

The frequency of osteoporosis and osteopenia in the patients with beta thalassemia major and correlation of biochemical markers with bone densitometry results in these patients in Sanandaj

Moradvaesi B., MD¹, Rostami N., MD², Derakhshan S., MD³, Roshani D., PhD⁴

1. Assistant Professor of Pediatric Hematology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran (Corresponding Author), Tel:+98-87-33566240, B.moradvaesi@yahoo.com

2. Assistant in Pediatrics Department, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

3. Assistant Professor of Nuclear Medicine, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

4. Assistant Professor of Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: Beta thalassemia is one of the most common single gene disorders in the world which occurs due to a defect in the beta globin chain synthesis. In general, the majority of the patients with thalassemia, are suffering from decreased bone density. Osteoporosis is characterized by low bone mass and disorder of osteogenesis resulting in reduced bone strength. Considering the serious consequences of osteoporosis, this study was performed to evaluate the prevalence of osteoporosis in the patients with beta thalassemia major.

Materials and Methods: This study included 46 beta thalassemia patients above 5 years of age who had been admitted to the oncology ward of Besat Hospital in Sanandaj. Chemical biomarkers were measured and the results of densitometry of the lumbar spine and femoral head were investigated for the presence of osteoporosis, osteopenia and normal findings. Using SPSS 20 software, we used one-way analysis of variance to assess the association between chemical biomarkers.

Results: The mean (SD) age was 19.8 (7.7) years, 24 patients (52.2%) were women and 32 (69.6%) were above 15 years of age. In this study, the most frequent findings of densitometry were osteoporosis (34.8%) and normal lumbar spine (34.8%). Comparison between the chemical biomarkers and findings of the densitometry of the femoral head revealed different levels of ferritin in these patients ($P = 0.011$). This difference was observed in the patients who had osteoporosis and normal densitometry results ($P = 0.009$).

Conclusion: The results of this study showed no significant statistical relationship between chemical biomarkers and the densitometry results. Therefore, use of bisphosphonate is recommended for prevention of bone damage.

Keywords: Osteoporosis, Osteopenia, Thalassemia major, Biochemical marker, Densitometry, Sanandaj.

Received: Apr 25, 2015 **Accepted:** Aug 20, 2016

بررسی فراوانی استئوپروز و استئوپنی در بیماران تالاسمی ماژور و ارتباط مارکرهای بیوشیمیایی با نتایج دانسیتومتری استخوان در بیماران تالاسمی در سنندج

برهان مرادوئیسی^۱، نشمیل رستمی^۲، سیامک درخشان^۳، دائم روشنی^۴

۱. استادیار هماتولوژی کودکان، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۳۵۶۶۲۴۰

B.moradvaesi@yahoo.com

۲. دستیار تخصصی کودکان، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۳. استادیار پزشکی هسته‌ای، گروه رادیولوژی و پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۴. استادیار آمار زیستی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

چکیده

مقدمه: بتا تالاسمی یکی از شایعترین بیماریهای تک ژنی در سراسر جهان است که بعلت نقص در سنتز زنجیره بتاگلوبین رخ می دهد. بطور کلی اکثریت بیماران تالاسمی، مبتلا به کاهش تراکم استخوانی می باشند. استئوپروز با کاهش توده استخوانی و اختلال در ساخت استخوان مشخص و در نتیجه باعث کاهش قدرت استخوان می شود. با توجه به پیامدهای جدی استئوپروز، این پژوهش به منظور بررسی فراوانی تراکم استخوانی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی تعداد ۴۶ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور بالای ۵ سال در بخش انکولوژی بیمارستان بعثت سنندج مورد بررسی قرار گرفتند. بیومارکرهای شیمیایی در آنها بر حسب دانسیتومتر مهره های کمری و سر استخوان ران برحسب استئوپروز، استئوپنی و نرمال مورد سنجش قرار گرفت. برای بررسی ارتباط بین بیومارکرهای شیمیایی و عوارض آن از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 20 انجام گردید.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که از بررسی ۴۶ نفر از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، میانگین و انحراف معیار سنی افراد $19/8 \pm 7/7$ سال بود و ۲۴ نفر (۵۲/۲٪) آنها زن و ۳۲ نفر (۶۹/۶٪) آنها بیش از ۱۵ سال سن داشتند. در این مطالعه فراوانی بیشترین عوارض دانسیتومتری مهره های کمری مربوط به استئوپروز و نرمال هرکدام با ۳۴/۸٪ و عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران مربوط به افراد نرمال ۵۶/۶٪ بود. در این مطالعه از مقایسه بیومارکرهای شیمیایی و عوارض مربوط دانسیتومتری سر استخوان ران در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور نشان داد که سطح فریتین در این افراد متفاوت است ($P=0/011$) و این تفاوت مربوط عارضه استئوپنی و نرمال مشاهده شد ($P=0/009$).

نتیجه گیری: یافته های مطالعه حاضر نشان داد بیشترین عوارض دانسیتومتری مهره های کمری مربوط به استئوپروز و نرمال و عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران مربوط به افراد نرمال بود. همچنین بین بیومارکرهای شیمیایی و عوارض دانسیتومتری مهره های کمری و سر استخوان ران ارتباط آماری معنی داری وجود ندارد. بنابراین برای درمان این عارضه تجویز بیسفسونوات توصیه می شود.

کلمات کلیدی: استئوپروز، استئوپنی، تالاسمی ماژور، مارکر بیوشیمیایی، دانسیتومتری، سنندج

وصول مقاله: ۹۴/۲/۱۴ اصلاحیه نهایی: ۹۵/۵/۲۰ پذیرش: ۹۵/۵/۳۰

مقدمه

بتا تالاسمی یکی از شایعترین بیماریهای تک ژنی در سراسر جهان است که بعلت نقص در سنتز زنجیره بتاگلوپین رخ میدهد (۱۰ و ۱۱). بر اساس یافته های بالینی و ژنتیکی بتا تالاسمی به سه گروه تالاسمی ماژور، تالاسمی ایتر مدیا و تالاسمی مینور تقسیم می شود. بتا تالاسمی ماژور نوع شدید بیماری می باشد که بعلت نقص در هر دو زنجیره بتاگلوپین رخ می دهد و در دو سال اول زندگی بروز می کند. بیماران با تالاسمی مینور یا حاملین تالاسمی نقص در یکی از زنجیره های بتاگلوپین داشته و معمولا علامت بالینی خاصی ندارند (۳-۵). بتا تالاسمی ایتر مدیا بیماری با شدت متوسط و معمولا در آن بیماری با شروع دیررس کمخونی میکروسیتیک و با علائم بالینی خفیف تر نسبت به تالاسمی ماژور بروز می کند (۵). اگرچه با اقدامات درمانی متعدد مانند تزریق مکرر خون، تجویز دسفرال و پیوند مغز استخوان، بقای بیماران بهبود یافته ولی پیامدهای مختلف مانند استئوپنی، استئوپروز، اختلالات اندوکراین در بیماران افزایش یافته است (۶ و ۷). بطور کلی اکثریت بیماران تالاسمی، مبتلا به کاهش تراکم استخوانی می باشند (۸ و ۹). استئوپروز با کاهش توده استخوانی و اختلال در ساخت استخوان مشخص و در نتیجه باعث کاهش قدرت استخوان می شود (۱۰). از عوارض کاهش تراکم استخوان، کاهش تعداد و فعالیت استئوبلاستها میباشد و در عین حال به نظر میرسد علل پاتولوژیک دیگری نظیر کمبود هورمونهای گنادال، کمبود ویتامین D و کلسیم مغز استخوان به مناطق دیگر استخوانی نیز در تراکم استخوان بیماران تالاسمی ماژور موثر می باشد که بر اساس Dual X Ray Absorbtiometry توسط BMD مشخص می شود (۱۱ و ۱۲). لذا با توجه به پیامدهای جدی استئوپروز، این پژوهش به منظور بررسی فراوانی تراکم استخوانی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی (توصیفی - تحلیلی) تمامی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بالای ۵ سال در بخش انکولوژی بیمارستان بعثت سندج مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه مارکرهای بیوشیمیایی شامل کلسیم، فسفر، آلکالین فسفات، فریتین، پاراتیروئید، ویتامین D3 و هورمون رشد شبه انسولین از نظر دانسیتومتری مهره های کمر و سر استخوان ران برای بررسی عوارض استئوپنی، استئوپروز و نرمال بودن سنجش تراکم استخوان براساس روش (Dual Energy Xray Absorptiometry)DEXA سنجش گردید.

این مطالعه در بین گروههای جنسی و گروه های سنی بیشتر و کمتر از ۱۵ سال با استفاده از آزمون Chi-square انجام شد. همچنین برای تعیین ارتباط بین بیومارکرهای شیمیایی بین عوارض مربوط به دانسیتومترها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد. آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 20 انجام گردید. سطح معنی داری در این مطالعه $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج این مطالعه نشان داد که از بررسی ۴۶ نفر از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، میانگین و انحراف معیار سنی افراد 19.8 ± 7.7 سال بود و ۲۴ نفر (۵۲/۲٪) آنها زن و ۳۲ نفر (۶۹/۶٪) آنها بیش از ۱۵ سال سن داشتند. در این مطالعه فراوانی بیشترین عوارض دانسیتومتری مهره های کمری مربوط به استئوپروز و نرمال هر کدام با ۳۴/۸٪ و عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران مربوط به افراد نرمال با ۵۶/۶٪ بود.

در این مطالعه از نظر عوارض دانسیتومتری مهره های کمری بین مردان و زنان تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد ($P = 0.705$) ولی بین افراد با گروههای سنی تفاوت معنی دار بود ($P = 0.026$). همچنین از نظر عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران در افراد با گروه های سنی

متفاوت است ($P=0/011$) و این تفاوت مربوط عارضه استوینی و نرمال مشاهده شد ($P=0/009$). در این مطالعه بین سایر بیومارکرهای شیمیایی و عوارض دانسیتومتری مهره های کمری و سر استخوان ران ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد ($P<0/05$). (جداول شماره ۳و۴).

بیشتر و متر از ۱۵ سال تفاوت آماری معنی داری مشاهده شد ($P=0/004$). (جداول شماره ۱و۲).
نتایج این مطالعه از مقایسه بیومارکرهای شیمیایی و عوارض مربوط دانسیتومتری سر استخوان ران در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور نشان داد که سطح فریتین در این افراد

جدول ۱. مقایسه عوارض دانسیتومتری مهره های کمری با جنسیت و گروه سنی در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور

عوارض دانسیتومتری مهره های کمری				متغیر
P-Value*	نرمال تعداد(%)	استوینی تعداد(%)	استوپروز تعداد(%)	
0/705	۹ (۵۶/۲)	۶ (۴۲/۹)	۷ (۴۳/۸)	مرد
	۷ (۴۳/۸)	۸ (۵۷/۱)	۹ (۵۶/۲)	زن
0/026*	۶ (۳۷/۵)	۷ (۵۰)	۱ (۶/۲)	کمتر از ۱۵ سال
	۱۰ (۶۲/۵)	۷ (۵۰)	۱۵ (۹۳/۸)	بیش از ۱۵ سال
	۱۶ (۳۴/۸)	۱۴ (۳۰/۴)	۱۶ (۳۴/۸)	کل

* Chi- square

جدول ۲. مقایسه عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران با جنسیت و گروه سنی در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور

عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران				متغیر
P-Value*	نرمال تعداد(%)	استوینی تعداد(%)	استوپروز تعداد(%)	
0/648	۱۲ (۴۲/۶)	۶ (۶۰)	۴ (۴۰)	مرد
	۱۴ (۵۳/۸)	۴ (۴۰/۵۷)	۶ (۶۰)	زن
0/004*	۱۳ (۵۰)	۱ (۱۰)	۰ (۰)	کمتر از ۱۵ سال
	۱۳ (۵۰)	۹ (۹۰)	۱۰ (۱۰۰)	بیش از ۱۵ سال
	۲۶ (۵۶/۶)	۱۰ (۲۱/۷)	۱۰ (۲۱/۷)	کل

* Chi- square

جدول ۳. مقایسه مارکرهای بیوشیمیایی با عوارض دانسیتومتری مهره های کمری در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور

متغیر	عوارض دانسیتومتری مهره های کمری		
	استئوپروز	استئوپنی	نرمال
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین
کلسیم	۹/۳ ± ۰/۵۳	۹/۵ ± ۰/۷۱	۹/۴ ± ۰/۷۳
فسفر	۴/۸ ± ۰/۸۶	۴/۸ ± ۱/۳	۴/۷ ± ۰/۷۸
آلکالین فسفات	۳۲۸ ± ۱۴۴	۳۳۰ ± ۲۰۱	۴۴۳ ± ۲۱۳
فریتین	۲۱۱۷ ± ۱۰۴۶	۱۸۶۹ ± ۱۳۴۰	۱۷۹۷ ± ۱۲۱۱
پاراتیروید	۳۳ ± ۲۲	۴۲/۵ ± ۱۸	۴۳/۲ ± ۲۷
ویتامین D3	۲۶/۷ ± ۱۶	۱۹ ± ۱۸	۲۳/۴ ± ۱۵
هورمون رشد شبه انسولین	۱۶۲ ± ۱۲۵	۱۴۶ ± ۱۰۸	۲۳۵ ± ۱۹۱

* ANOVA

جدول ۴. مقایسه مارکرهای بیوشیمیایی با عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور

متغیر	عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران		
	استئوپروز	استئوپنی	نرمال
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین
کلسیم	۹/۴ ± ۰/۵۱	۹/۴ ± ۰/۶۵	۹/۴ ± ۰/۷۲
فسفر	۴/۳ ± ۱/۰۱	۵ ± ۰/۸۴	۴/۹ ± ۰/۹۹
آلکالین فسفات	۳۶۲ ± ۱۸۰	۲۹۲ ± ۲۱۰	۴۰۰ ± ۱۸۷
فریتین	۱۷۹۶ ± ۷۱۲	۲۸۸۴ ± ۱۶۰۲	۱۶۱۵ ± ۱۸۷
پاراتیروید	۴۳ ± ۲۷	۳۷/۳ ± ۱۴	۳۷/۴ ± ۲۴
ویتامین D3	۲۷/۷ ± ۲۰	۱۹/۴ ± ۹	۲۳/۲ ± ۱۳
هورمون رشد شبه انسولین	۱۵۲ ± ۹۲	۱۹۵ ± ۲۲	۱۸۸ ± ۱۳۴

*ANOVA (Tukey)- P value= 0.009

بحث

یافته های این پژوهش نشان داد که میانگین سنی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور ۱۹/۸ سال و (۰/۵۲/۲) آنها زن و (۰/۶۹/۶) آنها بیش از ۱۵ سال سن داشتند. اگرچه با اقدامات درمانی موثر مانند ترانسفیوژن های مکرر، تزریق دسفرال و پیوند مغز استخوان طول عمر بیماران بتالاسمی افزایش یافته اما پیامدهای مختلف مانند آندوکرنیوپاتی های متعدد، کاردیومیوپاتی و بیماریهای استخوانی بطور فراوان در این بیماران دیده می شود (۲۸). فراوانی بالای پیامدهای

متابولیک و اندوکراین در میان بیماران تالاسمیک مورد پژوهش، اهمیت مداخلات درمانی را می رساند. تفاوت در فراوانی پیامدها در بررسی متعدد ناشی از اختلاف روش های درمانی یا حساسیت های فردی یا قومی می باشد (۱۳). یکی از پیامدهای فراوان در بیماران تالاسمی مشکلات استخوانی است که به اشکال مختلف از جمله ریکتر؛ اسکولیز، دردهای شدید استخوان، استئوپنی و استئوپروز و ... ظاهر می شود. که از جمله دلایل این اختلالات می توان به کمبود هورمون ها، اختلال تغذیه، افزایش ذخایر آهن،

استخوان، بار اضافی آهن، نقص اندوکراین، اثر معکوس درمانی دفروکسامین و فقدان فعالیت فیزیکی و کاهش تراکم استخوانی در این بیماران باشد (۲۳ و ۲۲).

نتایج این مطالعه از مقایسه بیومارکرهای شیمیایی و عوارض مربوط دانسیتومتری سر استخوان ران در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور نشان داد که سطح فریتین در این افراد متفاوت است و این تفاوت مربوط عارضه استئوپنی و نرمال مشاهده شد که با نتایج مطالعه Inati و همکاران همخوانی دارد (۱). دلیل اینگونه ارتباط می تواند به دلیل کم برآوردی بار آهن یا تاخیر در درمان باشد (۱). همچنین می توان گفت سطح فریتین خون با افزایش سن، افزایش پیدا می کند و در سنین بزرگسالی سطح فریتین خون در ارتباط با سیدروزیس، تعداد دفعات بالای تزریق خون و ابتلا به عفونت های خاص، گردش آهن اضافی در خون و رسوب کلسیم در استخوان می باشد (۲۴).

در این مطالعه بین سایر بیومارکرهای شیمیایی و عوارض دانسیتومتری مهره های کمری و سر استخوان ران ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد که با نتایج سایر مطالعات همخوانی ندارد (۲۵ و ۹). علت اصلی نقص ویتامین D در بیماران تالاسمی اختلالات تغذیه ای و هیدروکسه شدن ناقص ویتامین D به دلیل هموکروماتوز می باشد. همچنین نقص ویتامین D نقش اساسی در کاهش سطح کلسیم در این بیماران را دارا می باشد. این یافته ها نشان دهنده این است که نه تنها کاهش سطح سرمی ویتامین D بلکه کاهش سطح کلسیم نیز میتواند نقش مهمی در کاهش تراکم بافت استخوانی در بیماران تالاسمی داشته باشد (۲۷ و ۲۶ و ۹).

نتیجه گیری

یکی از پیامدهای فراوان در بیماران تالاسمی مشکلات استخوانی است که به اشکال مختلف از جمله استئوپنی و استئوپروز و دفورمته شدن استخوان ظاهر می شود. از جمله دلایل این اختلالات میتوان به کمبود هورمون ها، اختلال تغذیه، افزایش ذخایر آهن، اکستانسینون مغز استخوان به

اکستانسینون مغز استخوان به دنبال هیپر پلازی اشاره کرد (۱۴ و ۲).

در این مطالعه فراوانی بیشترین عوارض دانسیتومتری مهره های کمری مربوط به استئوپروز و نرمال هرکدام با ۳۴/۸٪ و عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران مربوط به افراد نرمال با ۵۶/۶٪ بود. در مطالعه صفاری و همکاران ۷۷٪ موارد استئوپنی و استئوپروز لومبر داشتند و ۲۸/۹٪ استئوپنی را در استخوان فمور نشان دادند که شدت آن به میزان قابل توجهی کمتر از استئوپنی مهره های لومبار بود (۲۹). در مطالعه Pollak و همکاران ۸۹٪ کاهش تراکم استخوانی در ستون فقرات، ۶۲٪ در استخوان هیپ و ۷۲٪ استخوان مچ داشتند. بعلاوه کاهش تراکم استخوانی بطور معناداری در استخوان ستون فقرات کمتر از استخوان هیپ بود. کاهش تراکم استخوانی در بیماران مبتلا به تالاسمی به دلیل افزایش جذب استخوان یکی از مشکلات عمده سلامت آنها می باشد این عارضه منجر به هایپر پلازی مغز استخوان و آزادسازی سیتوکینین مانند IL-6 می شود که این خود باعث تحریک فعالیت استئوکلاست می شود. همچنین هیپوگنادیسم در این بیماران باعث افزایش جذب استخوان و کاهش تراکم استخوانی می شود بنابراین تجویز بیسفسفونات برای درمان این بیماران توصیه می شود (۱۷-۱۵).

در این مطالعه از نظر عوارض دانسیتومتری مهره های کمری بین مردان و زنان تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد که با نتایج سایر مطالعات همخوانی دارد (۲۰-۱۸) ولی بین افراد با گروه های سنی تفاوت معنی دار بود. همچنین از نظر عوارض دانسیتومتری سر استخوان ران در افراد با گروه های سنی بیشتر از ۱۵ سال تفاوت آماری معنی داری مشاهده شد که با نتایج سایر مطالعات همخوانی دارد. نتایج مطالعات قبلی نشان داده است کاهش فعالیت فیزیکی در افراد سنین پایین به دلیل بیماری یا اقدامات پیشگیری کننده والدین از مبتلا شدن فرزندانشان به این عارضه باشد (۲۱) و فراوانی بالای این عارضه در سنین بالاتر به دلیل بیش فعالی مغز

تشکر و قدردانی

از زحمات بی شائبه همکاران محترم بخش انکولوژی کودکان بیمارستان بعثت به ویژه سر کار خانم محمدی سر پرستار و سایر پرسنل پرستاری و همکاری و راهنمایی جناب آقای دکتر سیامک درخشان و پرسنل گروه پزشکی هسته ای کمال امتنان و تشکر را دارم

دنبال هیپر پلازی اشاره کرد. بطوری که یافته های مطالعه حاضر نشان داد بیشترین عوارض دانسیتومتری مهره های کمری مربوط به استئوپروز و نرمال و عوارض دانسیتومتری سراسخوان ران مربوط به افراد نرمال بود. همچنین دیده شد بین بیومارکرهای شیمیایی و عوارض دانسیتومتری مهره های کمری و سر استخوان ران ارتباط آماری معنی داری وجود ندارد بنابراین برای درمان این عارضه تجویز بیسفسفونات توصیه می شود.

References

1. Inati A, Noureldine MA, Mansour A. Endocrine and bone complications in beta-thalassemia intermedia: current understanding and treatment. doi: 10.1155/2015/813098. Epub 2015 Mar 5 2015;2015:813098.
2. Baldan A, Giusti A, Bosi C, Malaventura C, Musso M, Forni GL, et al. Klotho, a new marker for osteoporosis and muscle strength in beta-thalassemia major. *Blood cells, molecules & diseases*. 2015;55:396-401.
3. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Bailliere's clinical haematology*. 1998;11:1-51.
4. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *The New England journal of medicine*. 1999;341(2):99-109.
5. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood cells, molecules & diseases*. 2006;37:12-20.
6. Yazigi A, Maalouf G, Inati-Khoriati A, Tamim H, Saab C. Bone mineral density in beta -thalassemic Lebanese children. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2002;2:463-8.
7. Rajaeefard A, Hajipour M, Tabatabaee HR, Hassanzadeh J, Rezaeian S, Moradi Z, et al. Analysis of survival data in thalassemia patients in Shiraz, Iran. *Epidemiology and health*. 2015;37:e2015031.
8. Bielinski BK, Darbyshire P, Mathers L, Boivin CM, Shaw NJ. Bone density in the Asian thalassaemic population: a cross-sectional review. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2001;90:1262-6.
9. Meena MC, Hemal A, Satija M, Arora SK, Bano S. Comparison of Bone Mineral Density in Thalassemia Major Patients with Healthy Controls. *Advances in hematology*. 2015;2015:648349.
10. Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, D'Agruma L, et al. Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *British journal of haematology*. 2000;111:461-6.
11. Origa R, Fiumana E, Gamberini MR, Armari S, Mottes M, Sangalli A, et al. Osteoporosis in beta-thalassemia: Clinical and genetic aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1054:451-6.
12. Shamsirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC endocrine disorders*. 2003;3:4.
13. Landau H, Matoth I, Landau-Cordova Z, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, Glaser B. Cross-sectional and longitudinal study of the pituitary-thyroid axis in patients with thalassaemia major. *Clinical endocrinology*. 1993;38:55-61.
14. Benigno V, Bertelloni S, Baroncelli GI, Bertacca L, Di Peri S, Cuccia L, et al. Effects of thalassemia major on bone mineral density in late adolescence. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2003;16 Suppl 2:337-42.
15. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. *British journal of haematology*. 2000;111:902-7.

16. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, et al. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24:543-57.
17. Giusti A. Bisphosphonates in the management of thalassemia-associated osteoporosis: a systematic review of randomised controlled trials. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2014;32:606-15.
18. Vogiatzi MG, Autio KA, Mait JE, Schneider R, Lesser M, Giardina PJ. Low bone mineral density in adolescents with beta-thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1054:462-6.
19. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *British journal of haematology*. 1998;103:911-5.
20. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Milat F, Bowden DK, et al. The effect of gonadal status on body composition and bone mineral density in transfusion-dependent thalassemia. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25:597-604.
21. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Vichinsky E, Olivieri N, Kwiatkowski J, et al. Prevalence of fractures among the Thalassemia syndromes in North America. *Bone*. 2006;38:571-5.
22. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert review of hematology*. 2011;4:353-66.
23. Merchant R, Udani A, Puri V, D'Cruz V, Patkar D, Karkera A. Evaluation of osteopathy in thalassemia by bone mineral densitometry and biochemical indices. *Indian journal of pediatrics*. 2010;77:987-91.
24. Soliman AT, Bererhi H, Darwish A, Alzalabani MM, Wali Y, Ansari B. Decreased bone mineral density in prepubertal children with sickle cell disease: correlation with growth parameters, degree of siderosis and secretion of growth factors. *Journal of tropical pediatrics*. 1998;44:194-8.
25. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisriro R, Choubtum L, Sriphrapradang A, Rajatanavin R. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with beta-thalassaemia disease. *Clinical endocrinology*. 2003;58:273-9.
26. Alexander RT, Woudenberg-Vrenken TE, Buurman J, Dijkman H, van der Eerden BC, van Leeuwen JP, et al. Klotho prevents renal calcium loss. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20:2371-9.
27. Fung EB. Nutritional deficiencies in patients with thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1202:188-96.