تعیین عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 در زنان یائسه ایرانی و بررسی ارتباط آن با میزان تراکم استخوان و سطح هیدروکسی پرولین اوره

***دکتر علی رسولی** I
دکتر ایرج میلانیان II
دکتر محمد مسلمی‌زاده III

چکیده

ویتامین D نقش کلیدی در متابولیسم کلسیم و فسفر بعهده دارد. همچنین عامل مهمی در رشد و استحکام استخوان و دندانها بشمار می‌رود. بمنظور بررسی وضعیت ویتامین D در زنان یائسه و ارتباط آن با میزان تراکم استخوان و سطح ادراری هیدروکسی پرولین، عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3، تراکم استخوان و هیدروکسی پرولین تام ادرار در ۸۵ نفر از زنان یائسه (محدوده سنی ۶۷-۴۹ سال) تعیین گردید و رابطه بین آنها مورد بررسی قرار گرفت. بیماران واجد شرایط از میان مراجعین به مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان لقمان حکیم انتخاب شدند. اندازه‌گیری عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 و نیز سطح ادراری هیدروکسی پرولین بترتیب با استفاده از روشهای HPLC (High Performance Liquid Chromatography) و اسپکتروفتومتری ـ برای اولین بار در ایران ـ انجام پذیرفت. میزان تراکم استخوان نیز با روش Dual Energy X-ray Absorptiometry در نواحی ستون فقرات کمری و استخوان ران ارزیابی شد.

دامنه عیار ۲۵- هیدروکسی D_3 سرم بین ۳/۸-۶۴/۰ng/ml (میانگین و انحراف معیار ۱۷/۳±۱۱/۴ng/ml) بود. ۳۸٪ از زنان مورد بررسی دچار کمبود ویتامین D (کمتر از ۱۲ng/ml) بودند. در اندازه‌گیری تراکم استخوان ستون فقرات (L2-L4)، ۳۴٪ از بیماران دارای تراکم استخوانی نرمال، ۳۹٪ موارد دچار استئوپنی و ۲۷٪ آنان دچار استئوپوروز بودند. در اندازه‌گیری تراکم استخوان ران (تراکم تام)، ۵۰/۶٪ موارد نرمال، ۴۷٪موارد دچار استئوپنی و ۲/۳٪ بیماران دچار استئوپوروز بودند. نسبت عیار هیدروکسی پرولین به کراتینین ادرار بعنوان شاخص هیدروکسی پرولین بکار گرفته شد و دامنه آن بین ۳/۵-۵۱/۰µmol/mmol (میانگین و انحراف معیار ۱۴/۸ ± ۸/۸µmol/mmol) بود. رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 و میزان تراکم استخوان ستون فقرات مشاهده شد($P<۰/۰۵$ و $r=۰/۲۱$)، لیکن رابطه معنی‌داری با میزان تراکم استخوان ران بدست نیامد. میزان هیدروکسی پرولین ادرار هیچگونه رابطه معنی‌داری با سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 و همچنین میزان تراکم استخوان ستون فقرات و ران نداشت.

بر اساس این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که کمبود ویتامین D در زنان یائسه ایرانی بطور رایج مشاهده می‌شود و عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 با میزان تراکم استخوان ستون فقرات همبستگی معنی‌داری نشان می‌دهد.

کلید واژه ها: **۱- ویتامین D** **۲- تراکم استخوان** **۳- زنان یائسه**
۴- استئوپوروز **۵- هیدروکسی پرولین**

مقدمه

استئوپوروز یک نگرانی عمده بهداشت عمومی بویژه در زنان یائسه محسوب می‌شود(۱، ۲و ۳). مطالعات متعددی

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان‌نامه دکتر علی رسولی جهت دریافت درجه دکترای فارماکولوژی به راهنمایی دکتر ایرج میلانیان و به مشاوره دکتر رویا ابهری،۱۳۷۹. همچنین این مقاله در قالب طرح پژوهشی در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران به شماره ۲۹۴ به ثبت رسیده است.

I) دکترای فارماکولوژی، دانشکده علوم پایه، بزرگراه شهید همت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران. (*مولف مسؤول)

II) استاد گروه فارماکولوژی، دانشکده علوم پایه، بزرگراه شهید همت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

III) استادیار روماتولوژی، بیمارستان لقمان حکیم، خیابان کمالی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، تهران

گزارش نموده‌اند که اندازه‌گیری میزان تراکم استخوان می‌تواند بعنوان یک شاخص پیش‌آگهی جهت شکستگیهای ناشی از پوکی استخوان مورد استفاده قرار گیرد(۲و ۳). از سوی دیگر، ویتامین D نقش مهمی در متابولیسم کلسیم و فسفر، همچنین رشد و استحکام استخوان و دندانها بعهده دارد. عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D بعنوان شاخص وضعیت ویتامین D پذیرفته شده است(۱، ٤، ٥و ٦). علاوه بر این، گزارش شده است که کمبود ملایم ویتامین D ـ بطوریکه نتواند نرمی استخوان (استئومالاسی) ایجاد نماید ـ ممکن است به پرکاری ثانویه پاراتیرویید و تحلیل استخوان منجر شود(۷و ۸). همچنین میزان هیدروکسی پرولین ادرار که طی تخریب کلاژن آزاد می‌شود بعنوان یک شاخص تحلیل استخوان مطرح است(۳، ۹، ۱۰و ۱۱). تاکنون هیچ گزارشی از وضعیت ویتامین D در جمعیت ایرانی وجود ندارد و رابطه وضعیت ویتامین D و میزان تراکم استخوان در زنان یائسه بصورت ضد و نقیض گزارش شده است(۲، ۱۲، ۱۳و ۱٤). لذا این مطالعه مقدماتی بمنظور تعیین وضعیت ویتامین D در زنان یائسه ساکن تهران و روشن نمودن وجود ارتباط بین سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، میزان تراکم استخوان و میزان ادراری هیدروکسی پرولین انجام شد.

روش بررسی

نحوه انتخاب افراد مورد بررسی ـ از میان ۱۵۰۰مراجعه‌کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان لقمان حکیم ـ تهران از ابتدای اسفند ماه سال ۱۳۷۸ لغایت تیرماه سال ۱۳۷۹ و مطابق با معیارهای شمول (inclusion criteria) و عدم شمول (exclusion criteria) پژوهش، ۸۵ زن یائسه انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای شمول عبارت بودند از: زنان یائسه‌ای که از زمان شروع یائسگی آنها بین ٦ ماه تا ۲۰ سال سپری شده باشد وحداقل در ٥ سال اخیر ساکن شهر تهران باشند. معیارهای عدم شمول عبارت بودند از سابقه مصرف داروهای موثر بر متابولیسم استخوان در ٥ سال گذشته از جمله ویتامین D، کلسیم، کورتیکوستروئیدها و استروژن؛ وجود بیماریهای تیروئید، پاراتیروئید، فوق کلیه، کبد و کلیه؛ هر نوع بدخیمی؛ هر نوع شکستگی یا بیماری متابولیک استخوان و هیسترکتومی.

در هنگام اندازه‌گیری تراکم استخوان، از افراد سوالاتی در مورد تعداد زایمان، وضعیت تغذیه آنها از نظر میزان مصرف لبنیات، تخم‌مرغ و ماهی، میزان تحرک و ورزش روزانه و همچنین میزان مواجهه با نور مستقیم آفتاب پرسیده شد و در فرم مشخصات آنها یادداشت گردید. علاوه بر این، قد و وزن آنها نیز اندازه‌گیری و ثبت شد تا برای محاسبه شاخص توده بدن (Body Mass Index, BMI, kg/m^2) مورد استفاده قرار گیرد.

اندازه‌گیری تراکم استخوان ـ تراکم استخوان ستون فقرات کمری (وضعیت قدامی ـ خلفی) و قسمت فوقانی استخوان ران چپ با روش جذب سنجی دوگانه اشعه ایکس (Dual Energy X-ray Absorptiometry) با استفاده از دانسیتومتر LUNAR DPX اندازه‌گیری گردید و بصورت T-score در محاسبات مورد استفاده قرار گرفت. (T-score شاخصی است که میزان تراکم استخوان فرد را بصورت تعداد انحراف معیار (SD ±) نسبت به میانگین تراکم استخوان افراد جوان نرمال نشان می‌دهد). میزان عدم دقت (imprecision) دستگاه بر اساس اندازه‌گیریهای هفتگی مدل استخوان کمری (Lumbar Phantom) در یک دوره هشت ماهه ۱/۱٤٪ بود.

نحوه جمع‌آوری و نگهداری نمونه‌های خون و ادرار ـ نمونه‌های خون و ادرار غیر ناشتای زنان جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی در هنگام اندازه‌گیری تراکم استخوان بین ساعات ۸ صبح تا ٤ بعدازظهر جمع‌آوری گردید. نمونه‌ها در یخچال نگهداری و صبح روز بعد سانتریفوژ شدند. سرم نمونه‌های خون و بخش فوقانی نمونه‌های ادرار در لوله‌های کوچک ٥ سی‌سی با حجمهای کم تقسیم شدند و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد منجمد و نگهداری شدند. نمونه‌ها بتدریج در عرض ٤-۲ هفته مورد آزمایش قرار گرفتند.

بررسیهای آزمایشگاهی ـ کلسیم، فسفر، کراتینین، اوره،

آلبومین، فسفاتاز قلیایی (ALP) سرم و همچنین کلسیم، فسفر، کراتینین و اوره ادرار با استفاده از اتوآنالایزر (مدل RA.1000) مورد سنجش قرار گرفت. عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D با استفاده از روش اصلاح شده HPLC، (High Performance Liquid Chromatography) (Aksnes، ۱۹۹۲) اندازه‌گیری شد. سطح ادراری هیدروکسی پرولین تام با استفاده از روش اسپکتروفتومتری اصلاح شده Podenphant و همکاران (۱۹۸۴) اندازه‌گیری شد.

بررسیهای آماری ـ بررسیهای آماری شامل تعیین میانگین و انحراف معیار داده‌ها، همبستگی بین متغیرها، آزمون t و آنالیز واریانس یکطرفه (one-way ANOVA) جهت مقایسه میانگین بین گروهها با استفاده از نرم‌افزار SPSS(V.6) انجام پذیرفت. تمامی آزمونهای آمار تحلیلی بر اساس آزمونهای دو دامنه‌ای (Two-tailed tests) انجام گرفت و میزان Pvalue کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید. در مواردی که داده‌ها توزیع نرمال نشان نمی‌دادند، تغییر شکل داده‌ها صورت گرفت و یا آزمونهای غیر پارامتری جایگزین بکار گرفته شد.

نتایج

مشخصات توزیعی عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، تراکم استخوان ستون فقرات و ران، نسبت هیدروکسی پرولین به کراتینین ادرار، سن، مدت زمان سپری شده از شروع یائسگی، تعداد زایمان (parity)، شاخص توده بدن (BMI)، و برخی از متغیرهای سرمی در جدول شماره ۱ و همچنین ضریب همبستگی بین آنها بطور خلاصه در جدول شماره ۲ ارائه شده است. رابطه بین۲۵- هیدروکسی ویتامین D و تراکم استخوان ستون فقرات نیز در نمودار شماره ۱ نمایش داده شده است.

جدول شماره ۱- مشخصات توزیعی عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 سرم، میزان تراکم استخوان ستون فقرات و ران، هیدروکسی پرولین به کراتینین ادرار، سن، مدت یائسگی، تعداد زایمان، شاخص توده بدن (BMI)، و برخی از متغیرهای اندازه‌گیری شده سرم در ۸۵ نفر از زنان یائسه ایرانی

متغیر	انحراف معیار ± میانگین	دامنه	چولگی (Skewness)
۲۵-هیدروکسی ویتامین D_3، ng/ml	۱۷/۳ ± ۱۱/٤	۳/۸ – ٦٤/۰	۱/٦۸ *
۲۵-هیدروکسی ویتامین D_3 **	۲/٦٦ ± ۰/٦۱	۱/۳۲ – ٤/۱٦	۰/۱۱
تراکم استخوان ستون فقرات (T-score)	-۱/٦۲ ± ۱/۲	-٤/٤ – ۱/۲	۰/۰۵
تراکم استخوان ران (T-score)	-۰/۷۸ ± ۰/۹۹	-۳/۰ – ۱/۸	۰/۳۳
نسبت هیدروکسی پرولین به کراتینین (µM/mM)	۱٤/۸ ± ۸/۸	۳/۵ – ۵۱/۰	۱/۸۸ *
نسبت هیدروکسی پرولین به کراتینین **	۲/۵۵ ± ۰/۵۳	۱/۲۵ – ۳/۹۳	۰/۲۳
سن، (سال)	۵٦/۲ ± ٤/۰	٤۹ – ٦۷	۰/۲٤
زمان پس از یائسگی (سال)	٦/۲۰ ± ٤/۳٤	۰/۵ – ۱۸/۰	۰/۲٦
تعداد زایمان	٤/٦ ± ۲/۱	۰ – ۱۰	۰/٤۳
شاخص توده بدن (kg/m^2)	۲۹/۷۵ ± ٤/۲٦	۲۱ /۵ – ۳۸/۵	۰/۲۹
کلسیم (mg/dl)	۹/۵۰ ± ۰/٦۵	۸/۲ – ۱۱/۳	۰/۲۵
فسفر (mg/dl)	۳/۹۲ ± ۰/٦۵	۲/۵ – ۵/۸	۰/۰۹
فسفاتاز قلیایی (U/L)	۲۲۲/٦ ± ٦۳/۹	۹٦ – ۳۹۲	۰/۵۵^{۱}
اوره (mg/dl)	۳۵/۹ ± ۸/٤	۱۸ – ۵۵	-۰/۰۱
کراتینین (mg/dl)	۰/۸۹ ± ۰/۱۸	۰/۵ – ۱/٤	۰/۳۹

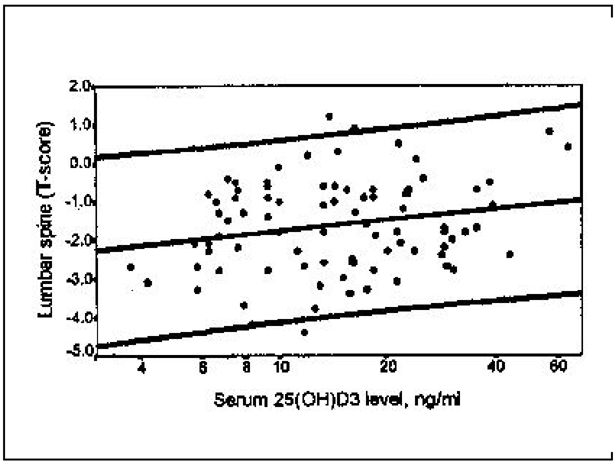
* توزیع فراوانی نرمال نیست.

** لگاریتم طبیعی داده‌های متغیر

جدول شماره ۲- ضرایب همبستگی بین عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و تراکم استخوان ستون فقرات و ران (T-score) با متغیرهای اندازه‌گیری شده در ۸۵ نفر از زنان یائسه ایرانی

متغیر	۲۵-هیدروکسی ویتامین D_3	تراکم استخوان ستون فقرات	تراکم استخوان ران
تراکم استخوان ستون فقرات	r = ۰/۲۱[۱]	–	r = ۰/٦٥[۳]
تراکم استخوان ران	r = ۰/۱۲ ،NS	r = ۰/٦٥[۳]	–
سن	r = –۰/۰٥ ،NS	r = –۰/۲۸[۲]	r = –۰/۲٤[۱]
شاخص توده بدن (BMI)	r = ۰/۲۳[۱]	r = ۰/۱۷ ،NS	r = ۰/۳۷[۳]
زمان پس از یائسگی	r = –۰/۰۳ ،NS	r = –۰/۳٥[۳]	r = –۰/۲٤[۱]
تعداد زایمان	r = ۰/۰۸ ،NS	r = –۰/۲۳[۱]	r = –۰/۰۰۸ ،NS
نسبت هیدروکسی پرولین به کراتینین	r = ۰/۰٥ ،NS	r = –۰/۰۹ ،NS	r = –۰/۰٥ ،NS
فسفاتاز قلیایی سرم	r = –۰/۱۹ ،NS	r = –۰/۳۱[۲]	r = –۰/۲٤[۱]
کلسیم سرم	r = –۰/۰٤ ،NS	r = –۰/۱۲ ،NS	r = ۰/۰۰۲ ،NS
فسفر سرم	r = ۰/۰۷ ،NS	r = –۰/۰٦ ،NS	r = ۰/۰٤ ،NS

۱- P<۰/۰٥   ۲- P<۰/۰۱   ۳- P<۰/۰۰۱   NS: Non Significant



خط وسط نشانگر رگرسیون و دو خط دیگر نمایانگر ۹٥٪ حدود اطمینان از میانگین می‌باشد. (P<۰/۰٥ و r=۰/۲۱)

نمودار شماره ۱- رابطه بین عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 و میزان تراکم استخوان ستون فقرات در ۸۵ نفر از زنان یائسه ایرانی

۳۲ نفر (۳۸٪) از زنان، عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 پایینتر از ۱۲ng/ml داشتند. در اندازه‌گیری تراکم استخوان ستون فقرات (L2-L4)، ۲۹ نفر (۳٤٪) نرمال (T-Score [T]> -۱)، ۳۳ نفر (۳۹٪) دچار استئوپنی (-۱> T> -۲/٥) و ۲۳ نفر (۲۷٪) دچار استئوپوروز (T< -۲/٥) بودند.

در اندازه‌گیری تراکم استخوان ران (تراکم تام)، ٤۳ نفر (٥۰/٦٪) نرمال، ٤۰ نفر (٤۷٪) دچار استئوپنی و ۲ نفر (۲/۳٪) دچار استئوپوروز بودند.

عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 و سطح ادراری هیدروکسی پرولین توزیع نرمال نداشت، بنابراین با تغییر شکل مقادیر بصورت لگاریتم طبیعی داده‌ها، توزیع نرمال حاصل شد و در بررسیهای آماری بعدی مورد استفاده قرار گرفت.

با مقایسه نتایج بدست آمده، اختلاف معنی‌داری بین عیار ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 سرم زنان در محدوده سنی ٤۹-٥۹ سال (n=٦۸، ۱۲/۰ng/ml ± ۱۷/۸) و زنان در محدوده سنی ٦۰-٦۷ سال (n=۱۷، ۸/۰ng/ml ±۱٥/۱) مشاهده نشد.

همچنین اختلاف معنی‌داری بین عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 نمونه‌های جمع‌آوری شده در فصل زمستان (n=۱۹، ۷/۹ng/ml ±۱٤/۸) و فصل بهار (n=٦٦، ۱۲/۱ng/ml ±۱۸/۰) مشاهده نشد. اطلاعات ارائه شده توسط افراد در مورد میزان مصرف مواد غذایی حاوی ویتامین D، مواجهه با نور آفتاب و میزان ورزش روزانه، ناکافی و یا غیر دقیق بودند، لذا مورد بررسی و تحلیل آماری قرار نگرفتند.

بحث

در مطالعه حاضر، همبستگی معنی‌داری بین عیار ۲۵-هیدروکسی ویتامین D_3 و میزان تراکم استخوان ستون فقرات وجود داشت. با این وجود همبستگی آن با تراکم استخوان ران معنی‌دار نبود. این یافته حاکی از آن است که کمبود ملایم ویتامین D ممکن است به از دست رفتن توده استخوان بعد از یائسگی کمک نماید. در این دوره، از دست رفتن توده استخوان ستون فقرات بمراتب بیشتر از نواحی استخوان ران است(۱۳و ۱٤). این یافته، مشابه نتایج Villarreal و همکاران در سال ۱۹۹۱ در ایالتهای غربی و میانی آمریکاست که عیارهای تحت نرمال ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 سرم را در ٤۹ زن یائسه (۷۷-۵۲ سال) با تراکم پایین استخوان ستون فقرات گزارش کرده بودند(۱۵). در این مطالعه، کاهش معنی‌داری در عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 با افزایش سن دیده نشد در حالیکه در سایر مطالعات چنین کاهشی در عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 گزارش شده است(۲، ۳، ۱۲و ۱٦). این مسئله ممکن است ناشی از دامنه سنی محدود در افراد مورد بررسی در مطالعه حاضر باشد. همبستگی معنی‌دار معکوسی (inverse significant correlation) بین سن و میزان تراکم استخوان ستون فقرات و استخوان ران وجود داشت. این مطلب حاکی از آن است که علاوه بر اثر کمبود استروژن در از دست دادن توده استخوان در دوران بعد از یائسگی، افزایش سن بنوبه خود در این دوره همانند دوران سالمندی سبب از دست رفتن توده استخوانی می‌شود(۲، ۱٦و ۱۷).

همانند گزارشات پیشین در مورد تغییرات فصلی عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 در این مطالعه نیز عیارهای بالاتر ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 در فصل بهار در مقایسه با زمستان مشاهده شد، اما این اختلاف معنی‌دار نبود(۸، ۱٦، ۱۸و ۱۹). این مسئله ممکن است به این علل باشد: اول اینکه حجم نمونه جمع‌آوری شده در فصل زمستان بسیار کوچکتر از حجم نمونه در فصل بهار بود. دوم اینکه نور آفتاب در تهران بحد کافی و فراوان حتی در فصل زمستان وجود دارد. بنابراین تغییر معنی‌داری در مواجهه با نور آفتاب در فصول مختلف وجود ندارد. بطور مشابه، Tsai و همکاران نیز در سال ۱۹۹۷ تنها تغییرات فصلی اندکی در عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 زنان شهرنشین مقیم تایپه (تایوان) گزارش نمودند.

مهمترین و غیرمنتظره‌ترین یافته مطالعه اخیر مشاهده ۳۲ نفر (۳۸٪) از زنان با عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 زیر ۱۲ng/ml (۳۰nmol/L) بود. این در حالی است که تابش فراوان آفتاب در طول سال در شهر تهران وجود دارد. این یافته ممکن است ناشی از اجتناب برخی از زنان یائسه ایرانی از نور آفتاب یا احتمالاً بخاطر نوع پوشش باشد که ممکن است به مواجهه کمتر زنان با نور آفتاب کمک نماید. یافته مشابهی نیز در زنان کاملاً پوشیده (Veiled) کویتی توسط Riad El-Sonbaty و همکاران در سال ۱۹۹٦ گزارش شد. علاوه بر این، آلودگی هوای تهران ممکن است از عوامل دیگر ممانعت کننده از مواجهه پوست افراد با اشعه ماوراء بنفش آفتاب باشد(۲۰). از آنجا که این مطالعه مقدماتی، اولین بررسی در زمینه تعیین وضعیت ویتامین D در جمعیت ایرانی می‌باشد، بنابراین مطالعات بیشتری جهت روشن نمودن میزان اهمیت این عوامل و عوامل دیگر در وضعیت ویتامینD در این گروه از جمعیت و سایر گروهها ضروری است.

در مطالعه حاضر، همبستگی معنی‌دار معکوسی بین فسفاتاز قلیایی سرم و میزان تراکم استخوان ستون فقرات و ران مشاهده گردید. گرچه رابطه فسفاتاز قلیایی سرم و عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 نیز در همان جهت بود اما این رابطه معنی‌دار نبود. این موضوع ممکن است قابل انتساب به افزایش سرعت ساخت و تخریب (turnover) استخوان در افراد با تراکم پایین استخوان باشد، بطوری که هم شاخصهای تشکیل استخوان (مانند فسفاتاز قلیایی سرم) و هم شاخصهای تحلیل استخوان بطور همزمان، بصورت یک فرآیند وابسته به هم در تجدید ساختار (remodeling) استخوان، افزایش می‌یابند(۸و ۱۰). از طرف دیگر عیارهای بالاتر سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3، سرعت ساخت و تخریب استخوان را در زنان یائسه کاهش می‌دهد، بطوری که بنا بر گزارش برخی

محققین، کاهش معنی‌داری در شاخصهای تحلیل استخوان بعد از تجویز ویتامین D مشاهده شده است(۸و ۲۱). وجود همبستگی معنی‌دار بالا بین BMI و میزان تراکم استخوان ران در این مطالعه، یک یافته قابل پیش‌بینی بود. چون تحمل وزن بیشتر و مستمر در استخوانهای تحمل کننده وزن مانند استخوان ران به تقویت توده استخوانی منجر می‌شود. مدت سپری شده از یائسگی رابطه معنی‌دار معکوسی با تراکم استخوان ستون فقرات و ران داشت. این همبستگی ممکن است تا حدی مربوط به افزایش سن باشد. تعداد زایمان نیز همبستگی معنی‌دار معکوسی با تراکم استخوان ستون فقرات نشان داد. این مطلب ممکن است ناشی از این باشد که تامین کلسیم برای رشد فرزندان در دوران بارداری و شیردهی سبب از دست رفتن توده استخوان مادر بویژه در استخوانهای ستون فقرات می‌شود. نسبت هیدروکسی پرولین به کراتینین ادرار هیچگونه رابطه معنی‌داری با عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3، و یا تراکم استخوان ستون فقرات و ران نشان نداد. این یافته موید این نظریه بود که هیدروکسی پرولین ادرار بعنوان یک شاخص غیر اختصاصی تحلیل استخوان همبستگی ضعیفی با متابولیسم استخوان دارد(۹، ۱۰، ۲۲و ۲۳).

نتیجه آنکه: کمبود ویتامین D بعنوان یک نگرانی بهداشت عمومی در زنان یائسه ایرانی بطور رایج مشاهده می‌شود. عیار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 با تراکم استخوان ستون فقرات همبستگی دارد. مطالعات بیشتری جهت روشن نمودن وضعیت ویتامین D در این گروه از جمعیت ایرانی و همچنین در سایر گروهها ضروری است. با توجه به اینکه کمبود ویتامین D قابل پیشگیری می‌باشد، اهتمام و توجه بیشتر عموم جامعه جهت تامین ویتامین D کافی، لازم است.

تقدیر و تشکر

از همکاریهای صمیمانه جناب آقای دکتر مسعود محمودیان، دکتر سلطان احمد ابراهیمی، سرکار خانم دکتر رویا ابهری و آقای دکتر علی کاظمی در اجرای این مطالعه نهایت تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از شرکت اکبریه بخاطر اهدای نمونه استاندارد ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3 سپاسگذاری می‌گردد. این مطالعه با استفاده از بودجه تحقیقاتی طرح شماره ۲۹٤ دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران به انجام رسید.

منابع

1- Ettinger RA, Deluca HF: The vitamin D endocrine system and its therapeutic potential. Advances in Drug Research, 1996, 28: 269-312.

2- Lindsay R, Meunier PJ: Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Osteoporosis International, 1998, 8: (Suppl. 4): 3-10.

3- Report of a WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, 1994, No. 843. PP: 56-59, 76-78, 94-101.

4- Aksens L, A simplified high performance liquid chromatographic method for determination of vitamin D_3, $25(OH)D_2$ and $25(OH)D_3$ in human serum. Scand J Clin Lab Invest, 1992, 52: 177-182.

5- Hollis BW: Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: what to measure and how to do it. Calcif Tissue Int, 1996, 58: 4-5.

6- Schmidt-Gayk H, Bouillon R, Roth HJ: Measurement of vitamin D and its metabolites (calcidiol and calcitriol) and their clinical significance. Scand J Clin Invest, 1997, 57 (Suppl 227): 35-45.

7- Leboff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al., Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with hip fracture. JAMA, 1999, 281: 1505-11.

8- Scharla SH , Scheidt - Nave C , Leidig G , et al., Lower serum 25 OHD is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: A population-based study. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996, 104: 289-92.

9- Bettica P, Moro L, Robins SP, et al., Bone resorption markers galactosyl hydroxylysine, pyridinium crosslinks and hydroxyproline compared. Clin Chem, 1992, 38: 2313-18.

10- Delmas PD: Biochemical markers of bone trunover for the clinical assessment of metabolic bone diseases. Endocrinol Metab Clinical of North America, 1990, 19: 1-18.

11- Podenphant J, Larsen NE, Christiansen C: An easy and reliable method for determination of urinary hydroxyproline. Clin Chim Acta, 1984, 142: 145-48.

12- Eastell R, Riggs BL: Vitamin D and osteoporosis. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW: Vitamin D. San Diego, CA: Academic Press, 1997. PP: 695-711.

13- Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J: Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women: BMJ, 1992, 305: 273-77.

14- Martinez ME, Campo MT, Sanchez-Cabezudo MJ, et al., Relations between calcidiol serum level and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. Calcif Tissue Int, 1994, 55: 253-56.

15- Villareal DT, Civitelli R, Chines A, et al., Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 72: 628-634.

16- Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Wilske J, et al., Sunlight increases serum 25(OH) vitamin D_3 concentration whereas 1,25(OH)2 D_3 is unaffected. Results from a general population study in Goteborg, Sweden (The WHO MONICA Project). Europ J Clin Nutr, 1995, 49:400-407.

17- Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, et al., Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: A population-based study. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(5): 1522-27.

18- Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD: Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effect of age, sex and season. J Clin Endocrinol metab, 1990, 71: 405-413.

19- Tsai KS, Hsu SH, Cheng JP, et al., Vitamin D stores of urban women in Taipei; effect on bone density and bone turnover, and seasonal varation. Bone, 1997, 29: 371-374.

20- Riad El-Sonbaty M, Abdui-Ghaffar NU: Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. Europ J Clin Nutr, 1996, 50:315-18.

21- Dawson-hughes B, Dallal GE, Krall EA , et al., Bone resorption markers galactosyl hydroxylysine, pyridinium crosslinks and hydroxyproline compared. Clin Chem, 1992, 38:2313-18.

22- Garnero P, Delmas PD: New developments in biochemical markers for osteoporosis. Calcif Tissue INT , 1996 ,59 (Suppl 1) : 2-9.

23- Griesmacher A , Peichl P , Pointinger P , et al., Biochemical markers in menopausal woman. Scand J Clin Lab Invest, 1997, 57 (suppl 227): 64-72.

DETERMINATION OF SERUM 25-HYDROXY VITAMIN D3 LEVELS IN EARLY POSTMENOPAUSAL IRANIAN WOMEN: RELATIONS TO BONE MINERAL DENSITY AND URINE HYDROXYPROLINE

***A. Rassouli, Ph.D**[I] **I. Milanian, Ph.D**[II] **M. Moslemi Zadeh, MD**[III]

ABSTRACT

Vitamin D plays an important role in calcium and phosphorus metabolism as well as bone and teeth growth and maintenance. In the present study, the vitamin D status in postmenopausal Iranian women and its relationship with bone mineral density (BMD) and urine hydroxyproline (OHPr) were determined. The serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 (25-OHD3), BMD and OHPr assessed in 85 selected, early postmenopausal women (49-67 yr) referred to the Bone Densitometry Center, Loghman-Hakim Hospital, Tehran. The relations among them were also evaluated. Both 25-OHD3 and OHPr levels were measured for the first time in Iran using HPLC (High Performance Liquid Chromatography) and spectrophotometric methods, respectively. BMD measured with dual energy X-ray absorptiometry in lumbar spine and proximal femur regions.

25-OHD3 levels ranged between 3.8-64.0 ng/ml (mean ± SD, 17.3 ±11.4ng/ml). Thirty-two subjects (38%) were vitamin D deficient (<12ng/ml). In lumbar spine (L2-L4) BMD measurments, 34% were normal, 39% were osteopenic and 27% were osteoporotic. In femur (total) BMD measurments, 50.6% were normal, 47% were osteopenic and 2.3% were osteoporotic. Urine OHPr/creatinine ratio used as an index for OHPr and ranged between 3.5-51.0 μmol/mmol (14.8 ± 8.8μmol/mmol).

There was a significant correlation between 25-OHD3 and spine BMD ($r = 0.21$, $p<0.05$), but regarding femur BMD, the correlation was not significant. OHPr had neither a significant correlation with 25-OHD3 nor with spine and femur BMD.

We concluded that vitamin D deficiency was evident in early postmenopausal Iranian women and serum 25-OHD3 levels correlated with the spine bone density.

Key Words: **1) Vitamin D** **2) Bone Mineral Density(BMD)** **3) Postmenopausal** **4) Osteoporosis** **5) Hydroxyproline**

This article is a summary of the thesis of A. Rassouli,Ph.D under supervision of I. Milanian, Ph.D and consultation with R.Abhari MD. 2000, Also is recorded in the undersecretary of research of Iran University of Medical Sciences and Health Services,(No:294)

*I) Ph.D in pharmacology, School of basic Sciences, shahid Hemmat expressway, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.(*Corresponding author)*

II) Ph.D and professor of department of pharmacology, school of Basic Sciences, Shahid Hemmat expressway, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

III) Assistant professor of rheumatology, Loghman-e Hakim Hospital, Kamali st., Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services,Tehran, Iran.