که همیشه روشنی بخش زوایای تاریک ذهنم بودند

دایی عزیزم، همراه همیشگی و استوارترین تکیه گاه زندگیم

استاد عزیزم خانم دکتر راضیه پوراحمد و دکتر مرتضی هاشم زاده به دلیل راهنمایی های ارزشمندشان

استاد ارجمندم دکتر مرتضی دهقان به دلیل همراهی و راهنمایی شان در معرفی بیماران

تمام اساتید گرامیم در گروه ژنتیک: دکتر عمادی، دکتر آیت، دکتر صفار و دکتر مبینی

تمامی عزیزان در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به خاطر ایجاد جو علمی و دوستانه

و تمامی بیماران و خانواده های محترمشان که در این طرح همکاری نمودند.

تقدیم به:

قطب عالم امکان، حضرت صاحب الزمان (عج)

پدر و مادرم ودایی عزیزتر از جانم

که از نگاهشان صلابت

از رفتارشان محبت

و از صبرشان ایستادگی را آموختم.

چکیده:

زمینه و هدف: هورمون کلسیتونین یکی از هورمون هایی است که میزان کلسیم بدن و استخوان سازی را تنظیم می کند. برای این منظور هورمون به رسپتور خود، یعنی کلسیتونین رسپتور با تمایل بالا متصل می شود. همچنین کلاژن یکی از پروتئین های اصلی تشکیل دهنده ی ماتریکس استخوان می باشد. مطالعات قبلی نشان داد که پلی مورفیسم های موجود دراین ژن ها با میزان تراکم استخوان در ارتباط می باشند، از اینرو در این مطالعه پلی مورفیسم(rs1800012)Sp1ژن COL1A1، پلی مورفیسم Taq1 ژنکلسیتونین و پلی مورفیسم AluI (rs1801197) ژن کلسیتونین رسپتور مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار:پس از معاینه و سنجش میزان تراکم استخوان به صورت کمی با پرتونگاری اشعه ایکس و کسب رضایت و پر کردن پرسشنامه، نمونه گیری از خون زنان ۴۵ سال وبالاتر از ۴۵ سال، شامل ۱۳۰ بیمار و ۷۰ نمونه کنترل انجام شد، سپسDNA از نمونه های خون با روش فنل-کلروفرم استخراجشد. پلی مورفیسمهای ذکر شده با کمک PCR-RFLP بررسی شدند. به طور خلاصه ابتدا قطعه دارای پلی مورفیسم با روش PCR تکثیر شده سپس محصول PCR با آنزیم های محدودگر (MscI، Taq1 و AluI) تیمار شد و نهایتاً ژل الکتروفورز شدند. از روی اندازه باندها نوع پلی مورفیسم ها و ژنوتیپ ها مشخص گردید، سپس نتایج با کمک نرم افزار SPSS۱۹ و آزمونهای آماری توصیفی و تحلیلی مورد تجزیه وتحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: در گروه کنترل توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسمAluI برای ژنوتیپ های TT، TC و CC به ترتیب ۳۱/۴٪،۳۸/۶٪ و۳۰ ٪ بود و در گروه بیمار برای سه ژنوتیپ به ترتیب ۲۵/۴٪، ۵۵/۴٪ و ۱۹/۲٪ بود. میزان P- Value ارتباط این پلی مورفیسم با میزان تراکم استخوان نیز بیشتر از ۰/۰۵ بود. در گروه کنترل توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم Sp1 برای ژنوتیپ های SS، Ss و ss به ترتیب ۵۷/۱٪، ۳۱/۴٪ و ۱۱/۴ ٪ بود و در گروه بیمار برای سه ژنوتیپ به ترتیب ۹/۲٪، ۷۵/۴ ٪ و ۱۵/۴٪ بود. میزان P- Value ارتباط این پلی مورفیسم با میزان تراکم استخوان نیزکمتر از ۰/۰۵ بود. در گروه کنترل و بیمار برای پلی مورفسیم Taq1 فقط ژنوتیپ tt مشاهده شد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج ذکر شده در بالا پلی مورفیسم AluI و Taq1 ارتباط معنی داری با میزان تراکم استخوان ندارند ولی پلی مورفیسم Sp1 با میزان تراکم استخوان دارای ارتباط معنی داری می باشد.

کلمات کلیدی: استئوپروز، پلی مورفیسم، کلسیتونین، کلسیتونین رسپتور.کلاژن I

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه و مروری بر تحقیقات گذشته ۱

۱-۱-مقدمه ۲

۱-۲- ساختار استخوان ۳

۱-۲-۱ - استخوان کورتیکال ۳

۱-۲-۲- استخوان اسفنجی ۴

۱-۲-۳ – استئوکلاست ۴

۱-۲-۴- استئوبلاست ۵

۱-۲-۵- استئوسیت ۵

۱-۲-۶- سلول های آستری ۵

۱-۳- ریمدلینگ استخوان ۶

۱-۴- عوامل خطر پوکی استخوان ۷

۱-۵- فاکتورهای ژنتیکی ۸

۱-۵-۱- کلسیتونین ۹

۱-۵-۲- کلسیتونین رسپتور ۱۱

۱-۵ -۳- کلاژن ۱۳

۱-۵-۳-۱- انواعکلاژن ۱۳

۱-۵-۳-۲- ساختارکلاژن ۱۳

۱-۵-۳-۳- سنتز کلاژن ۱۴

۱-۵-۳-۴- کلاژن نوعI ۱۵

۱-۶- درمان پوکی استخوان ۱۶

۱-۷- دارو های ضد پوکی استخوان ۱۶

۱-۸ هدف از پژوهش ۱۷

فصل دوم: مواد و روش‌ها ۱۸

۲-۱- نمونه برداری ۱۹

۲-۲- استخراج DNA ژنومیک ۲۰

۲-۲-۱- مواد مصرفی در استخراج و نحوه استخراج ۲۰

۲-۲-۲- بررسی کیفیت و کمیت DNA استخراج شده ۲۳
۲-۲-۲-۱- تعیین غلظت DNA با روش اسپکتروفتومتری ۲۳
۲-۳- پرایمر ۲۴
۲-۳ -۱- طراحی پرایمر ۲۵
۲-۴- تکثیر قطعات ژنومی با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز ۲۶
۲-۵- الکتروفورز محصولات PCR ۳۰
۲-۵-۱-ژل پلی اکریل آمید ۳۱
۲-۵-۲-بافر الکتروفورز ۳۱
۲-۵-۳-بافر لودینگ ۳۲
۲-۵-۴-شناساگرهای اندازه DNA ۳۲
۲-۵-۵-مواد مورد نیاز برای ساخت ژل پلی اکریل آمید ۳۳
۲-۵-۶-طرز ساخت ژل پلی آکریل آمید ۳۴
۲ -۶- مشاهده باندهای DNA ۳۵
۲-۶-۱- مواد جهت رنگ آمیزی نیترات نقره ۳۵
۲-۶-۲- نحوه رنگ آمیزی ۳۶
۲-۷- فرایند RFLP ۳۶
۲-۷-۱- مراحل انجام RFLP برای نمونه ها ۳۶
۲-۸ – آنالیز آماری ۳۶

فصل سوم: نتایج ۳۷
۳-۱- تعیین کیفیت و کمیت DNA استخراج شده ۴۳
۳-۲- نتایج PCR پلی مورفیسم های مورد بررسی ۴۳
۳-۳- نتایج هضم آنزیمی قطعات تکثیر شده ۴۶
۳-۴- آنالیز آماری ۴۹
۳-۵- تست مربع کا ۵۵
۳-۶ ارتباط پلی مورفیسم AluI با میزان T-Score ۵۷
۳-۷- ارتباط پلی مورفیسم Sp1 با میزان T-Score ۵۸
۳-۸- ارتباط میزان تراکم استخوان با سن بیمار ۶۰

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری ۶۱
۴-۱- بررسی ارتباط پلی مورفیسم AluI با پوکی استخوان ۶۳
۴-۲- بررسی ارتباط پلی مورفیسم Sp1 با پوکی استخوان ۶۵

۴-۳- بررسی ارتباط پلی مورفیسم Taq1 با پوکی استخوان.....۶۷
۴- ۴ پیشنهادات.....۶۷
پیوست ۱.....۶۸
پیوست ۲.....۶۹
توالی قطعه ای از ژن COL1A1 حاوی پلی مورفیسم Sp1 و پرایمرهای مربوطه.....۷۰
توالی قطعه ای از ژن کلسیتونین حاوی پلی مورفیسم Taq1 و پرایمرهای مربوطه.....۷۱
توالی قطعه ای از ژن کلسیتونین رسپتور حاوی پلی مورفیسم AluI و پرایمرهای مربوطه.....۷۲
محاسبات SPSS.....۷۳
منابع.....۸۱

فهرست اشکال

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱: استخوان متراکم..... ۳
شکل ۱-۲: استخوان اسفنجی..... ۴
شکل ۱-۳: استئوکلاست..... ۴
شکل ۴-۱: استئوبلاست، استئوسیت و سلول های آستری..... ۵
شکل ۱-۵: فرآیند ریمدلینگ استخوان..... ۶
شکل ۶-۱: جایگاه ژن کلسیتونین بر کروموزوم ۱۱..... ۹
شکل ۱-۷: مراحل بیوسنتز هورمون کلسیتونین..... ۱۰
شکل ۱-۸: ساختار شماتیک رسپتور کلسیتونین..... ۱۲
شکل ۱-۹:ساختارمولکولی‌کلاژن..... ۱۴
شکل ۱-۱۰: مراحل سنتز کلاژن نوع I..... ۱۵
شکل ۲-۱: یک مرحله از استخراج DNA..... ۲۳
شکل ۲-۲: سه مرحله یک سیکلPCR..... ۲۶
شکل ۲-۳: DNA Ladder..... ۳۳
شکل ۲-۴: دستگاه الکتروفورز پلی اکریل‌آمید..... ۳۴
شکل ۳-۱: نمونه ای از عکس برداری تراکم استخوان..... ۴۲
شکل ۳-۲: محصول PCR پلی مورفیسم AluI..... ۴۴
شکل ۳-۳: محصول PCR پلی مورفیسم Taq1..... ۴۴
شکل ۳-۴: محصول PCR پلی مورفیسم Sp1 مرحله اول..... ۴۵
شکل ۳-۵: محصول PCR پلی مورفیسم Sp1 مرحله دوم..... ۴۵
شکل ۳-۶: نتایج مربوط به هضم آنزیمی پلی مورفیسم AluI..... ۴۷
شکل ۳-۷: نتایج مربوط به هضم آنزیمی پلی مورفیسمTaq1..... ۴۷
شکل ۳-۸: نتایج مربوط به هضم آنزیمی پلی مورفیسم Sp1..... ۴۸

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول۱-۱: داروهایی که با ایجاد پوکی استخوان ارتباط دارند.....۸
جدول ۱-۲: دارو های ضد پوکی استخوان.....۱۷
جدول ۲-۱: مواد مورد استفاده در استخراج.....۲۱
جدول ۲-۲: توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه.....۲۵
جدول ۲-۳ مواد و مقدار آن ها در مخلوط واکنش PCR.....۲۸
جدول ۲-۴: برنامه دمایی برای پلی مورفیسم Sp1 ژن COL1A1 مرحله.....۲۹
جدول ۲-۵: برنامه دمایی برای پلی مورفیسم sp1 ژن COL1A1 مرحله دوم.....۲۹
جدول ۲-۶: برنامه دمایی برای پلی مورفیسم AluI ژن کلسیتونین رسپتور.....۲۹
جدول ۲-۷: برنامه دمایی برای پلی مورفیسم Taq1 ژن کلسیتونین.....۳۰
جدول۳-۱ الف: مشخصات گروه بیمار.....۳۹
جدول۳-۱ب: مشخصات گروه بیمار.....۴۰
جدول ۳-۲ الف: مشخصات گروه کنترل.....۴۰
جدول ۳-۲ ب: مشخصات گروه کنترل.....۴۱
جدول ۳-۳: اندازه ی قطعات حاصل از PCR.....۴۳
جدول ۳-۴: اندازه ی قطعات حاصل از هضم آنزیمی.....۴۶
جدول۳-۵:تعداد و درصد فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم AluI در گروه کنترل و بیمار.....۴۹
جدول۳-۶: تعداد و درصد فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم Taq1 در گروه کنترل و بیمار.....۵۰
جدول۳-۷: تعداد و درصد فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم Sp1 در گروه کنترل و بیمار.....۵۱
جدول۳-۸: فراوانی آللی پلی مورفیسم AluI در گروه کنترل و بیمار.....۵۲
جدول۳-۹: فراوانی آللی پلی مورفیسم Taq1 در گروه کنترل و بیمار.....۵۳
جدول۳-۱۰: فراوانی آللی پلی مورفیسم Sp1 در گروه کنترل و بیمار.....۵۴
جدول ۳-۱۱: الف، تعداد افراد مورد انتظار و مشاهده شده در گروه بیمار.....۵۵
جدول ۳-۱۱:ب،مربع کای (squarechi)و Pمقداردر گروه بیمار.....۵۵
جدول ۳-۱۲: الف، تعداد افراد مورد انتظار و مشاهده شده در گروه کنترل.....۵۶
جدول ۳-۱۲:ب، مربع کای (squarechi)و Pمقداردر گروه کنترل.....۵۶
جدول ۳-۱۳: میزان ارتباط پلی مورفیسم AluI با میزان T-Score.....۵۷
جدول ۳-۱۴: ارتباط پلی مورفیسم Sp1 با میزان T-Score.....۵۹
جدول۳-۱۵: ارتباط میزان تراکم استخوان با سن بیمار.....۶۰

فهرست نمودارها

عنوان **صفحه**

نمودار۳-۱: درصد فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم AluI در گروه کنترل و بیمار..... ۴۹
نمودار ۳-۲: درصد فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم Taq1 در گروه کنترل و بیمار..... ۵۰
نمودار۳-۳: درصد فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم Sp 1 در گروه کنترل و بیمار..... ۵۱
نمودار۳-۴: درصد فراوانی آللی پلی مورفیسم AluI در گروه کنترل و بیمار..... ۵۲
نمودار۳-۵: درصد فراوانی آللی پلی مورفیسم Taq1 در گروه کنترل و بیمار..... ۵۳
نمودار۳-۶: درصد فراوانی آللی پلی مورفیسم Sp1 در گروه کنترل و بیمار..... ۵۴
نمودار۳-۷: ارتباط سه ژنوتیپ پلی مورفیسم AluI با میزان T-Score مهره های کمری و گردن ران..... ۵۸
نمودار۳-۸: ارتباط سه ژنوتیپ پلی مورفیسم Sp1 با میزان T-Score مهره های کمری و گردن ران..... ۵۹
نمودار۳-۹: ارتباط میزان تراکم استخوان با سن بیمار..... ۶۰

فصل اول

مقدمه و مروری بر تحقیقات گذشته

فصل اول

مقدمه و مروری بر تحقیقات گذشته

۱ -۱ مقدمه:

استئوپروز[1] یا پوکی استخوان به عنوان کاهش توده ی استخوانی و زوال ریز ساختار های استخوانی[2]، که منجر به افزایش شکنندگی استخوان می شود، تعریف می گردد. استخوان یک بافت زنده و دائما " در حال تغییر می باشد که از دو لایه تشکیل شده است، لایه ی خارجی ضخیم و لایه ی داخلی شبکه هایی محکم و سفت شبیه لانه ی زنبور است وقتی سوراخ های مابین شبکه ها (لایه داخلی) بعلت تخریب بافت بزرگ شوند

[1] Osteoporosis
[2] Microarchitectural deterioration

به آن پوکی استخوان می گویند. به پوکی استخوان بیماری خاموش نیز اطلاق می شود، زیرا معمولا " بدون علامت به پیشرفت خود ادامه می دهد تا موقعی که یک شکستگی استخوان رخ دهد[۱, ۲].

شکستگی منجر به افزایش موربیدیتی، مورتالیتی و تحمیل هزینه های بالا به فرد و جامعه می گردد. بطور متوسط از هر سه زن، یک نفر و از هر ۱۲ مرد، یک نفر در طی زندگی خود دچار شکستگی می شوند. در انگلستان هر سال ۵۰۰۰۰ شکستگی مچ دست،۴۰۰۰۰ شکستگی علامت دار مهره ها و ۶۰۰۰۰ شکستگی هیپ رخ می دهد[۳, ۴].

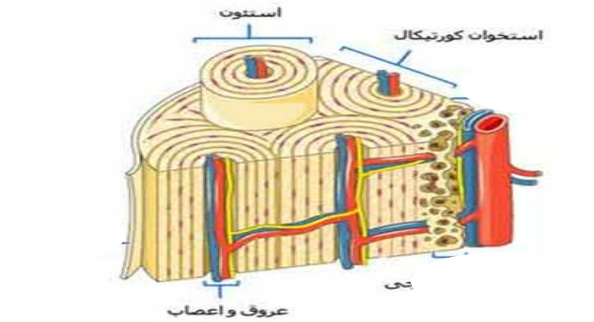
مهمترین شکستگی ناشی از پوکی، شکستگی استخوان ران (هیپ) است که در قسمت بالای این استخوان و نزدیک مفصل ران اتفاق می افتد. از جمله شکستگی های رایج دیگر می توان به شکستگی های ستون فقرات، مچ دست، لگن و قسمت فوقانی بازو اشاره کرد. عوارض شکستگی هیپ نسبت به سایر شکستگی ها بیشتر می باشد، علاوه بر معلولیت و وابسته شدن به دیگران، سبب مرگ در سنین بالا نیز می شود[۵, ۶].

۱-۲ ساختار استخوان:

ماتریکس خارج سلولی جزء اصلی استخوان است که ۱/۳ آن ارگانیک بوده و حدود ۲/۳ آن شامل کریستال های معدنی می باشد. جزء ارگانیک استخوان، استوئید نامیده می شود، در حقیقت یک داربست و شبکه ی سه بعدی از کلاژن نوع I ایجاد می کند که املاح معدنی بر روی آن رسوب می کند[۷].

۱-۲-۱ استخوان کورتیکال[1] (متراکم):

این نوع استخوان در تنه ی استخوان های دراز و سطح خارجی استخوان های پهن وکوتاه مانند جمجمه وجود دارد. واحد ساختمانی آن استئون[2] یا سیستم های هاورس نام دارد که به صورت فشرده و متراکم در کنار یکدیگر قرار می گیرند. سیستم هاورس در حقیقت یک مجرای هاورس[3] و ۶-۵ تیغه ی استخوانی دایره ای است که دور آن را فرا گرفته است، عروق و اعصاب درون مجرای هاورس قرار دارند (شکل ۱-۱)[۷].

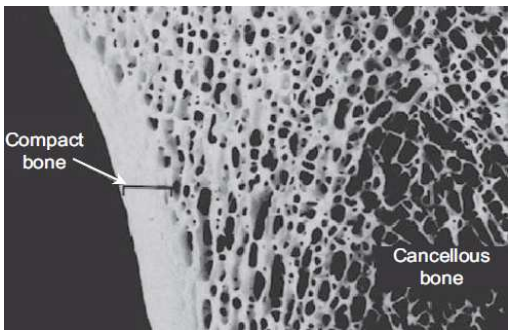


شکل ۱-۱: استخوان متراکم[۷].

[1] cortical bone
[2] osteon
[3] haversian canal

۱-۲-۲ استخوان اسفنجی[1]:

این نوع استخوان در انتهای استخوان های دراز، مهره ها، در بخش داخلی استخوان لگن، جمجمه و دیگر استخوان های پهن وجود دارد. این استخوان متشکل از تیغه های استخوانی نامنظم و بهم چسبیده می باشد که در بین تیغه ها فضای توخالی وجود دارد که حاوی مغز استخوان می باشد (شکل ۱-۲).



شکل۱-۲: استخوان اسفنجی[۷].

در یک استخوان، انواع سلول های استخوانی وجود دارد. وظیفه ی سلول های استخوانی، نمو استخوان جدید، حفظ و نگهداری استخوان ها و تنظیم مواد معدنی بدن می باشد. چهار گروه عمده سلول استخوانی وجود دارد: استئوکلاست ، استئوبلاست ، استئوسیت و سلول های آستری استخوان[۷].

۱-۲-۳ استئوکلاست:

استئوکلاست ها سلول هایی غول آسا ی چند هسته ای می باشند که مسئول تجزیه ماده زمینه استخوان هستند، این سلول ها توسط مغز استخوان ساخته می شوند. استئوکلاست های جوان تک هسته ای هستند، از الحاق این سلول ها، استئوکلاست های چند هسته ای ایجاد می شوند (شکل ۱-۳).

شکل ۱-۳: استئوکلاست[۸].

[1] Cancellous (trabecular)

۱-۲-۴ استئوبلاست:

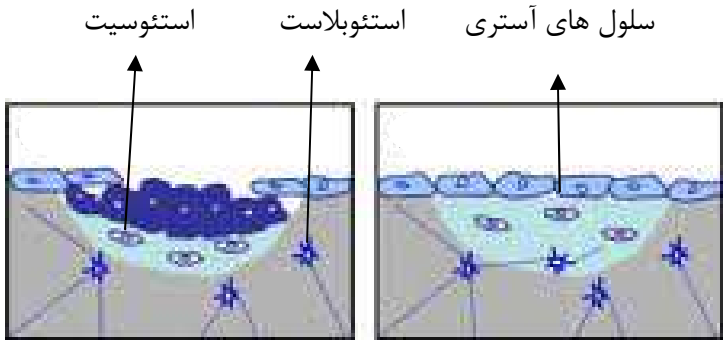
استئوبلاست ها مسئول ساخت استخوان جدید هستند و برخلاف استئوکلاست ها، تک هسته ای و کوچکتر می باشند. استئوبلاست ها از تمایز سلول های استئوژنیک، در بافت هایی که سطح استخوان را می پوشانند (یا پوشش استخوان) و مغز استخوان ایجاد می شوند.

۱-۲-۵ استئوسیت:

استئوبلاست هایی هستند که درون ماتریکس استخوان گیر افتاده اند، به عبارتی دیگر یک استئوبلاست وقتی فرآیند استخوان سازی را در اطراف خودش انجام می دهد، درون ماتریکس استخوان گیر افتاده و تبدیل به استئوسیت می شود.

۱-۲-۶ سلول های آستری:

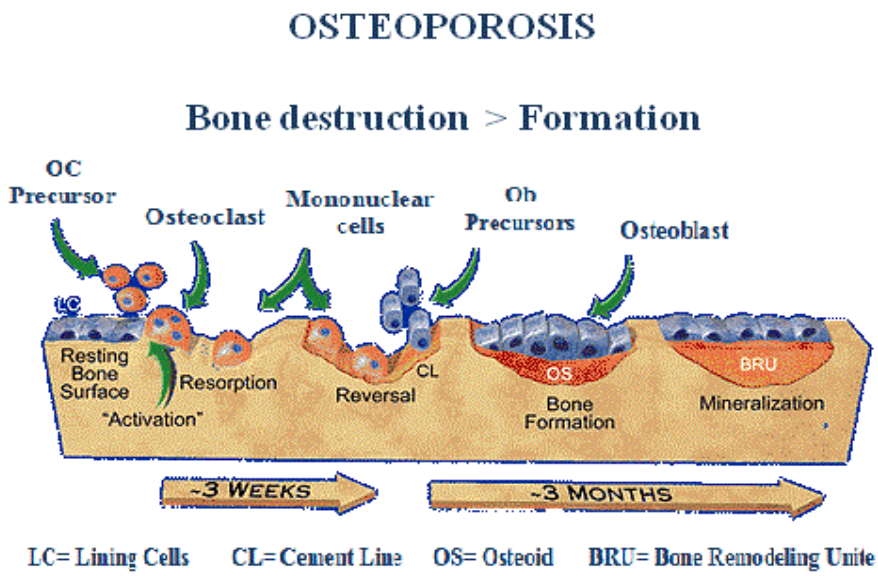
این سلول ها نیز از استئوبلاست هایی که پهن و مسطح شده اند، ایجاد می شوند. این سلول ها نقش حفاظت از استخوان را بر عهده دارند (شکل ۱-۴).



شکل۴-۱: استئوبلاست، استئوسیت و سلول های آستری[۸].

۱-۳ ریمدلینگ استخوان[1] (متابولیسم استخوان):

یک پروسه همیشگی در بافت های استخوانی است که در طی یک فرآیند بنام جذب[2]، بافت قدیمی استخوان، توسط استئوکلاست ها برداشته می شوند و در طی فرآیندی بنام تشکیل استخوان[3]، استخوان جدید توسط سلول های استئوبلاستی جایگزین می گردد. فرآیند ریمدلینگ استخوان سبب حفظ سطوح ca مورد نیاز برای فرآیندهای فیزیولوژیکی بدن می شود. مرحله جذب استخوان حدود ۱ تا ۳ هفته و مرحله تشکیل استخوان ۸ تا ۱۲ هفته طول می کشد، از اینرو هرگونه افزایشی در میزان روند ریمدلینگ استخوان منجر به کاهش توده ی استخوانی می گردد(شکل۱-۵).



شکل ۱-۵: فرآیند ریمدلینگ استخوان[۹, ۱۰].

سلول های استخوانی یکسری فاکتور رشد و سیتوکاین نیز ترشح می کنند که ازجمله فاکتورهای رشد، می توان فاکتور رشد شبه انسولین و پروتئین های شکل دهنده استخوان یا BMPs[4] را نام برد. سیتوکاین هایی که توسط سلول های استخوانی ترشح می شوند شامل ۲ گروه می باشند: گروه اول شامل اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و گروه دوم شامل RANKL می باشد (Receptor activator of the nuclear factor KB ligand).

در طی مطالعات ژنتیکی مختلفی که انجام شده، مشخص گردیده که مسیرهای سیگنالینگ نیز تعیین کننده ی میزان تراکم استخوان می باشند ازجمله این مسیرها می توان مسیر WNT و /RANK/RANKL

[1] Bone remodeling
[2] Resorption
[3] Ossification
[4] Bone morphogenic proteins

OPG را نام برد. مسیر WNT تمایز استئوبلاست ها را کنترل می کند و مسیر RANK/RANKL/ OPG تولید و فعالیت سلول های استئوکلاستی را کنترل می کنند، هر گونه خطایی که در این مسیر ایجاد شود سبب کاهش تراکم استخوان و پوکی استخوان می شود.

یکی دیگر از شرایطی که سبب استئوپروز می شود کاهش استروژن به دنبال یائسگی می باشد، در دوران کودکی و نوجوانی، ساخته شدن استخوان با سرعت بیشتری نسبت به تخریب آن صورت می گیرد، که در نتیجه، استخوان رشد می کند و محکم تر می شود. بعد از توقف رشد طولی (رشد قد)، باز هم ساخته شدن استخوان تا حدود سن ۳۵ سالگی با سرعت بیشتری نسبت به تخریب آن ادامه می یابد و حداکثر توده ی استخوانی حاصل می شود. بعد از آن، مقدار توده ی استخوانی هم در مردان وهم در زنان کم کم تحلیل می رود. اما در زنان، بعد از یائسگی، چون میزان هورمون زنانه یا استروژن کاهش می یابد، توده ی استخوانی نسبت به مردان به سرعت کم می شود، بطوریکه در ۵ تا ۱۰ سال بعد از یائسگی یک سوم تراکم استخوان آنها از دست می رود. در سنین بعد از ۶۵ سالگی مقدار از دست رفتن استخوان در زنان و مردان یکسان می شود و کاهش توده ی استخوان تا آخر عمر ادامه می یابد[۱۱, ۱۲].

۱-۴ عوامل خطر پوکی استخوان:

عواملی که در ایجاد پوکی استخوان در یک فرد دخیل می باشد، عوامل خطر[1] می نامند. عوامل خطر ایجاد پوکی استخوان را به دو دسته تقسیم می کنند: ۱) عوامل خطری که نمی توان آن ها را تغییر داد مانند ژنتیک، جنسیت، سن، یائسگی، وزن یا اندازه ی استخوان ها، بیماری ها مانند پرکاری تیروئید، سرطان ها، بیماری کوشینگ، پرکاری غده ی پاراتیروئید، بیماری های مزمن کلیه و کبد و ریه و ... ۲) عوامل خطری که می توان آن ها را تغییر داد مانند تغذیه، سیگار کشیدن، مصرف بیش از حد مشروبات الکلی، زندگی بی تحرک و بستری بودن طولانی مدت، داروها (اگرچه در اغلب موارد افزایش خطر ابتلا به پوکی استخوان بر اثر دارو درمانی اجتناب ناپذیر است) و کمبود ویتامین دی (D) (جدول ۱-۱) [۱۳-۱۵].

[1] Risk factor