دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۶، صفحه ۱۰۹۹– ۱۰۹۰ (بهمن و اسفند ۱۳۹۳)

ISMJ 2015; 17(6): 1090-1099

بررسی همبستگی سطح سرمی اسید اوریک با مارکرهای بیوشیمیایی ساخت وساز استخوان در زنان یائسه

فریبا کریمی [۱]، فیروزه مژده [۲]، حسین دارابی [۲]، محمدرضا کلانترهرمزی [۲]، صمد اکبرزاده [۲]، افشین استوار [۲]، مجید اسدی [۳]، کتایون وحدت [۲]، ایرج نبی‌پور [۴*]

[۱] مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
[۲] مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
[۳] مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
[۴] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۳/۷/۱۰– پذیرش مقاله: ۹۳/۸/۵)

چکیده

زمینه: داده‌های رو به افزایشی پیرامون نقش حفاظتی اسید اوریک سرمی بالا در جلوگیری از دست دادن تراکم معدنی استخوان و پیشگیری از شکستگی‌های استئوپروتیک وجود دارد که این اثر ممکن است در نتیجه ویژگی آنتی اکسیدانتی اسید اوریک باشد. هدف این مطالعه، بررسی همبستگی میان اسید اوریک با مارکرهای ساخت و ساز استخوان در زنان یائسه می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۳۸۲ زن یائسه به صورت تصادفی خوشه‌ای از بندر بوشهر انتخاب شدند. در این زنان، سطح سرمی اسید اوریک و مارکرهای بیوشیمیایی استخوان شامل آلکالین فسفاتاز مورد سنجش قرار گرفتند. سطح سرمی **CrossLaps**، استئوکلسین و **hsCRP** نیز به روش **ELISA** اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: سطح سرمی اسید اوریک با استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز ارتباط معنادار مستقیمی را از خود نشان داد؛ در حالی که رابطه معناداری میان اسید اوریک و **Crosslaps** یافت نشد. همبستگی میان اسید اوریک با استئوکلسین (**r=۰/۲۵** و**P=۰/۰۰۰۱**) و آلکالین فسفاتاز (**r=۰/۱۲** و**P=۰/۰۱۹**) پس از تعدیل سن، **BMI** و **hsCRP** همچنان پابرجا ماند.

نتیجه‌گیری: اسید اوریک سرمی با مارکرهای استئوبلاستی رابطه مستقیم و معناداری دارد. بررسی نقش اسید اوریک در فعالیت سلول‌های استئوبلاست توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: اسید اوریک، استئوکلسین، **CrossLaps**، آلکالین فسفاتاز، زنان یائسه، استئوپروز.

* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
Email: inabipour@gmail.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

مقدمه

اسیداوریک که از پورین‌ها توسط آنزیم گزانتین اکسیداز تولید می‌شود از دیدگاه سلامت و بیماری، متابولیت بسیار حائز اهمیتی می‌باشد که مقادیر بالا و پایین سرمی آن با تعداد فراوانی از بیماری‌های عمده در ارتباط است. مقادیر بالای اسید اوریک با نقرس، فشار خون، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های کلیوی در ارتباط است و مقادیر سرمی پایین آن با مالتیپل اسکلروز، بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر و نوریت اپتیک همبستگی از خود نشان داده است و از دیدگاه پزشکی، اسید اوریک به‌عنوان مارکر این بیماری‌ها قلمداد می‌گردد (۱).

حضور گسترده اسید اوریک در فرآیندهای گوناگون سلامت و بیماری به دلیل تولید و فراوانی این متابولیت در بدن می‌باشد. نشان داده شده که کریستال‌های اسید اوریک می‌توانند التهاب با واسطه اینتر لوکین بتا ۱ از طریق فعالسازی اینفلاموزوم پروتئین گیرنده شبه NOD (NLRP) را برانگیخته سازد. این اینفلاموزوم یک مولکول چندگانه پیچیده است که فعالسازی آن به نظر می‌رسد نقش مهمی در بسیاری از شرایط التهابی پاتولوژیک داشته باشد (۲).

از آنجا که پیوستگی نیرومندی میان سطح اسیداوریک سرمی با عوامل خطرساز مثل فشارخون، دیابت تیپ ۲ و اختلالات لیپیدی و بیماری کلیوی مزمن وجود دارد بسیار دشوار است که یک نقش علیتی برای اسید اوریک در توسعه و پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی منظور داشت (۳). اما با این وجود، امروزه نقش بسیار برجسته‌ای برای اسید اوریک به عنوان یک عامل خطرساز کاردیو متابولیک داده شده است (۴).

برخلاف نقش پاتوژنیک اسید اوریک در این بیماری‌ها، امروزه عملکرد اسید اوریک به عنوان یک ضد اکسیدانت که می‌تواند استرس اکسیداتیو را که در پیری و بیماری خود را نمایان می‌سازد به مبارزه بطلبد، ثابت شده و همین اثر ضد اکسیدانتی اسیداوریک است که ممکن است در نقش حفاظتی آن در برابر بیماری‌هایی همچون آلزایمر و دمانس مغزی اثر داشته باشد (۵).

از آنجا که کاهش سطح تراکم معدنی استخوان و ایجاد پوکی استخوان با استرس اکسیداتیو و کاهش سطوح در گردش ضد اکسیدانت‌ها پیوستگی دارد (۶). بسیار منطقی است که نقش اسید اوریک نیز به عنوان یک ضد اکسیدانت در سلامت و بیماری استخوان مورد کنکاش جدی قرار گیرد.

نخستین بار نبی‌پور و همکاران در جمعیت سالمندان شهر سیدنی استرالیا پی بردند که سطوح بالای اسید اوریک در حد فیزیولوژیک با سطح بالاتری از تراکم استخوان در تمام نواحی اسکلتی توأم است (۷). پس از کشف این یافته، تعدادی از پژوهشگران از کشورهای آمریکا و خاور دور نیز این یافته را مورد تأیید قرار دادند (۱۲-۸). مجموعه این یافته‌های اخیر پیرامون نقش اسید اوریک در تراکم معدنی استخوان و حفاظت آن از پوکی استخوان و جلوگیری از شکستگی استئوپروتیک، می‌طلبد که مکانیسم اثر آن جهت طراحی داروهای نوین آینده مورد پژوهش قرار گیرد. هدف ما در این مطالعه بررسی همبستگی اسید اوریک سرمی با میزان مارکرهای ساخت و ساز استخوان در زنان یائسه می‌باشد.

مواد و روش‌کار

الف/ نمونه‌گیری از جامعه

به طور خلاصه ۳۸۲ زن یائسه‌ای که در مطالعه چند مرکزی پوکی استخوان ایران IMOS شرکت داشتند، در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سنی

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

زنان شرکت کننده ۷/۸±۵۷/۸۷ سال (در محدوده سنی ۸۳-۵۰) بود. آن‌ها از سیزده خوشه در بندر بوشهر به‌طور تصادفی انتخاب شدند.همه این شرکت کنندگان افراد سالم و فعال جامعه بودند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل:

۱. وجود بیماری استخوانی ژنرالیزه شناخته شده مثل هیپوپارا تیروئید، هیپرپارا تیروئید، اختلالات تیروئید، آرتریت روماتوئید، بیماری کوشینگ، استئوپورز ناشی از استروئید، استئودیستروفی کلیوی یا سایر بیماری‌های متابولیک.

۲. سابقه بیماری‌های بدخیم یا بیماری‌های کلیوی

۳. اعتیاد دارویی

۴. در بستر بودن در دو هفته اخیر بعد از یک ماه یا در کل در بستر بودن به مدت سه ماه.

ب/ معاینه فیزیکی

تمام زنان یک پرسشنامه مفصل مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک و رفتاری و نیز تاریخچه طبی وضعیت‌هایی که می‌توانستند بر متابولیسم و توده استخوانی اثرگذار باشد تکمیل کردند. قد و وزن افراد با استفاده از استادیومتر اندازه‌گیری شد. لباس‌ها و کفش‌های سنگین اضافی قبل از اندازه‌گیری قد و وزن، از بدن خارج شدند. شاخص توده‌ی بدنی (BMI) این افراد محاسبه شد. برای اندازه‌گیری فشار خون از اسفیگمومانومتر مرکوری استفاده شد. فشارخون دست راست دو بار بعد از پانزده دقیقه استراحت و در حالت نشسته اندازه‌گیری شد.

ج/ اندازه‌گیری آزمایشگاهی

نمونه خون صبحگاهی گرفته شد. همه نمونه‌ها پس از سانتریفیوژ و جداسازی در همان روز جمع‌آوری نمونه‌ها به مرکز تحقیقات سلامت خلیج‌فارس منتقل شد و توسط خود آنالیز کننده‌ی سلکترا ۲ ساخت هلند آنالیز شد. اسید اوریک سرم با کیت تشخیصی کمّی (TOOS) به وسیله دستگاه اتوآنالیزور اندازه‌گیری شد. سطح استئوکلسین و سطح سرمی Crosslaps نیز با روش الیزا با کیت‌های بیوساینس ساخت دانمارک اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری CRP فوق حساس (hs CRP) با روش الیزا انجام شد. میزان آلکالین فسفاتاز سرم با روش اسپکتروفتومتری با استفاده از p- نیتروفنیل فسفات با کیت تجاری پارس آزمون ساخت ایران اندازه‌گیری شد. سطح استئوپروتگرین سرم و سطح سرمی RANKL با روش الیزا با کیت‌های بیومدیا گروپ ساخت اتریش اندازه‌گیری شدند. سطح تراکم معدنی استخوان (BMD) برای نواحی ستون فقرات کمری (L2-L4) و پروگزیمال فمور (گردن فمور) با روش dual energy X-ray absorptiometry توسط دستگاه سنجش تراکم استخوان استئو کور ۲ مدیلینگ ساخت فرانسه اندازه‌گیری شد.

د/ روش‌های آماری

توزیع متغیرها با استفاده از تست Shapiro– wilk مورد بررسی قرار گرفت. چون توزیع و پراکنش Crosslaps، OPG، RANKL، hsCRP و استئوکلسین از توزیع طبیعی پیروی نمی‌کردند از تبدیل لگاریتمی آن‌ها برای محاسبات استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی از تست استیودنت تی تست استفاده شد. از رگرسیون خطی برای بررسی همبستگی مارکرهای ساخت وساز استخوانی و اسید اوریک استفاده شد. در مدل‌های مختلف آنالیز

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

رگرسیون خطی معادلات برای سن، BMI و hs CRP تعدیل شدند.

ارزش (P<۰/۰۵) به عنوان ارزش تشخیصی مورد موافقت بود. همه آنالیز آماری توسط نرم‌افزار SPSS (شیکاگو، آمریکا) انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۸۲ زن بالای ۵۰ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. جدول ۱ خصوصیات دموگرافیک، بیوشیمیایی، فشارخون، CRP و مارکرهای ساخت وساز استخوان افراد شرکت کننده در پروژه را به تفکیک میانه اسید اوریک نشان می‌دهد.

جدول ۱) مقایسه خصوصیات دموگرافیک، بیوشیمیایی، فشارخون، hsCRP و مارکرهای ساخت وساز استخوان در زنان یائسه بندر بوشهر به تفکیک سطح سرمی اسید اوریک

متغیرها	میانه پایین اسید اوریک	میانه بالای اسیداوریک	سطح معنی‌داری
سن(سال)	۵۸/۰۴±۷/۳۳	۵۹/۵۹±۸/۵۸	۰/۰۸۱
وزن(کیلوگرم)	۶۶/۳۶±۱۲/۵۷	۷۰/۱۸±۱۲/۷۶	۰/۰۰۷
شاخص توده بدنی(کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۴۹±۴/۶۷	۲۹/۳۴±۴/۷۴	<۰/۰۰۰۱
فشارخون سیستولیک(میلی‌متر جیوه)	۱۲۵/۲۶±۱۹/۶۱	۱۲۷/۲۷±۱۹/۹۷	۰/۳۶۱
فشارخون دیاستولیک(میلی‌متر جیوه)	۷۸/۵۱±۱۰/۷۱	۸۱/۱۵±۲۵/۹۱	۰/۲۳۲
کلسیم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۹/۸۴±۰/۵۶	۹/۸۳±۰/۵۵	۰/۸۷۰
فسفر(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۳/۹۵±۰/۴۷	۳/۹۰±۰/۵۰	۰/۳۷۵
آلکالین فسفاتاز(یونیت در لیتر)	۲۲۹/۸۷±۵۹/۸۱	۲۴۹/۱۶±۹۹/۹۲	۰/۰۳۵
(Log) استئوپروتگرین(پیکوگرم بر میلی لیتر)	۰/۵۵۰±۰/۲۰۱	۰/۵۶۲±۰/۱۸۹	۰/۵۷۸
(Log) RANKL (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۰/۲۲۶±۰/۴۳۲	۰/۱۴۸±۰/۵۰۶	۰/۱۳۹
(Log) hs CRP (میلی گرم بر لیتر)	۰/۱۳۴±۰/۴۳۹	۰/۴۱۵±۰/۴۱۵	<۰/۰۰۰۱
BMD در ناحیه لومبار(گرم بر سانتی‌متر)	۰/۹۳۷±۰/۱۷۴	۰/۹۷۰±۰/۲۰۰	۰/۱۱۵
BMD در ناحیه گردن فمور (گرم بر سانتی‌مترمربع)	۰/۸۴۶±۰/۱۹۳	۰/۸۶۲±۰/۱۹۸	۰/۴۷۸
(Log) CrossLaps (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	-۰/۲۴۵±۰/۲۱۸	-۰/۲۰۵±۰/۲۴۹	۰/۱۲۲
(Log) استئوکلسین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۱/۰۳±۰/۱۵	۱/۰۹±۰/۳۵	۰/۰۴۸

همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود افرادی که دارای اسید اوریک بالاتر از میانه هستند، به صورت معناداری دارای BMI، hsCRP، آلکالین فسفاتاز و استئوکلسین بالاتر در مقایسه با زنانی هستند که اسید اوریک پایین‌تر از سطح میانه دارند.

سطح سرمی اسید اوریک با سطح سرمی استئوکلسین (r=۰/۱۹ و P<۰/۰۰۰۱) و آلکالین فسفاتاز (r=۰/۱۵ و P= ۰/۰۰۶) ارتباط معناداری را در جمعیت مطالعه در خود نشان داد. این ارتباط با تعدیل سن برای استئوکلسین (r=۰/۱۵ و P=۰/۰۰۵) و آلکالین فسفاتاز (r=۰/۱۲ و P=۰/۰۲۰) هم چنان پابرجا باقی ماند. به زبان دیگر ارتباط بین اسید اوریک سرمی با سطح سرمی مارکرهای استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز مستقل از اثر سن در جمعیت مورد مطالعه، خود را نشان داد. این ارتباطات مستقیم برای استئوکلسین و

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

آلکالین فسفاتاز با تعدیل شاخص توده‌ی بدنی (BMI) نیز به صورت معنادار پابرجا ماند.

جدول ۲) آنالیز رگرسیونی چند متغیره همبستگی میان اسید اوریک با مارکرهای ساخت و ساز استخوانی در زنان یائسه بندر بوشهر

	استئوکلسین		CrossLaps		آلکالین فسفاتاز	
	β	سطح معنی‌داری	β	سطح معنی‌داری	β	سطح معنی‌داری
غیر تعدیل شده	۰/۱۹	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۶	۰/۲۷۲	۰/۱۵	۰/۰۰۶
تعدیل شده برای سن	۰/۱۵	۰/۰۰۵	۰/۰۱	۰/۷۶۷	۰/۱۲	۰/۰۲۰
تعدیل شده برای سن و BMI	۰/۲۲	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۷۷	۰/۱۶۸	۰/۱۴	۰/۰۰۷
تعدیل شده برای سن و BMI و hsCRP	۰/۲۵	< ۰/۰۰۰۱	۱/۳۰	۰/۰۲۱	۰/۱۲	۰/۰۱۹

در صورتی که هیچ رابطه معناداری میان اسیداوریک سرمی با Crosslaps پس از تعدیل سن و BMI یافت نشد (جدول ۲). در آنالیز رگرسیون خطی چند متغیره، همبستگی میان سطح سرمی اسیداوریک با استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز با کنترل سن، BMI و hsCRP به‌صورت معنادار پابرجا ماند (مدل چهارم، جدول ۲).

بحث

ما در این مطالعه پی بردیم که در زنان یائسه بندر بوشهر سطح سرمی اسیداوریک با مارکرهای ساخت استخوان مانند استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز رابطه مستقیم و چشمگیری به صورت خطی از خود نشان می‌دهد.

همان‌گونه که اشاره شد نخستین بار در مردان سالمند شهر استرالیا در یک مطالعه جمعیتی به نقش اسید اوریک سرمی بالا در تراکم معدنی استخوان پی برده شد. در همین مطالعه نیز پژوهشگران یافتند که سطح سرمی بالای اسید اوریک با شیوع پایین‌تر شکستگی‌های استئوپروتیک در نواحی ستون فقرات و غیر ستون فقرات در مردان استرالیایی توأم است (۱۳).

مطالعات بعدی از کشور استرالیا در میان زنان پیش یائسه و یائسه نشانگر نقش حفاظتی اسیداوریک بالا در جلوگیری از دست دادن استخوان بود (۸). سپس در یک مطالعه مقطعی با حضور بیش از ۷۰۰۰ زن سالم یائسه نشان داده شد که سطوح سرمی اسید اوریک به‌صورت مستقیم با تراکم معدنی استخوان در تمام نقاط اسکلتی همبستگی دارد. از این رو پژوهشگران این مطالعه چنین نتیجه گرفتند که اسیداوریک اثرات مفیدی بر متابولیسم استخوان دارد (۱۱).

مطالعه بعدی که بر روی افراد جوان‌تر شامل ۱۳۲۰ مرد و ۴۸۵ زن ۵۴-۲۵ ساله انجام شد نشان داد که رابطه مثبتی میان اسید اوریک، تراکم معدنی استخوان و شاخص سفتی (stifness index) در سونوگرافی کمی (QUS) در میان مردان وجود دارد که نشانگر آن بود که اسیداوریک بر کمیت و کیفیت استخوان در این گروه اثر دارد (۹).

مطالعه‌ی اخیر در میان زنان ژاپنی پیش یائسه و یائسه نشان داد که سطوح بالای اسید اوریک به صورت خطی با تراکم معدنی بالای استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری همبستگی دارد (۱۰).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

در مطالعه پژوهشگران معروف پروژه تحقیقاتی MrOS آمریکا که بر روی مردان در دست جریان است نشان داده شد که سطوح بالای اسید اوریک با کاهش خطر شکستگی‌های غیر ستون فقراتی منهای شکستگی‌های هیپ ونیز با بالا بودن تراکم معدنی استخوان در ناحیه هیپ همبستگی دارد (۱۲).

اما شاید جالب‌ترین مطالعه، مطالعه‌ای است که در سال ۲۰۱۴ در میان مردان کره‌ای وجمعیت بیش از ۱۶۰۰۰ نفر که سن بالاتر از ۵۰ سال داشتند انجام گردید. پژوهشگران این مطالعه پی بردند که سطوح بالای اسیداوریک به صورت چشمگیری با خطر رخداد شکستگی‌های استئوپروتیک در فاصله زمانی پیگیری ۳ ساله توأم است (۱۴).

مجموع یافته‌های این مطالعات همگی شواهد اپیدمیولوژیکی را ارائه می‌دهند که دلالت بر آن دارد که اسیداوریک سرمی به عنوان عامل محافظت کننده در ایجاد و گسترش شکستگی‌های استئوپروتیک و پیشگیری در از دست دادن تراکم معدنی استخوان مؤثر است.

هنگامی که برای نخستین بار به نقش محافظتی اسیداوریک در تراکم معدنی استخوان در شهر سیدنی استرالیا پی برده شد، پژوهشگران این مطالعه این تئوری را عرضه داشتند که اسیداوریک سرمی ممکن است از طریق تضاد با استرس اکسیداتیو که موجب از دست دادن استخوان می‌شود، نقش حفاظتی خود را ایفا نماید (۷).

هرچند که هنوز مطالعاتی پیرامون مکانیسم اثر محافظتی اسیداوریک سرمی بر تراکم معدنی استخوان به صورت کافی انجام نشده اما در مطالعه گروه کره‌ای که در شرایط آزمایشگاهی انجام شد استئوکلاستوژنز و گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) مورد بررسی قرار گرفتند و پژوهشگران گزارش کردند که اسیداوریک موجب کاهش استئوکلاستوژنز به صورت وابسته به دوزاژ شده و تولید ROS در پیش ساخت‌های استئوکلاستی را نیز کاهش می‌دهد. این یافته تجربی در شرایط آزمایشگاهی نشانگراثر آنتی اکسیدانتی اسید اوریک درجلوگیری از پوکی استخوان می‌باشد (۱۱).

ما در پژوهش کنونی سطوح سرمی اسیداوریک و مارکرهای ساخت و ساز استخوان (Bone turn over markers) را مورد پژوهش قرار می‌دهیم.

CrossLaps که از فرآوردهای تخریبی تلوپپتید انتهایی تیپ ۱ کلاژن است و از نشانگرهای خوردگی استخوان محسوب می‌شود یک مارکر بیوشیمیایی جدید برای بررسی ساخت و ساز استخوان محسوب می شود. استئوکلسین نیز یک مارکر ساخت استخوان به شمار می‌رود که در کنار اندازه‌گیری آلکالین فسفاتاز در زنان یائسه در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفتند. پیش از این ما سطوح طبیعی و مرجع این مارکرهای استخوانی را در زنان سالم ایرانی ارائه کرده بودیم (۱۵). هر چند اندازه‌گیری این مارکرها برای تشخیص پوکی استخوان به دلیل همپوشانی مقادیر آن‌ها با افراد سالم مفید نمی‌باشد (۱۶) ولی بررسی این مارکرهای ساخت و ساز استخوان می‌تواند اینکه یک فرد چه مقدار استخوان از دست خواهد داد و چقدر وی در معرض خطرشکستگی‌های استئوپروتیک هست را پیشگویی کند (۱۷ و ۱۸).

ما در مطالعه کنونی پی بردیم که هر چند پس از تعدیل سن و شاخص توده بدنی، اسید اوریک با سطح Crosslaps رابطه‌ای ندارد ولی به‌صورت چشمگیر با سطح سرمی مارکرهای ساخت و تولید استخوان مانند استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز پس از کنترل سن و شاخص توده‌ی بدن رابطه مستقیم و معنادار از خود نشان

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

می‌دهد. به زبان دیگر بالا بودن اسیداوریک با بالا بودن این مارکرها توام است.

در مطالعه استرالیا از دو مارکر NTX1 ادراری به عنوان شاخص خوردگی استخوان (فعالیت استئوکلاستی) و از مارکر P1NP به عنوان فعالیت استئوبلاستیک و ساخت و تولید استخوان استفاده شد. در آن مطالعه رابطه‌ای میان P1NP و اسید اوریک به‌دست نیامد ولی رابطه‌ای معکوس میان NTX1 ادراری و سطح اسید اوریک بدست آمد و پژوهشگران چنین نتیجه گرفتند که بر خلاف نتیجه مطالعه کنونی، اسید اوریک با فعالیت استئوکلاستی نه فعالیت استئوبلاستی رابطه دارد (۷).

در مطالعه‌ای که بر روی زنان یائسه کره‌ای انجام گردید سطح سرمی اسید اوریک به شکل معکوس با تلو پپتید بخش انتهای C تیپ ۱ کلاژن (فعالیت استئوکلاستی) و سطح استئوکلسین (فعالیت استئوبلاستی) ارتباط از خود نشان داد (۱۱).

همان‌گونه که مشاهده می‌شود در مطالعه ما اسید اوریک با فعالیت استئوبلاستی و در مطالعه استرالیا با فعالیت استئوکلاستیک رابطه مستقیم دارد و در مطالعه‌ی کره نیز با فعالیت استئوکلاستی و استئوبلاستی رابطه معکوس مشاهده می‌شود. متأسفانه در دیگر مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده به نقش مارکرهای ساخت وساز استخوان اشاره‌ای نشده است. با وجود اطلاعات و یافته‌های ضد و نقیض در این مطالعات ذکر شده، تا زمانی که مطالعات بیشتر در سطح جمعیت‌های بزرگ‌تر و نیز در شرایط آزمایشگاهی انجام گیرد نمی‌توان به نقش استئوبلاستیک یا استئوکلاستیک اسیداوریک بالا به صورت یقین پی برد. امّا به هر ترتیب، نتایج مطالعه‌ی ما و دو مطالعه‌ی دیگر از استرالیا و کره همگی بر این نکته اتفاق نظر دارند که اسید اوریک بر دینامیک و ساخت و ساز استخوان اثر دارد. نکته قابل تعمق آن است که اثر استئوبلاستیک مشاهده شده در مطالعه‌ی ما شاید در محدوده تغییر سطوح طبیعی اسیداوریک سرمی وجود داشته باشد ودر محدوده تغییرات پاتوفیزیولوژیک که به‌طور مثال در بیماری نقرس مشاهده می‌کنیم غیر از این باشد. در حقیقت مطالعات کنونی نیز شواهد بالینی و آزمایشگاهی فراهم آورده‌اند که اسید اوریک بالا در حد فراتر از محدوده تغییرات فیزیولوژیک مانند آنچه که در نقرس می‌بینیم عمدتاً با فعالیت استئوکلاستیک توأم می‌باشد (۱۹).

در یک مطالعه نشان داده شد که کریستال‌های مونو سدیم اورات مونوهیدرات میتواند قابلیت زنده ماندن و عملکرد استئوبلاست‌ها را منع نماید (۲۰).

مجموعه‌ی مطالعاتی که پیرامون بازسازی (Remodeling) استخوان در محل تماس توفوس نقرسی و استخوان روی می‌دهد حاکی از آن است که ساخت فراوان استئوکلاست‌ها و کاهش تمایز استئوبلاست‌ها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در این بیماری روی می‌دهد (۲۳-۲۱). به بیان دیگر، هرچند در محدوده پاتولوژیک اسید اوریک در نقرس، برتری با فعالیت استئوکلاستیک و منع فعالیت استئوبلاستیک است امّا بر اساس نتایج مطالعه کنونی، در محدوده تغییرات فیزیولوژیک، برتری با فعالیت استئوبلاستیک است. یکی دیگر از شواهدی که این نظریه را قدرت می‌بخشد رابطه‌ی مستقیم اسیداوریک بالا و آلکالین فسفاتاز بالا در مطالعه ما است. هرچند یکی از محدودیت‌های عمده مطالعه ما عدم اندازه‌گیری آلکالین فسفاتاز ویژه استخوان است ولی وجود همبستگی میان اسید اوریک و آلکالین فسفاتاز کلی می‌تواند خود نشانگر هم‌راستایی اسیداوریک بالا با فعالیت استئوبلاستیک باشد زیرا در مطالعات

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

اپیدمیولوژیک، آلکالین فسفاتاز کلی با آلکالین فسفاتاز ویژه استخوانی همبستگی از خود نشان داده است.

پیش از این در سطح جمعیت‌های انسانی به همبستگی میان اسیداوریک و سطح CRP و با سطوح در گردش اینترلوکین ۶ و TNF آلفا اشاره شده بود (۱۳). ما نیز به همبستگی میان سطح سرمی اسیداوریک با CRP در میان جمعیت زنان یائسه بندر بوشهر پی برده بودیم (۲۴). از این رو، در مطالعه‌ی کنونی میزان کمّی hsCRP را در مدل‌های رگرسیونی خود برای پیدا کردن روابط خطی اسید اوریک با مارکرهای ساخت وساز استخوان لحاظ نمودیم که نتایج نشان داد استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز به عنوان مارکرهای ساخت استخوان مستقل از اثر سن، BMI و hsCRP، ارتباط مستقیم با اسیداوریک در زنان یائسه دارد.

هر چند که Crosslaps با اسید اوریک بعد از کنترل سن و BMI رابطه معناداری از خود نشان نداد ولی پس از کنترل سطح hsCRP، رابطه معناداری با اسید اوریک به‌صورت مستقیم از خود هویدا نمود. این پدیده می‌تواند حاکی از آن باشد که روابط بسیار پیچیده میان اسیداوریک و مارکرهای استئوبلاستیک و استئوکلاستیک با دخالت دادن نقش التهاب مزمن (hsCRP) حاکم است. از این رو، هدف مطالعات آینده لحاظ کردن مارکرهای التهابی دیگر در بررسی نقش اسید اوریک در فعالیت استئوبلاستیک و استئوکلاستیک می‌باشد.

سپاس و قدردانی

این پروژه با حمایت کارگروه پژوهش و فناوری استانداری بوشهر و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر در قالب پایان‌نامه مقطع دکتری حرفه‌ای به شماره ۲۰/۱۸/۷/۱۵۹۴۴ دپ انجام گردیده است. از تمام دست اندرکاران مرکز تحقیقات سلامت خلیج‌فارس به ویژه سرکار خانم‌ها شیوا مصدق‌زاده، زهرا امیری، زهرا سنجیده و بهنوش بنه‌گزی قدردانی به عمل می‌آید.

References:

1.Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. J Pharmacol Exp Ther 2008; 324:1-7.

2.Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. Curr Rheumatol Rep 2011; 13:160-6.

3.Zoppini G, Targher G, Bonora E. The role of serum uric acid in cardiovascular disease in type 2 diabetic and non-diabetic subjects: a narrative review. J Endocrinol Invest 2011; 34:881-6.

4. Kanbay M, Afsar B, Covic A. Uric acid as a cardiometabolic risk factor: to be or not to be. Contrib Nephrol 2011; 171:62-7.

5.Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. Brain 2009; 132:377-82.

6.Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:1523-7.

7.Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study. **J** Bone Miner Res 2011; 26:955-64.

8.Makovey J, Macara M, Chen JS, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study. Bone 2013; 52:400-6.

9.Sritara C, Ongphiphadhanakul B, Chailurkit L, Yamwong S, Ratanachaiwong W, Sritara P. Serum uric acid levels in relation to bone-related phenotypes in men and women**. J** Clin Densitom 2013; 16:336-40.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

10.Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. Osteoporis Int 2014; 25:1099-105.
11.Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women. Osteoporis Int 2013; 24:2961-70.
12.Lane NE, Parimi N, Lui LY, et al. Association of serum uric acid and incident nonspine fractures in elderly men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. J Bone Miner Res 2014; 29:1701-7.
13.Lyngdoh T, Marques-vidal P, Paccaud F, et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population – based colaus study. Plos One 2011; 6:e19901.
14.Kim BJ, Baek S, Ahn SH, et al. Higher serum uric acid as a protective factor against incident osteoporotic fractures in Korean men: a longitudinal study using the National Claim Registry. Osteoporis Int 2014; 25:1837-44.
15.Roddy E, Zhang W, Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? Ann Rheum Dis 2007; 66:1374-7.
16.Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108:2088-93.
17.Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Screening procedure for women at risk of developing postmenopausal osteoporosis. Osteoporis Int 1990; 1:35-40.
18.Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. **J** Bone Miner Res 2000; 15:1537-44.
19.Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. Arthritis Rheum 2008; 58:1854-65.
20.Chhana A, Callon KE, Pool B, et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout. Ann Rheum Dis 2011; 70:1684-91.
21.Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. Curr Pharm Des.2005; 11:4145-51.
22.Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. Biochem J 1999; 340 :143-52.
23.Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. Kidney Int 2005; 67:1739-42.
24.Nabipour I, Rezaei P. The association of serum uric acid with high-sensitivity C-reactive protein in postmenopausal women: a population-based study. Thesis of Medical Degree. Bushehr Univ Med Sci:142 pages.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

ISMJ 2015; 17(6): 1090-1099

Orginal Article

Correlation between serum levels of uric acid with bone turnover markers in postmenopausal women

F. Karimi [1], F. Mozhdeh [2], H. Darabi [2], MR. Kalantar hormozi [2], S. Akbarzadeh [2], A. Ostovar [2], M.Assadi [3], K.Vahdat [2], I. Nabipour [4*]

[1] The Endocrinology and Metabolism Research Center, Shiraz University of Medical Sciences
[2] The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, Bushehr university of Medical Sciences, Bushehr, IRAN
[3] The Persian Gulf Nuclear Medicine Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr , IRAN
[4] The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, Bushehr university of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

(Received 2 Oct, 2014 Accepted 27 Oct, 2014)

Abstract

Background: There is accumulation evidence regarding the protective role of higher serum uric acid in bone loss and osteoprotic fractures. This effect may arise from its antioxidant properties. The main aim of this study was to investigate serum uric acid in relation to bone turnover markers in postmenopausal women.

Material and methods: A total of 382 postmenopausal women who participated in a prospective study were selected randomly from Bushehr port. Serum uric acid levels and biochemical markers including serum alkaline phosphatase were measured. Circulating levels of CrossLaps, osteocalcin and hsCRP were also measured by ELISA.

Results: Uric acid levels had significant correlation with osteocalcin & alkaline phosphatase. However, no correlation could be found between uric acid and CrossLaps. The correlation between uric acid & osteocalcin (r= 0.25, P=0.0001) & alkaline phosphatase(r=0.12, P=0.019) remained after adjustment with age, BMI & hsCRP.

Conclusion: Serum uric acid had a positive and significant correlation with osteoblastic born turnover markers. Hence, the role of uric acid in osteoblastic function should be investigated.

Key words: uric acid, osteocalcin, CrossLaps, alkaline phosphatase, menopause

**Address for correspondence*: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, Bushehr University of Medical Sceince, Bushehr, IRAN. Email: inabipour@gmail.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]