

# تأثیر دریافت ویتامین D و کلسیم بر سطح سرمی شاخص‌های واگردش استخوانی در زمان زایمان

حدیث صبور (M.D.)<sup>۱</sup>، آرش حسین نژاد (M.D.)<sup>۱</sup>، ژیلا مقبولی (M.Sc.)<sup>۱</sup>، باقر لاریجانی (M.D.)<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** متابولیسم ویتامین D، کلسیم و پاراتورمون طی بارداری تغییر می‌یابد. بررسی این تغییرات و عوامل مؤثر بر آن به‌ویژه دریافت مواد غذایی حاوی ویتامین D و کلسیم توسط مادر و جنین ضروری است. با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و کلسیم در کشور، هدف از این مطالعه ارزیابی ارتباط واگردش استخوانی و وضعیت تغذیه‌ای ویتامین D و کلسیم در مادران باردار به منظور ارزیابی دقیق‌تر میزان نیاز به این مواد در یک سیکل فیزیولوژیک واقعی می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی ۴۴۹ زن باردار سالم که در زمستان ۱۳۸۲ به بیمارستان‌های آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه کرده‌بودند، در زمان زایمان به همراه نوزادان تازه متولد شده انتخاب شدند. متوسط دریافت ویتامین D و کلسیم مادران از طریق پرسشنامه بسامد خوراکی و مقادیر سرمی کلسیم، ویتامین D، استئوکلسین، کراس‌لپس و پاراتورمون در مادران و بند ناف جنین اندازه‌گیری شد. برای آنالیز اطلاعات از نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ استفاده شد و  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**نتایج:** غلظت‌های سرمی ویتامین D در خون بند ناف نوزادانی که مادران آنها دریافت کافی ویتامین D (۲۰۰ واحد ویتامین D روزانه برای زن باردار) داشتند بالاتر بود. همبستگی مثبتی بین غلظت‌های سرمی کلسیم مادر و خون بند ناف مشاهده گردید ( $r=0/35$ ). تفاوت معنی‌داری بین غلظت‌های سرمی پاراتورمون، استئوکلسین و کراس‌لپس در مادر و جنین دیده شد ( $p < 0/001$ ). مقادیر سرمی ویتامین D و کلسیم در مادران و نوزادان با دریافت مقادیر کافی این مواد ارتباط داشت ( $p < 0/05$ ). ارتباط معکوس بین واگردش استخوانی و دریافت کلسیم و ویتامین D مادر یافت شد.

**نتیجه‌گیری:** وضعیت تغذیه‌ای ویتامین D جنین و نوزاد کاملاً به نخایر ویتامین D مادر وابسته است و دریافت کافی این مواد می‌تواند بر متابولیسم استخوانی مادر و جنین مؤثر باشد؛ لذا برنامه‌های اصلاح تغذیه‌ای کلسیم و ویتامین D توسط آموزش مصرف منابع غنی از کلسیم و ویتامین D و نیز غنی‌سازی و مکمل‌یاری افراد در معرض خطر باید مورد توجه قرار گیرد.

**کلید واژگان:** ویتامین D، واگردش استخوانی، بارداری، تغذیه، کلسیم، نوزاد، استئوکلسین، کراس‌لپس، پاراتورمون.

**مسئول مکاتبه:** دکتر باقر لاریجانی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، طبقه پنجم، بیمارستان دکتر شریعتی، خیابان کارگر

شمالی، تهران، ایران، کدپستی ۱۴۱۱۴.

پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

## زمینه و هدف

ویتامین D با افزایش جذب کلسیم از روده‌ها، نقش کلیدی در رشد استخوان دارد. از طرفی مطالعات نشان می‌دهند که دریافت کم کلسیم باعث تسریع کمبود ویتامین D می‌شود (۱). منبع اساسی برای تامین ویتامین D سنتز پوستی می‌باشد. در جوامعی که مواجهه پوستی با نور آفتاب محدود می‌باشد، تامین این ویتامین از طریق دریافت غذایی و مکملها بسیار حیاتی است (۲).

متابولیسم ویتامین D، کلسیم و پاراتورمون طی بارداری تغییر می‌یابد. بررسی این تغییرات و عوامل مؤثر بر آن به‌ویژه دریافت مواد غذایی حاوی ویتامین D و کلسیم برای تامین سلامت مادر و جنین ضروری است. بارداری با تغییرات مشخص در متابولیسم کلسیم همراه است که هدف اساسی این تغییر تامین کلسیم کافی برای معدنی‌سازی اسکلت جنین می‌باشد (۳). در طی بارداری جذب کلسیم از لوله گوارش با غلظت‌های بالای ویتامین D افزایش می‌یابد. حلقه باز جذب استخوانی نیز افزایش می‌یابد (۶-۴).

کمبود ویتامین D و کلسیم عواقب جبران ناپذیری در رشد و توسعه استخوان‌های جنین خواهد داشت (۲). مطالعات نشان می‌دهند که مادران با کمبود ویتامین D، جنین دارای سطوح سرمی پایین کلسیم و سطوح بالاتر پاراتورمون خواهد داشت (۲). در سال‌های اخیر با استفاده از شاخص‌های استخوانی می‌توان به کفایت ویتامین D سرمی پی برد. امروزه پارامترهای واگردش استخوان و سنجش تراکم استخوان برای ارزیابی تشکیل و جذب استخوان به صورت گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۷). به علت محدودیت استفاده از سنجش تراکم استخوان طی بارداری این شاخصها جایگزین‌های خوبی برای ارزیابی وضعیت اسکلتی مادر طی این دوران می‌باشند. (۸،۹). مطالعات مختلف نشان دهنده اهمیت بیولوژیک پروتئین مرتبط با PTH

(PTH-rp)<sup>۱</sup>، در انتقال کلسیم از جفت به جنین است. همچنین این پروتئین به عنوان یکی از شاخص‌های واگردش استخوانی مطرح می‌باشد (۱۰). همچنین استئوکلسین پروتئین غیرکلاژنی و اختصاصی استخوان توسط استئوبلاستها بوسیله تحریک توسط ویتامین D در نتیجه عمل پاراتورمون حاصل می‌شود (۱۱). مطالعات متعدد مانند مطالعه Kaur و همکاران (۱۲) نشان داد که غلظت‌های سرمی شاخص‌های ساخت و جذب استخوانی طی بارداری تغییر می‌یابد (۱۹-۱۳).

در نتایج حاصل از مطالعات مختلف تناقض‌هایی در مقادیر شاخص‌های استخوانی مختلف دیده می‌شود که می‌تواند ناشی از زمان اندازه‌گیری آنها باشد؛ به طوری که مطالعات مختلف نشان داده‌اند شاخص‌های ساخت استخوان در سه ماهه اول و دوم کاهش و در سه ماهه سوم به طور معنی‌داری افزایش می‌یابند (۲۲-۲۰، ۱۲).

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که پاسخ اسکلتی به بارداری با دریافت کلسیم و ویتامین D طی این دوران ارتباط دارد. این ارتباط به خصوص در مادران با دریافت کم کلسیم (کمتر از ۵۰۰mg در روز) دیده می‌شود (۲۴، ۲۳، ۴، ۳). مکمل یاری با ویتامین D در مادران دچار کمبود ویتامین D باعث بهبود وضعیت رشد جنین (۲۲، ۲۱، ۳) و وزن‌گیری بیشتر مادران می‌شود (۲۵، ۲۴، ۳).

برقراری این هموستاز از طریق تعادل شاخص‌های استخوان از جمله شاخص‌های ساخت نظیر استئوکلسین و جذب استخوان نظیر کراس لپس قابل ارزیابی هستند (۲۳، ۲۲).

با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و کلسیم در ایران و ضرورت تامین این مواد به میزان کافی در گروه‌های در خطر به‌خصوص زنان باردار به نظر می‌رسد که بررسی وضعیت تغذیه‌ای ویتامین D و

1- Para Tormone Hormone-related protein

کلسیم در مادران باردار از اولویت‌های بهداشتی است. همچنین بررسی ارتباط وضعیت تغذیه‌ای با شاخص‌های استخوانی مادر و جنین می‌تواند ارزیابی دقیق‌تری از میزان برآورد نیاز به این مواد در یک سیکل فیزیولوژیک واقعی ارائه نماید.

### روش بررسی

در این مطالعه مقطعی ۴۴۹ زن باردار در زمان زایمان به همراه نوزادان تازه متولد شده بررسی شدند. این مطالعه در بیمارستان‌های آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران در زمستان سال ۱۳۸۲ انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل کلیه خانم‌های بارداری بودند که برای زایمان به بیمارستان‌های فوق‌الذکر مراجعه کرده بودند و سن آنها ۲۰-۴۵ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه، بیماری‌های مزمن و دریافت داروهای بود که بر متابولیسم کلسیم و ویتامین D مؤثر هستند.

اطلاعات مربوط به افراد شرکت کننده در مطالعه شامل دریافت مکمل توسط مادران، تاریخچه بیماری، مصرف دارو، وزن و قد قبل از بارداری ثبت شد. وزن مادر هنگام بستری در بیمارستان با ترازوی سکا مدل ۷۵۰ خانگی استاندارد با دقت  $0.1\text{ kg}$  و قد مادران توسط قدسنج سکا مدل ۲۰۰ نواری با دقت  $0.1\text{ cm}$  اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (BMI) مادران قبل از بارداری و آپگار دقیقه اول نوزادان ثبت شد (۲۶). مقادیر توصیه شده ویتامین D برای زنان باردار  $5\ \mu\text{g}$  (۲۰۰ واحد) و کلسیم  $1000\text{ mg}$  می‌باشد (۲۷). ویتامین D و کلسیم دریافتی مادران با مقادیر توصیه شده مقایسه گردید. نتایجی چون وزن‌گیری طی بارداری، قد، وزن و آپگار نوزاد بررسی شد. از تمام افراد  $10\text{ ml}$  خون گرفته شد. جداسازی سرم افراد در محل نمونه‌گیری انجام شد.

سپس نمونه‌ها به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران ارسال و تا زمان انجام آزمایش در دمای  $20^\circ\text{C}$  ذخیره شد. کراس لپس سرم برای ارزیابی جذب استخوانی و استئوکلسین برای سنجش ساخت<sup>۲</sup> استخوانی ارزیابی شد.

همچنین کلسیم و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در مادران و نوزادان اندازه‌گیری شد. مقادیر سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به روش (ID, England) RIA و پاراتورمون به روش (Diasorin, USA) IRMA و کلسیم سرمی نیز با استفاده از روش رنگ‌سنجی (پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد. از آنجا که استئوکلسین و کراس لپس از معتبرترین شاخص‌های استخوان بوده و با سنجش آنها به‌طور همزمان ساخت و جذب استخوان برآورد می‌گردد؛ لذا از این شاخصها در مطالعه استفاده شده است. سنجش استئوکلسین و کراس لپس با روش الیزا (CE, Denmark) انجام شد.

مقدار دریافت روزانه ویتامین D و کلسیم از طریق پرسشنامه بسامد خوراکی به دست آمد. این پرسشنامه شامل ۲۵ ماده غذایی غنی از کلسیم و ویتامین D بود که توسط کارشناسان تغذیه آموزش‌دیده تکمیل گردید. مقادیر ذکر شده هر غذا با استفاده از راهنمای مقیاس‌های خانگی به گرم تبدیل شد (۲۷). سپس مقدار گرم هر ماده غذایی وارد برنامه Nutribase ویرایش ۵/۱۳ شد. برای آنالیز داده‌ها از برنامه SPSS نسخه ۱۱/۵، برای مقایسه میانگین متغیرها از آزمون t و برای مقایسه فراوانی متغیرها از آزمون  $\chi^2$  استفاده شد. به منظور بررسی ارتباط بین متغیرها از آزمون پیرسون و در نهایت از مدل‌های رگرسیون استفاده گردید. مقدار p-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد. در این مطالعه، کلیه ملاحظات اخلاقی با توجه به کسب رضایت نامه کتبی و داوطلبانه بودن شرکت در طرح و

1- Body Mass Index

2- Formation

عدم زیان برای افراد شرکت کننده و منتفع شدن از نتایج مطالعه، مورد توجه قرار گرفت.

## نتایج

براساس نتایج حاصل از این مطالعه متوسط وزن مادران  $62/20 \pm 12/18$  کیلوگرم، قد  $160/41 \pm 5/09$  cm و شاخص توده بدنی  $24/27 \pm 4/98$  Kg/m<sup>2</sup> بود. متوسط وزن نوزاد  $3/19 \pm 0/45$  kg، قد  $50/04 \pm 3/15$  cm، دور سر  $24/81 \pm 6/55$  cm و نمره آپگار نوزادان  $8/73 \pm 0/62$  بود.  $16/7\%$  از مادران دریافت کافی کلسیم و  $26/7\%$  از مادران دریافت کافی ویتامین D براساس مقادیر توصیه شده داشتند.  $35/7\%$  از مادران مکمل کلسیم و ویتامین D و فقط  $33/8\%$  از مادران مقادیر کافی کلسیم و ویتامین D (از غذا و مکمل) دریافت می‌کردند.

ویتامین D در نوزادانی که مادرانشان دریافت کافی ویتامین D داشتند  $21/5 \pm 10/2$  nmol/l و در نوزادانی که مادرانشان دریافت ناکافی ویتامین D داشتند  $17/3 \pm 7$  nmol/l بود. غلظت‌های سرمی ویتامین D در خون مادر با دریافت کافی ویتامین D،  $34/8 \pm 19/5$  nmol/l و در موارد با دریافت ناکافی ویتامین D،  $30 \pm 12$  nmol/l بود.

دریافت کافی ویتامین D با مقادیر بالاتر ویتامین D سرمی همراه بود ( $p < 0/05$ ) و همبستگی معنی‌داری بین غلظت سرمی ویتامین D و کلسیم مادری و غلظت‌های ویتامین D خون بند ناف وجود داشت ( $p < 0/001$ ). ارتباط معکوسی بین غلظت‌های سرمی ویتامین D و پاراتورمون خون مادری وجود داشت ( $r = -0/16$ ) و همچنین همبستگی مثبتی بین غلظت‌های سرمی کلسیم مادر و خون بند ناف وجود داشت ( $r = 0/35$  و  $p = 0/001$ ).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد استئوکلسین سرمی مادر همبستگی معنی‌داری با غلظت‌های استئوکلسین ( $r = 0/21$  و  $p = 0/04$ ) و کراس لپس نوزاد ( $r = 0/22$ )

( $p = 0/04$ ) دارد. تفاوت معنی‌داری بین غلظت‌های سرمی کلسیم مادری و غلظت‌های کلسیم خون بند ناف ( $p < 0/001$ ) و همچنین تفاوت معنی‌داری بین پاراتورمون، استئوکلسین و کراس لپس در مادر و جنین وجود داشت ( $p < 0/001$ ). در آنالیز رگرسیون دریافت کافی ویتامین D توسط مادر اثر مستقلی بر غلظت‌های سرمی ویتامین D داشت؛ اما بر غلظت‌های سرمی بندناف اثری نداشت.

## بحث

ویتامین D در رشد و تداوم سلامت استخوانی مادر و جنین نقش به‌سزایی دارد (۳۰۸). کمبود ویتامین D مادری مشکل بزرگ و معمولاً غیر قابل تشخیص سلامتی است (۳۲-۲۹).

مطالعاتی که توسط مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده موید کمبود ویتامین D به میزان  $80-40\%$  در کشور می‌باشد (۳۳).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تنها حدود  $16/7\%$  مادران مقادیر کافی ویتامین D و کلسیم از غذا و فقط حدود  $33\%$  آنان مقادیر کافی کلسیم و ویتامین D از غذا و مکملها دریافت می‌کردند.

مطالعه Atiq و همکاران در پاکستان نشان داد که متوسط دریافت ویتامین D،  $1/05 \pm 0/08$   $\mu$ g است (۳۰). مطالعه دیگری نشان داد که زنان پاکستانی به طور متوسط  $793$  mg کلسیم در روز دریافت می‌کردند (۳۱). در یک مطالعه مروری نشان داده شد که متوسط دریافت کلسیم در زنان باردار  $300-1000$  mg در روز است. بررسی‌های مختلف نشان داده است که مصرف مکمل‌های ویتامین D و کلسیم نیز ناچیز است (۳۴). مطالعه Sachan و همکاران در هندوستان نشان داد که مادران و نوزادان تازه متولد شده مبتلا به کمبود ویتامین D بودند (۳۵).

نشان داد که افزایش دریافت کلسیم در زنان باردار باعث کاهش جذب استخوانی در مادران می‌شود (۵۴) که این یافته‌ها نیز با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

### نتیجه‌گیری

میزان ویتامین D و کلسیم نوزاد کاملاً به وضعیت تغذیه‌ای ویتامین D و کلسیم مادر وابسته است؛ لذا برنامه‌های اصلاح تغذیه‌ای کلسیم و ویتامین D توسط آموزش مصرف منابع غنی از کلسیم و ویتامین D و نیز غنی‌سازی و مکمل‌یاری افراد در معرض خطر باید مورد توجه قرار گیرد.

این مطالعه در یک جمعیت محدود انجام شده است و اجرای این پروژه به صورت گسترده که در بر گیرنده جمعیت‌های متفاوت از سایر نقاط کشور باشد پیشنهاد می‌گردد. همچنین از آنجا که متابولیسم استخوانی و سطح سرمی شاخص‌های استخوانی در طی بارداری تغییر می‌کند، ارزیابی این شاخصها در یک طرح آینده‌نگر طی بارداری پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاس و تقدیر خویش را از سرکار خانم دکتر بندریان و آقای دکتر سعید حسینی در خصوص طراحی پرسشنامه تغذیه و استخراج اطلاعات تغذیه‌ای و از پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران به‌ویژه سرکار خانمها عزیز، کریمی و آقای رحمانی ابراز می‌نمایند.

مطالعاتی که در کشورهای ترکیه، عربستان سعودی، هندوستان، اسپانیا و فنلاند انجام شد نشان داد که زنان باردار ویتامین D کافی دریافت نمی‌کنند (۴۰-۳۰).

Specher در مرور مطالعات انجام شده به مطالعات متعددی اشاره دارد که معرف افزایش سطح سرمی کلسیم و ویتامین D در زنان باردار با مصرف بالاتر ویتامین D می‌باشد (۴۱). این نتیجه با مطالعه ما نیز مطابقت دارد. در مطالعه حاضر سطح سرمی ویتامین D و کلسیم خون مادر و بند ناف با دریافت مقادیر کافی این مواد ارتباط داشت که با مطالعات دیگر هم‌خوانی دارد (۴۷-۴۲).

در مطالعه حاضر مقادیر کلسیم بند ناف نوزادان بالاتر از مقادیر سرمی مادران بود که این یافته با دیگر مطالعات هم‌خوانی دارد (۴۹-۴۷، ۴، ۷، ۳۰).

مطالعه حاضر نشان داد که غلظت پاراتورمون سرمی در دریافت ناکافی ویتامین D افزایش می‌یابد. این یافته در سایر مطالعات نیز تأیید شده است (۵۱، ۵۰). همچنین مطالعه de Toro Salas در اسپانیا نشان داد که مقادیر سرمی کلسیم، کراس لپس و استئوکلسین در خون بند ناف بالاتر از مقادیر سرمی مادر بود که این مورد نشان دهنده واگردش بالای استخوانی در نوزاد می‌باشد (۵۲). این یافته با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

مطالعه Saadi و همکاران نشان داد که کمبود ویتامین D در زنان کشور امارات متحده عربی بسیار شایع است که نتیجه آن افزایش واگردش استخوانی در آنان می‌باشد (۵۳). همچنین مطالعه O'Brien و همکاران

## References

- 1- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501.
- 2- Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ.* 2005;172(6).

- 3- Sabour H, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Madani F, Mir E, Larijani B. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: A cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:585-9.
- 4- Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr*. 2003;133 (5 Suppl 2):1693S-9S.
- 5- Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1317S-24S.
- 6- Salle BL, Glorieux FH, Delvin EE. Perinatal vitamin metabolism. *Biol Neonate*. 1998;54:181-7.
- 7- Hollis BW. Circulating 25-Hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005;135(2):317-22. Review.
- 8- Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation?. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(Suppl):484S-91S.
- 9- Sowers MF, Zhang D, Hollis BW, Shapiro B, Janney CA, Crutchfield M, Schork MA, Stanczyk F, Randolph J. Role of calcitropic hormones in calcium mobilization of lactation. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:284-91.
- 10- Vallín A, Guillén C, Esbrit P. C-Terminal Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) (107-139) Stimulates Intracellular Ca<sup>2+</sup> through a Receptor Different from the Type 1 PTH/PTHrP Receptor in Osteoblastic Osteosarcoma UMR 106 Cells. *Endocrinology*. 2001;142:2752-9.
- 11- Speaker B. Nutrition influences bone development from infancy through toddler years. *J Nutr*. 2004;134:691S-5S.
- 12- Kaur M, Godber IM, Lawson N, Baker PN, Pearson D, Hosking DJ. Changes in serum markers of bone turnover during normal pregnancy. *Ann Clin Biochem*. 2003;40(pt5):508-13.
- 13- More C, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;106:209-13.
- 14- Pittard WB 3<sup>rd</sup>, Geddes KM, Hulsey TC, Hollis BW. Osteocalcin, skeletal alkaline phosphatase, and bone mineral content in very low birth weight infants: a longitudinal assessment. *Pediatr Res*. 1992;31(2):181-5.
- 15- Gundberg CM, Lian LB, Gallop PM, Steinberg JJ. Urinary  $\gamma$ -carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:1221-5.
- 16- Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of the bone  $\gamma$ -carboxy-glutamic acid-containing protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem*. 1981;256:127-60.
- 17- Cole DE, Gundberg CM, Stirk LJ, Atkinson SA, Hanley DA, Ayer LM, et al. Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implications for maternal mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:290-4.
- 18- Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2000;15:129-37.
- 19- Ulrich U, Miller PB, Eyre DR, Chesnut CH 3<sup>rd</sup>, Schlebusch H, Soules MR. Bone remodeling and bone mineral density during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268(4):309-16.
- 20- ouberbielle JC, Cormier C, Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:312-9.
- 21- essaure A. Analytical requirement for biochemical bone marker assays. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1997;227:84-9.
- 22- Schmidt-Gayk H, Spanuth E, Kotting J, Bartl R, Felsenberg D, Pfeilschifter J, et al. Performance evaluation of automated assays for beta crosslaps, N-MID-Osteocalcin and intact parathyroid hormone (BIO-ROSE Multicenter study). *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:90-5.
- 23- Zeni SN, Ortela Soler CR, Lazzari A, Lopez L, Suarez M, Di Gregorio S, et al. Interrelationship between bone turnover markers and dietary calcium intake in pregnant women: a longitudinal study. *Bone*. 2003;33:606-13.
- 24- Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IRF. Vitamin D Supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88:987-91.
- 25- Nozza JM, Rodda CP. Vitamin D deficiency in mothers of infants with rickets. *Med J Aust*. 2001;175:253-5.
- 26- Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gillstrap LCIII, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 20<sup>th</sup> Edition. Stamford, Appleton & Lange. 1997;pp:797-823.
- 27- Food and Nutrition Board, National Academy of science, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride, Washington, DC, 1997, National Academy Press.
- 28- غفارپور محمد، هوشیارراد آرش، کیانفر هادی. راهنمای مقیاسهای خانگی، ضرایب تبدیل و درصد خوراکی مواد غذایی. تهران، انتشارات کشاورزی، ۱۳۷۸:صفحات ۱-۶.
- 29- Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88:296-307.

- 30- Alfaham M, Woodhead S, Pask G, Davies D. Vitamin D deficiency: a concern in pregnant Asian women. *Br J Nutr.* 1995;73:881-7.
- 31- Atiq M, Suria A, Nizami SQ, Ahmed I. Maternal vitamin-D deficiency in Pakistan. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:970-3.
- 32- Thomson K, Morley R, Grover SR, Zacharin MR. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants. *MJA.* 2004;181:486-8.
- ۳۳- لاریجانی محمد باقر، هاشمی‌پور سیما، گویا محمد مهدی، پژوهی محمد. بررسی شیوع کمبود ویتامین و عوامل موثر بر آن در جمعیت ۲۰-۶۹ ساله شهر تهران، مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، (۱۳۸۲). ۲. صفحات ۱۲۵-۱۳۱.
- 34- Pehlivan I, Hatun S, Aydogan M, Babaoglu K, Gokalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr.* 2003;45:315-20.
- 35- Alok S, Renu G, Vinita D, Anjoo A, Pradeep KA, Vijayalakshmi B. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India<sup>1,2</sup>. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1060-1064.
- 36- Erkkola M, Karppinen M, Jarvinen A, Knip M, Virtanen SM. Folate, vitamin D, and iron intakes are low among pregnant Finnish women. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:742-8.
- 37- Serenius F, Elidriasy AT, Dandona P. Vitamin D nutrition in pregnant women at term and in newly born babies in Saudi Arabia. *J Clin Pathol.* 1984;37:444-447.
- 38- Ortega RM, Aranceta J, Serra-Majem L, Entrala A, Gil A, Mena MC. Nutritional risks in the Spanish population: results of the eVe study. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57 Suppl 1:S73-5.
- 39- Koenig J, Elmadfa I. Status of calcium and vitamin D of different population groups in Austria. *Int J Vitam Nutr Res.* 2000;70:214-20.
- 40- Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:187-92.
- 41- Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1740S-7S.
- 42- Paunier L, Lacourt G, Pilloud P, Schlaeppli P, Sizonenko PC. 25-Hydroxyvitamin D and calcium levels in maternal, cord and infant serum in relation to maternal vitamin D intake. *Helv Paediatr Acta.* 1978; 33:95-103.
- 43- Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1981;12:155-61.
- 44- Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth. *Indian J Med Res.* 1988;88:488-92.
- 45- Mallet E, Gugi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau JP, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol.* 1986; 68:300-4.
- 46- Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, Giles MM, Brown JK, Turner TL, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J.* 1980;231:1-102.
- 47- Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2006;78(6):337-42.
- 48- Waiters B, Godel JC, Basu TK. Prenatal vitamin D and calcium status of northern Canadian mothers and their newborn infants. *J Am Coll Nutr.* 1999;18:122-6.
- 49- Oliveri MB, Mautalen CA, Alonso A, Velazquez H, Troughot HA, Porto R, et al. Nutritional status of vitamin D in mothers and neonates of Ushuaia and Buenos Aires. *Medicina (B Aires).* 1993;53(4):315-320.
- 50- Black AJ, Reid R, Reid DM, Macdonald AG, Fraster WD. Effect of Pregnancy on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in a Patient With Juvenile Idiopathic Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:167-71.
- 51- Anim-Nyame N, Sooranna SR, Jones J, Alaghand-Zadeh J, Steer PJ, Johnson MR. Biochemical markers of maternal bone turnover are elevated in Pre-eclampsia. *BJOG.* 2001;108:258-62.
- 52- de Toro Salas A, Duenas Diez J, de Jaime Revuelta E. Concentrations of calcium and bone remodeling biomarkers in umbilical cord blood and urine of newborn infants during delivery. *An Esp Pediatr.* 2001;54(3): 290-6.
- 53- Saadi HF, Nagelkerke N, Benedict S, Qazaq HS, Zilahi E, Mohamadiyah MK, Al-Suhaili AI. Predictors and relationships of serum 25 hydroxyvitamin D concentration with bone turnover markers, bone mineral density, and vitamin D receptor genotype in Emirati women. *Bone.* 2006;39(5):1136-43.
- 54- O'Brien KO, Donangelo CM, Zapata CL, Abrams SA, Spencer EM, King JC. Bone calcium turnover during pregnancy and lactation in women with low calcium diets is associated with calcium intake and circulating insulin-like growth factor 1 concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):317-23.