



بررسی همبستگی سطح سرمی اسید اوریک با مارک‌های بیوشیمیایی ساخت و ساز 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 آنتی‌اکسیدانتی اسید اوریک باشد. هدف این مطالعه، بررسی همبستگی میان اسید اوریک با مارک‌های 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 مارک‌های 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 ($r=0/25$ و $P=0/0001$) و آلکالین فسفاتاز ($r=0/12$ و $P=0/019$) پس از تعدیل سن، BMI و hsCRP همچنان پابرجا ماند.

نتیجه‌گیری: اسید اوریک سرمی با مارک‌های 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 خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

مقدمه

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 (۸-۱۲). 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 روش کار**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

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 اسکروز، 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 ایتر 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 خطر ساز 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 خطر ساز کاردیو متابولیک داده شده است (۴).

برخلاف نقش پاتوژنیک اسید اوریک در این بیماری‌ها، امروزه عملکرد اسید اوریک به عنوان یک ضد

نمونه‌ها به مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس منتقل شد و توسط خود آنالیز کننده‌ی سلکترا ۲ ساخت هلند آنالیز شد. اسید اوریک سرم با کیت تشخیصی کمی (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 و ساز استخوانی و اسید اوریک استفاده شد. در مدل‌های مختلف آنالیز

زنان شرکت کننده ۵۷/۸۷±۷/۸ سال (در محدوده سنی ۵۰-۸۳) بود. آن‌ها از سیزده خوشه در بندر بوشهر به طور 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، استئودیسستروفی 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 سانتیفریوژ و جداسازی در همان روز جمع‌آوری

رگرسیون خطی معادلات برای سن، BMI و

hs CRP تعدیل شدند.

ارزش ($P < 0.05$) به عنوان ارزش تشخیصی مورد موافقت بود. همه آنالیز آماری توسط نرم افزار 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(میلی متر جیوه)	۱۲۵/۲۶±۱۹/۶۱	۱۲۷/۲۷±۱۹/۹۷	۰/۳۶۱
فشارخون دیاستولیک(میلی متر 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) استنوپروتگرین(پیکوگرم بر میلی لیتر)	۰/۵۵۰±۰/۲۰۱	۰/۵۶۲±۰/۱۸۹	۰/۵۷۸
(Log) RANKL (پیکوگرم بر میلی لیتر)	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 سانتی متر)	۰/۹۳۷±۰/۱۷۴	۰/۹۷۰±۰/۲۰۰	۰/۱۱۵
BMD در ناحیه گردن فمور (گرم بر سانتی مترمربع)	۰/۸۴۶±۰/۱۹۳	۰/۸۶۲±۰/۱۹۸	۰/۴۷۸
(Log) CrossLaps (نانوگرم بر میلی لیتر)	-۰/۲۴۵±۰/۲۱۸	-۰/۲۰۵±۰/۲۴۹	۰/۱۲۲
(Log) استنوکلسین (نانوگرم بر میلی لیتر)	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 استنوکلسین بالاتر در مقایسه با زنانی هستند که اسید اوریک پایین‌تر از سطح میانه دارند.

سطح سرمی اسید اوریک با سطح سرمی استنوکلسین ($r=0.19$ و $P<0.0001$) و آلکالین فسفاتاز ($r=0.15$ و $P=0.006$) ارتباط معناداری را در جمعیت

مطالعه در خود نشان داد. این ارتباط با تعدیل سن برای استنوکلسین ($r=0.15$ و $P=0.005$) و آلکالین فسفاتاز ($r=0.12$ و $P=0.020$) هم چنان پابرجا باقی ماند. به زبان دیگر ارتباط بین اسید اوریک سرمی با سطح سرمی مارکرهای استنوکلسین و آلکالین فسفاتاز مستقل از اثر سن در جمعیت مورد مطالعه، خود را نشان داد. این ارتباطات مستقیم برای استنوکلسین و

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

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

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 به صورت 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 ۲۵-۵۴ ساله انجام شد نشان داد که رابطه مثبتی میان اسید اوریک، تراکم معدنی استخوان و شاخص سفتی (stiffness 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).

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 به صورت 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).

گرفتند و پژوهشگران گزارش کردند که اسیداوریک موجب کاهش استئوکلاستوزن به صورت وابسته به دوزاژ شده و تولید ROS در پیش ساخت‌های استئوکلاستی را نیز کاهش می‌دهد. این یافته تجربی در شرایط آزمایشگاهی نشانگر اثر آنتی‌اکسیدانتی اسید اوریک در جلوگیری از پوکی استخوان می‌باشد (۱۱).

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

CrossLaps که از فرآورده‌های تخریبی تلوپتید انتهایی تیپ ۱ کلاژن است و از نشانگرهای خوردگی استخوان محسوب می‌شود یک مارکر بیوشیمیایی جدید برای بررسی ساخت و ساز استخوان محسوب می‌شود. 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 مارک‌های استخوانی را در زنان سالم ایرانی ارائه کرده بودیم (۱۵). هر چند اندازه‌گیری این مارک‌ها برای تشخیص پوکی استخوان به دلیل همپوشانی مقادیر آن‌ها با افراد سالم مفید نمی‌باشد (۱۶) ولی بررسی این مارک‌های ساخت و ساز استخوان می‌تواند اینکه یک فرد چه مقدار استخوان از دست خواهد داد و چقدر وی در معرض خطر شکستگی‌های 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 به صورت چشمگیر با سطح سرمی مارک‌های ساخت و تولید استخوان مانند استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز پس از کنترل سن و شاخص توده‌ی بدن رابطه مستقیم و معنادار از خود نشان

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 و نیز 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 و جمعیت 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 استئوکلاستوزن و گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) مورد بررسی قرار

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

در مطالعه استرالیا از دو مارکر NTX1 ادراری به عنوان شاخص خوردگی استخوان (فعالیت استئوکلاستی) و از مارکر PINP به عنوان فعالیت استئوبلاستیک و ساخت و تولید استخوان استفاده شد. در آن مطالعه رابطه‌ای میان PINP و اسید اوریک به دست 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 انتهایی C تپ 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 و ساز 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. اما 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 و در 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 اما 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

پدیده می‌تواند حاکی از آن باشد که روابط بسیار پیچیده میان اسیداوریک و مارکهای استئوبلاستیک و استئوکلاستیک با دخالت دادن نقش التهاب مزمن (hsCRP) حاکم است. از این رو، هدف مطالعات آینده لحاظ کردن مارکهای 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 خلیج فارس به ویژه سرکار خانم‌ها شیوا مصدق‌زاده، زهرا امیری، زهرا سنجیده و بهنوش بنه‌گری قدردانی به عمل می‌آید.

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 α 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 کمی hsCRP را در مدل‌های رگرسیونی خود برای پیدا کردن روابط خطی اسید اوریک با مارکهای ساخت و ساز استخوان لحاظ نمودیم که نتایج نشان داد استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز به عنوان مارکهای 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 به صورت مستقیم از خود هویدا نمود. این

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.

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.

Original Article

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

F. Karimi¹, F. Mozhdah², H. Darabi², MR. Kalantar hormozi², S. Akbarzadeh², A. Ostovar², M.Assadi³, K.Vahdat², 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 Science, Bushehr, IRAN. Email: inabipour@gmail.com