

بررسی وضعیت شاخص های استخوانی در طی حاملگی در زنان مبتلا به دیابت بارداری

ژیلا مقبولی^۱، آرش حسین نژاد^۱، حوریه ثقفی^۱، فرناز نجمی ورزنده^۱، فرزانه کریمی^۱، مظاهر رحمانی^۱، باقر لاریجانی^{۱*}

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه، مقایسه واگردش استخوانی^۱ در بیماران مبتلا به دیابت بارداری با زنان با بارداری طبیعی است. **روش‌ها:** یک بررسی مقطعی بر روی ۶۹۵ زن باردار مراجعه کننده به یکی از ۵ درمانگاه بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفت. غربالگری کلی با آزمون^۲ GCT ۵۰ گرم گلوکز انجام شد و برای افرادی که سطح گلوکز پلاسمای بالاتر از ۱۳۰mg/dl داشتند، آزمون تشخیصی (OGTT)^۳ ۱۰۰ گرم صورت گرفت و در صورت اختلال در این آزمون بر طبق معیار کارپنتر و کوستان، به عنوان بیمار دیابت بارداری در نظر گرفته شدند. سطح انسولین همراه با آزمون OGTT ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری شد. همچنین میزان استئوکلسین، کراس لپس و کلسیم خون اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** میانگین سطح استئوکلسین و کراس لپس، بین دو گروه سالم و بیماران مبتلا به دیابت بارداری، تفاوت معنی‌داری داشت. در این میان رابطه سطح سرمی کراس لپس در بیماران مبتلا به دیابت بارداری مستقل از سن و نمایه توده بدنی (BMI) بود. **نتیجه‌گیری:** یافته‌ها حاکی از آن است که دیابت بارداری می‌تواند روی واگردش استخوانی تأثیر داشته باشد و آن را به سمت افزایش بازجذب استخوانی سوق دهد.

واژگان کلیدی: دیابت بارداری، واگردش استخوانی، استئوکلسین، کراس لپس

- 1- Bone turn over
- 2- Glucose challenge test
- 1 -Oral glucose challenge test

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

بارداری سبب تغییرات هورمونی متعددی می‌شود که این تغییرات از جمله عمده‌ترین سازوکارهایی هستند که سبب افزایش مقاومت به انسولین و از دست دادن استخوان در طی بارداری می‌شوند. از آنجا که این افزایش مقاومت به انسولین، بارداری را تبدیل به یک وضعیت دیابتوزنیک می‌کند، بسیار مهم و قابل توجه است [۱]. در طی بارداری، مواد معدنی بر خلاف گرایان غلظت، از طریق جفت به جنین منتقل می‌شوند و جنین به‌طور کامل وابسته به منابع مادری می‌باشد [۲]. تأثیر بارداری بر تراکم استخوانی مادر در چندین مطالعه بررسی شده و افزایش واگردش استخوانی در حاملگی نیز به اثبات رسیده است [۳-۵]. نمونه بارداری از استخوان نشان داده است که متابولیسم استخوان در طی حاملگی با یک فاز ابتدایی (هفته ۱۲ تا ۱۴) با ارجحیت جذب استخوانی و یک فاز انتهایی (هفته ۴۰ - ۳۸) با ارجحیت ساخت استخوان همراه است [۶].

تغییرات کیفی استخوان ممکن است تحت تأثیر بیماری‌های خاص دوران بارداری قرار گیرد. از آنجا که دیابت در دوران‌های مختلف زندگی تأثیرات مخربی بر استخوان دارد، انتظار می‌رود دیابت بارداری که یکی از بیماری‌های شایع در دوران بارداری است نیز تأثیراتی بر استخوان داشته باشد.

زنان مبتلا به دیابت بارداری در خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در آینده می‌باشند [۷]. کاهش دانسیته استخوانی یک تظاهر مزمن از دیابت است و با تغییر در مواد معدنی و متابولیسم استخوانی ارتباط دارد [۸-۱۱]. تظاهرات استخوانی دیابت، از قبیل استئوپروز دیابتی، شکستگی و ترمیم‌های مکرر در دیابت نوع ۱ و ۲ دیده شده است [۱۷-۱۲]. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، فعالیت استئوبلاست‌ها کاهش یافته و فعالیت استئوکلاست‌ها افزایش می‌یابد [۱۸].

مطالعات اندکی ارتباط بین دیابت بارداری یا اختلال تحمل گلوکز و سطح سرمی شاخص‌های استخوانی در زنان باردار را نشان داده‌اند [۲۰ و ۱۹]. امروزه شاخص‌های بیولوژیک متابولیسم استخوان، بطور معمول قابل بررسی هستند. ارزیابی این شاخص‌ها می‌تواند به درک بهتر

سازوکارهای استخوانی در بیماران مبتلا به دیابت بارداری کمک کند. هدف از این مطالعه، مقایسه واگردش استخوانی در بارداری‌های طبیعی و سالم و بیماران مبتلا به دیابت بارداری می‌باشد.

روش‌ها

طی یک مطالعه مقطعی، زنان باردار مراجعه کننده به درمانگاه‌های مراقبت بارداری در ۵ بیمارستان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت ورود به مطالعه دعوت شدند. وجود سابقه دیابت نوع ۱ یا ۲، ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن و همچنین داروهای مؤثر بر متابولیسم استخوان معیارهای خروج از مطالعه بودند. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم (EMRC) و کمیته اخلاق وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تأیید شد و رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه از همه افراد مورد مطالعه گرفته شد.

تاریخچه پزشکی قبلی، تاریخچه بارداری و سابقه خانوادگی از نظر دیابت گرفته و معاینه فیزیکی انجام شد. نمونه خونی جمع آوری و پس از ۳۰ دقیقه سانتریفوژ، سرم از پلاسما جدا شده در دمای 80°C - در آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم نگهداری شد.

بیماران توسط غربالگری کلی برای دیابت بارداری ارزیابی شدند، آزمون OGCT (آزمون گلوکز خوراکی ۵۰g) و OGTT (آزمون تحمل گلوکز خوراکی ۱۰۰g) در بین هفته‌های ۲۴ و ۲۸ بارداری همان‌طور که قبلاً توضیح داده شده است [۱] انجام گرفت. کلسیم و فسفر سرم، هر دو توسط کالریمتری و به ترتیب با استفاده از کیت آنزیم کاوشیار و کیت آنزیم شیم اندازه‌گیری شد.

از میان شاخص‌های استخوانی، استئوکلسین به روش الیزا و با استفاده از کیت (Nortic Bio science Diagnostic A/S Denmark اندازه‌گیری شد) به ترتیب با سنجش ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی $2/6\%$ و $4/7\%$ ، شاخص استخوانی دیگر، کراس لپس سرم با روش الیزا و با استفاده از کیت (Nortic Bio science Diagnostic A/S Denmark اندازه‌گیری شد) به ترتیب با سنجش

مبتلا به دیابت بارداری و گروه سالم وجود داشت. میانگین استئوکلسین $594 \pm 10/3$ ng/ml در مقایسه با $2/95 \pm 5/29$ ، $P = 0/001$ و میانگین کراس لپس $0/21 \pm 0/44$ در مقایسه با $0/21 \pm 0/21$ ، $P = 0/001$. آنالیز تک متغیره پس از مطابقت دادن نمایه توده بدنی و سن، نشان داد که رابطه مستقیمی بین سطح سرمی استئوکلسین و دیابت بارداری وجود ندارد ($P = 0/3$) در حالی که ارتباط بین سطح سرمی کراس لپس و دیابت بارداری به طور مستقل معنی دار بود. سطح سرمی استئوکلسین ارتباط معنی داری با سن، زایمان، نمایه توده بدنی قبل از حاملگی، سن بارداری، قند خون ناشتا، قند خون، کلسیم و شاخص HOMA نداشت. سطح سرمی کراس لپس با سن ($r = 0/11$ و $P = 0/04$)، نمایه توده بدنی قبل از حاملگی ($r = 0/19$ و $P = 0/001$)، قند خون ناشتا ($r = 0/2$ و $P = 0/0001$) و شاخص HOMA ($r = 0/01$) و $r = 0/01$ و $P = 0/01$ ارتباط معنی دار داشت اما ارتباطی با سن بارداری، قند خون و کلسیم یافت نشد. بعد از مطابقت نمایه توده بدنی و سن، در مدل regression، شاخص HOMA ارتباط معنی داری با سطح سرمی کراس لپس داشت ($\beta = 0/16$ و $P = 0/03$) ولی ارتباط HOMA با استئوکلسین معنی دار نبود ($\beta = -0/29$ و $P = 0/21$).

ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی ۵/۱٪ و ۶/۶٪.

آنالیز آماری: داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز شد (ویرایش ۱۱/۵). Student's t – test برای مقایسه تفاوت بین میانگین متغیرها به کار گرفته شد. Chi square برای مقایسه فرکانس متغیرها استفاده شد و ضریب همبستگی Pearson برای بررسی ارتباط بین ۲ متغیر مورد استفاده قرار گرفت. در تمام آزمون‌ها، درجه معنی داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۶۹۵ زن باردار در این مطالعه شرکت داده شدند. دیابت بارداری در ۷٪ افراد ($n = 51$) دیده شد. ویژگی افراد شرکت کننده در جدول ۱ خلاصه شده است. افراد مبتلا به دیابت بارداری، متوسط سنی، نمایه توده بدنی قبل از حاملگی و تعداد حاملگی بیشتری در مقایسه با سایرین داشتند. تفاوت معنی داری بین بیماران مبتلا به دیابت بارداری و دیگران از نظر سن باروری وجود نداشت. در بین بیماران مبتلا به دیابت بارداری، قند خون ناشتا، انسولین و سطح C – peptid بالاتر بود (جدول ۲). مقاومت به انسولین و شاخص HOMA به طور معنی داری در بیماران مبتلا به دیابت بارداری بالاتر بود. تفاوت معنی داری بین میانگین استئوکلسین و کراس لپس بین بیماران

جدول ۱- ویژگی‌های بارداری مادران باردار

ویژگی‌های مادر	دیابت بارداری (n=51)	عدم ابتلا به دیابت بارداری (n=644)
سن (سال)*	$30/33 \pm 5/7$	$25/55 \pm 5/7$
تعداد زایمان ††	۲(۹)	۲(۶)
مدت بارداری (هفته) †	$25/8 \pm 4/6$	26 ± 3
نمایه توده بدن (kg/m^2) †	$28/25 \pm 4/92$	$24/93 \pm 5/4$

*مقادیر \pm نشانگر میانگین \pm انحراف معیار است.

† اختلاف معنی دار بود ($P < 0/05$).

†† اختلاف معنی دار نبود ($P > 0/05$).

جدول ۲- سطوح مارکرهای بیوشیمیایی مادران باردار

متغیر*	دیابت بارداری	عدم ابتلا به دیابت بارداری
سطح گلوکز ناشتا (mg/dl)	۹۹/۳۶±۲۶/۸۲	۷۵/۴۸±۱۱/۳۴
سطح انسولین ناشتا (μIU/ml)	۲۱/۶۹±۱۸/۱۲	۱۳±۹/۰۹
سطح peptide-naشتا (ng/ml)	۳/۷۱±۴/۸۱	۱/۶۸±۲/۳۸
شاخص HOMA	۵/۱۸±۴/۵۷	۲/۰۹±۱/۶۱
کراس لپس (ng/ml)	۰/۴۴±۰/۲۱	۰/۲۱±۰/۲۱
استنو کلسین (ng/ml)	۱۰/۰۳±۵/۹	۵/۲۹±۲/۹

*کلیه متغیرها به صورت انحراف معیار± میانگین نشان داده شده است.

**کلیه میانگین ها با آزمون t student با هم مقایسه شدند.

‡ در همه موارد مقادیر P معنی دار بود (P<۰/۰۵).

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Fasting Plasma Glucose} \times \text{Fasting Plasma Insulin}}{22.5}$$

بحث

است [۱۴-۱۲] با این وجود، پاتورنز دقیق در این زمینه هنوز مشخص نیست. مطالعات بر روی تراکم استخوان در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، اغلب متناقض است و در مطالعات مختلف تراکم استخوانی افزایش یافته [۲۸ و ۲۷ و ۱۵]، کاهش یافته [۳۱ - ۲۹ و ۱۷] و بدون تغییر [۳۵ - ۳۲ و ۱۷] گزارش شده است. این اختلاف بین گزارش ها ممکن است به علل مختلفی از جمله تفاوت در کنترل افراد دیابتی، طراحی مطالعه و همچنین تفاوت در انتخاب بیماران باشد.

در رابطه با واگردش استخوانی و کاهش استنو کلسین در بیماران دیابتی، در گذشته مطالعات زیادی انجام شده است. [۳۳ و ۲۷ و ۲۸ و ۱۵]. Bouillon و همکارانش نشان دادند که افزایش قند خون، مانع تمایز استئوبلاست ها می شود [۳۵ و ۳۶]. با توجه به این یافته، افراد دیابتی که به خوبی کنترل نمی شوند، می بایست یک نقص در مینرالیزه کردن استخوان داشته باشند. Okazaki و همکارانش نشان دادند که در افراد دیابتی نوع ۲ که به خوبی کنترل نمی شوند، اصلاح متابولیسم با کاهش در شاخص های جذب و ساخت استخوان به جز استنو کلسین ارتباط دارد (DPD ادراری و کلسیم ادراری) و تغییرات در تمام شاخص های استخوانی بجز استنو کلسین، با همدیگر و با تغییرات شاخص های قندی مرتبط است. بر این اساس گر چه ساخت استخوان در دیابت تغییر می کند، بیماران دیابتی

بازآرایی استخوان^۱، یک فرآیند دوره ای مداوم است که با دو نوع فعالیت شکل می گیرد. ساخت استخوان توسط استئوبلاست و جذب آن توسط استئوکلاست. این ۲ پدیده به طور طبیعی همراه با هم اتفاق می افتند. در نتیجه به نظر می رسد که نقص در یکی از این ۲ پدیده و یا عدم تعادل بین این دو، نقش مهمی در بیماری های متابولیک استخوانی داشته باشد [۲۱]. بارداری، ساختار استخوان و هموستاز مواد معدنی را تحت تأثیر قرار می دهد. با این وجود این، واگردش دو جانبه استخوان طوری عمل می کند که با افزایش جذب، به طور جبرانی ساخت استخوان نیز افزایش می یابد. این امر با تغییرات بیوشیمیایی خون سازگار است [۲۲]. شاخص های بیوشیمیایی واگردش استخوانی، شاخص های مناسبی برای اندازه گیری تغییرات واگردش استخوانی هستند. مطالعات بر روی شاخص های واگردش استخوانی، تغییرات متابولیسم استخوان در طی بارداری را نشان می دهند [۲۷ - ۲۳].

در مورد تظاهرات استخوانی دیابت، بیشتر مطالعات بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ یا ۱ در افراد غیر باردار بوده است. در دیابت نوع ۱، استئوپروز دیابتی در بیماران [۱۲] و در مدل های حیوانی به خوبی مشخص شده

اخیراً مطالعه‌ای نشان داد که دفع ادراری تلویپتید -N Terminal کلژن نوع ۱ (یک شاخص جذب استخوان) در ۴۸ ساعت اول در ۱۷ زن باردار مبتلا به IDDM، قابل مقایسه با افراد گروه کنترل می‌باشد [۴۱]. این یافته ممکن است به علت بهبود کنترل متابولیک دیابت در طی بارداری باشد؛ تمام مادران باردار در این مطالعه، هموگلوبین گلیکوزیله‌ی خون کمتر از ۸٪ داشتند. چنین به نظر می‌رسد که استئوپنی و عوامل افزایش دهنده جذب استخوان در بیماران IDDM با کنترل دیابت اصلاح شوند.

هموستاز کلسیم مادر، برای برآورد کلسیم مورد تقاضای جنین در حال رشد، با افزایش واگردش استخوانی به نفع افزایش باز جذب استخوانی و متعاقب آن ساخت استخوان تغییر می‌کنند [۴۲].

به علاوه استئوپروز مرتبط با بارداری نیز گزارش شده و سازوکار پاتوژنز آن نیز مطرح شده است [۴۳ و ۴۴]. از طرف دیگر ممکن است نوزادان مادران دیابتی، محتوای استخوان کمتری در زمان تولد داشته باشند، که در ارتباط با کنترل ضعیف دیابت در حین بارداری می‌باشد [۴۵].

دیابت مادر، می‌تواند یک عامل مؤثر بر متابولیسم استخوان جنین باشد، که این تأثیر به واسطه تغییر در متابولیسم مواد معدنی در مادر و یا کمبود مواد معدنی در زمان بارداری در مادران دیابتیک می‌باشد. به طور خلاصه از این مطالعه می‌توان چنین نتیجه گرفت که افزایش عوامل باز جذب استخوانی در بیماران مبتلا به دیابت بارداری می‌تواند یکی از علل کاهش تراکم استخوان در این دوران باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله کمال قدردانی را از پرسنل محترم کلینیک دیابت بارداری بیمارستان شریعی ابراز می‌دارند.

مستعد بازجذب استخوان نیستند. سازوکاری که به وسیله آن واگردش استخوانی از وضعیت کنترل قندی تأثیر پذیرد، هنوز مشخص نیست [۳۷]. مطالعات بیشتری برای روشن شدن این مطالب مورد نیاز است.

مطالعات دیگر طبیعی بودن واگردش استخوانی و یا افزایش آن را در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین گزارش کردند [۳۸ و ۳۷]. مطالعه دیگری نیز کاهش ساخت استخوان را در یک گروه کوچک شامل ۸ بیمار دیابتی وابسته به انسولین و غیر وابسته به انسولین نشان می‌دهد [۳۹]. در این میان امکان تأثیر گلیکوزیله شدن استئوکلسین [۴۰] بر سطح سرمی استئوکلسین را نباید از نظر دور داشت.

در مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری از سطح کراس لپس و استئوکلسین بین بیماران مبتلا به دیابت بارداری و گروه سالم، وجود داشت. بنابر جستجوی ما، تنها مطالعات اندکی در زمینه تأثیر دیابت در زمان بارداری بر روی شاخص‌های سرمی ساخت و جذب استخوان صورت گرفته‌اند. Ogueh و همکارانش [۱۹]، یک رابطه معنی‌دار بین قند خون ۱ ساعته در هفته ۲۶ بارداری و سطح ICTP مادر را نشان دادند ($r = 0/560$ و $P = 0/004$). رابطه بین قند خون ۱ ساعته و سطح PICP نیز تقریباً معنی‌دار بوده است ($r = 0/393$ و $P = 0/052$). با این همه در این مطالعه، دیابت بارداری بر روی سطح سرمی شاخص‌های متابولیسم استخوانی مادر تأثیر چندانی نداشت.

در مطالعه ما، ارتباط معنی‌دار مستقلی بین مبتلایان به دیابت بارداری و سطح سرمی کراس لپس به عنوان عامل بازجذب استخوانی وجود دارد، اما هیچ ارتباط مستقلی بین مبتلایان دیابت بارداری و سطح سرمی استئوکلسین به عنوان عامل شکل‌گیری استخوان یافت نشد. علاوه بر این، پس از مطابقت دادن نمایه توده بدنی و سن، ارتباط معنی‌داری بین مقاومت به انسولین و سطح سرمی کراس لپس یافت شد. مطالعات اندکی وجود دارند که به ارتباط بین واگردش استخوانی در بیماران مبتلا به دیابت بارداری پرداخته‌اند.

ماخذ

- 1- Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(1):27-32.
- 2- Givens MH, Macy IC. The chemical composition of the human fetus. *J Biol Chem* 1933;102:7-17.
- 3- Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: A longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:514-523.
- 4- Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato L. Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:752-756.
- 5- Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, Dryburgh FJ, Logue FC, Jenkins A, Kennedy J, Boyle IT. Changes in calcitrophic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1994; 131:369-374.
- 6- Purdie DW, Aaron AE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:849-854.
- 7- Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Vassigh AR, Larijani B. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Iranian women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46(3):236-41.
- 8- Levin JM, Vincenza C, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med* 1976;294:241-5.
- 9- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775-82.
- 10- Seino Y, Ishida H. Diabetic osteopenia: pathophysiology and clinical aspects. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:21-35.
- 11- Suzuki K, Sugimoto C, Takizawa M, et al. Correlation between bone mineral density and circulating bone metabolic markers in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;48:185-91.
- 12- Chau D L, Edelman S V, Chandran M. Osteoporosis and diabetes. *Curr Diabetes Reports* 2003; 3: 37-42.
- 13- Verhaeghe J, Suiker A M, Nyomba B L, Visser W J, Einhorn T A, Dequeker J, Bouillon R. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. II. Impaired bone turnover and decreased osteocalcin synthesis. *Endocrinology* 1989; 124: 573-82.
- 14- Bouillon R. Diabetic bone disease. Low turnover osteoporosis related to decreased IGF-I production. *Verh K Acad Geneeskd van Belgie* 1992; 54: 365-91, 391-2.
- 15- Barret-Connor E H T-L. Sex differences in osteoporosis in old adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 3333-7.
- 16- Takizawa M, Kameyama K, Maruyama M, Ishida H. Bone loss in type 2 diabetes mellitus—diabetic osteopenia. *Nippon Rinsho - Jpn J Clin Med* 2003; 61: 287-91.
- 17- Weinstock R S, Goland R S, Shane E, Clemens T L, Lindsay R, Bilezikian J P. Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 97-101.
- 18- Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2915-70.
- 19- Ogueh O, Khastgir G, Studd j, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Johnson MR. Maternal and fetal plasma levels of markers of bone metabolism in gestational diabetic pregnancies. *Early Humman Development* 1998; 53: 155-161.
- 20- Chau DL, Mulvihill MM, Moore TR, Bouno MJ, Ramsdell JW, Hovell MF: Oral presentation: "Post-partum bone loss in Latino women with prior gestational diabetes." Western Regional Meeting of the American Federation of Medical Research; February 9, 2002.
- 21- Tohme IF, Seibel MJ, Silberberg SJ, Robins SP, Biochemical markers of bone metabolism. *Z Rheumatol* 1991; 50: 135-151.
- 22- Purdie DW, Aaron JE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:849-54.
- 23- Cross N.A., Hillman L.S., Allen S., Krause G.F. and Vieira N.E., Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 514-523.
- 24- Seki K., Makimura N., Mitsui C., Hirata J. and Nagata I., Calcium-regulation hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164: 1248-1252.
- 25- Rodin A, Duncan A, Quartero HWP, et al. Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1123-1127.
- 26- Karlsson R, Eden S, Eriksson L, von-Schoultz B. Osteocalcin 24-h profiles during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 197-201.
- 27- Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Nikoo MK, Shafei AR, Rahmani M, Larijani B. Bone marker status in mothers and their newborns in

- Iran. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(9):639-43.
- 28- Van Daele PL, Stolk RP, Burger H, et al. Bone density in non-insulin dependent diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995;122:409 - 14.
- 29- Isaia GC, Ardissonne P, Di Stefano M, et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999;36:35 -8.
- 30- Ishida H, Seino Y, Matsukura S, et al. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Metabolism* 1985;34:797- 801.
- 31- Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, et al. Osteoporosis in type II diabetes. *Acta Diabetol Lat* 1987;24:305- 10.
- 32- Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, et al. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diabetes Res Clin Pract* 1994;23:43 - 54.
- 33- Tuominen JT, Puukka P, Impivaara O, et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22: 1196-200.
- 34- Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, et al. Bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;14: 29 - 33.
- 35- Sosa M, Dominguez M, Navarro MC, et al. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996;10: 201- 5.
- 36- Bouillon R, Bex M, Van Herck E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1194 -1202.
- 37- Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K., Ajima M., Miura M., Hyrota Y., Hata K., Fukumoto S., Matsumoto T., Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 2915-2920.
- 38- De-Leeuw I, Mulkens N, Vertommen J, Abs R. A histo-morphometric study on the trabecular bone of diabetic subjects. *Diabetologia* 1976; 12:385-386.
- 39- Bartl R, Moser W, Burkhardt R, et al. 1978 Diabetische Osteomyelopathie: histobiologische Befunde am Knochen und Knochenmark bei Diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1973; 56:743-754.
- 40- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. 1995 Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995; 44:775-782.
- 41- Gundberg CM, Anderson M, Dickson I, Gallop PM. "Glycated" osteocalcin in human and bovine bone. The effect of age. *J Biol Chem* 1986; 261:14557-14561.
- 42- Mora S, Prinster C, Bellini A, Weber G, Proverbio MC, Puzovio M, Bianchi C & Chiumello G Bone turnover in neonates: Changes of urinary excretion rate of collagen type I cross-linked peptides during the first days of life and influence of gestational age. *Bone* 1997; 20: 563-566.
- 43- Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effects of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000;15:129-37.
- 44- Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: follow up of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1998;13:521.
- 45- Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy-associated osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1993;39:487-90.

