

مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بانوان سنین باروری، استفاده کننده از قرص های ضد بارداری خوراکی، یائسه و تحت درمان جایگزینی هورمون

دکتر مریم رف: استادیار گروه علوم و صنایع غذایی دانشکده بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: Rafram @ tbzmed. ac.ir

دکتر محمد رضا رشیدی: استاد گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر رضا مهدوی: دانشیار گروه علوم و صنایع غذایی دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز،
دکتر مهران مسگری: دامپزشک، مرکز تحقیقات، کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۲/۱۳، پذیرش: ۸۵/۵/۲۳

چکیده

زمینه و اهداف: شواهد فزاینده ای مبنی بر اینکه کفایت ویتامین D برای تامین سلامتی مناسب ضروری است، وجود دارد و نقش این ویتامین در تنظیم جذب و متابولیسم کلسیم کاملاً شناخته شده است. هدف مطالعه حاضر بررسی وضعیت ویتامین D در زنان سنین باروری و یائسه و مقایسه آن با گروههای استفاده کننده از قرص های ضد بارداری خوراکی با دوز پایین و درمان جایگزینی هورمون بود.

روش بررسی: در این مطالعه، ۹۷ نفر از زنان سالم غیرباردار و غیر شیرده با میانگین سنی $32/67 \pm 5/14$ سال (۵۰ نفر با استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی و ۴۷ نفر بدون استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی و ۵۶ نفر زنان یائسه سالم با میانگین سنی $51/42 \pm 3/22$ سال (۲۹ نفر تحت درمان جایگزینی هورمون و ۲۷ نفر غیر درمان جایگزینی هورمون) با استفاده از روش های بیوشیمیایی (اندازه گیری ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم)، تن سنجی (اندازه گیری وزن و قد) و تکمیل پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد خوراک جهت تعیین دریافت کلسیم مورد مطالعه قرار گرفتند. داده ها با استفاده از آزمون Chi Square و t-test تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: طبق نتایج بدست آمده، اختلاف آماری معنی داری از نظر میانگین نمایه توده بدن و دریافت کلسیم بین دو گروه با استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی و بدون استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی و نیز بین دو گروه جایگزینی هورمون و غیر جایگزینی هورمون وجود نداشت. دریافت کلسیم در تمام گروهها کمتر از مقادیر توصیه شده روزانه بود. از نظر میانگین سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم بین دو گروه با استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی و بدون استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی اختلاف آماری معنی داری مشاهده نگردید ولی میانگین سطوح سرمی این ویتامین در گروه جایگزینی هورمون بطور معنی دار ($P < 0/01$) بیشتر از گروه غیر جایگزینی هورمون بود. اکثر افراد در گروههای با استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی و بدون استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی و غیر جایگزینی هورمون دارای ویتامین D سرم کمتر از حد طبیعی بودند.

نتیجه گیری: کمبود ویتامین D در اکثر افراد مورد مطالعه شایع است که می تواند عواقب بهداشتی مهمی در پی داشته باشد. استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی با دوز پائین تغییری در متابولیسم ویتامین D در گروههای با استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی در مقایسه با گروه بدون استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی ایجاد نکرده است. از طرفی در زنان یائسه، درمان جایگزینی هورمون در مطالعه فعلی اثر مثبتی بر وضعیت ویتامین D داشته است. پیشنهاد می شود به برطرف نمودن کمبود ویتامین D در جامعه به عنوان یکی از اولویت های بهداشتی توجه خاص مبذول شود.

کلید واژه ها: ویتامین D، قرص های ضد بارداری خوراکی، درمان جایگزینی هورمون

مقدمه

چرب، روغن ماهی، غذاهای غنی شده و مکمل های ویتامینی بدست آید (۱). عملکرد اصلی ویتامین D حفظ غلظت های کلسیم سرم در دامنه قابل قبول فیزیولوژیک می باشد. ویتامین D و کلسیم برای متابولیسم استخوان ضروری بوده و وضعیت این دو ماده مغذی با بیماری استئوپروز و اختلالات وابسته به آن مرتبط است.

ویتامین D ماده مغذی ضروری است که از نظر فرآیندهای متابولیسم و فیزیولوژیک و نیز از نظر اتکا انسان به تولیداندوژن و منابع اگزوژن برای تامین نیازهای بیولوژیک بی نظیر می باشد. مهمترین منبع ویتامین D سنتز پوستی ویتامین از نور خورشید است. همچنین ویتامین D می تواند از منابع غذایی نظیر ماهی های

از سویی تحقیقات اخیر در طی دو دهه گذشته اهمیت ویتامین D را در کاهش خطر سرطان، بیماریهای قلبی عروقی، مولتیپل اسکلروزیس، آرتریت روماتوئید و دیابت ملتیوس نوع یک نشان داده اند (۲).

مطالعات نشان میدهند نوجوانان، زنان در سنین باروری و یائسگی و سالمندان، بیشترین خطر گسترش اختلالات متابولیسم استخوان را در ارتباط با ویتامین D و کلسیم دارا می باشند (۳). در مطالعه انجام یافته در استرالیا بر روی گروههای سنی مختلف مشخص شده که ۶۸٪ کل جمعیت مقدار کافی ویتامین D دریافت نمی کنند و ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D سرم ۵۰٪ تمام نمونه ها کمتر از ۵۰ nmol/L می باشد (۳). در مطالعه ای در دانمارک در زنان سالم ۴۵-۵۸ سال ۷٪ افراد دارای کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم بودند (۴). در مطالعات دیگر انجام یافته در ژاپن، هند، لبنان، مجارستان، ترکیه و مالزی نیز در جات مختلفی از کمبود ویتامین D در زنان گزارش شده است (۵-۱۰). در مطالعه انجام یافته در کشور ما نیز از ۱۲۱۰ فرد ۶۴-۲۰ سال در تهران ۹/۵٪ دارای کمبود شدید ویتامین D بودند. سطوح ویتامین D سرم در زنان جوان و میانسال کمتر از گروههای مسن تر بود (۱۱).

گزارشها نشان می دهند که در کنار عواملی نظیر میزان مواجهه با نور خورشید، رژیم غذایی، استفاده از مکمل های ویتامین، میزان تحرک و فعالیت فیزیکی، برخی عوامل مربوط به شیوه زندگی از جمله استفاده از قرص های ضدبارداری خوراکی^۱ در زنان سنین باروری و استفاده از درمان جایگزینی هورمون^۲ در زنان یائسه نیز ممکن است بر وضعیت ویتامین D سرم تاثیر گذاشته و هموستاز آن را تغییر دهند، با اینحال تمام نتایج بدست آمده در این زمینه در یک راستا نمی باشند (۱۵ و ۱۲).

نظر به اهمیت کمبود ویتامین D بر سلامتی افراد، بخصوص زنان و تاثیر احتمالی استفاده از HRT، OCP بر وضعیت این ویتامین و محدود بودن اطلاعات در این زمینه در زنان جامعه ما، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی وضعیت سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D که حساس ترین نمایه ارزیابی وضعیت ویتامین D و منعکس کننده دریافت غذایی شخص و تولید پوستی می باشد (۱۶)، در زنان سنین باروری و یائسه و مقایسه آن با گروههای استفاده کننده از HRT، OCP صورت گرفت.

مواد و روش ها

افراد مورد مطالعه در این بررسی مقطعی و توصیفی - تحلیلی، متشکل از ۹۷ نفر از بانوان غیرباردار و غیرشیرده سالم مراجعه کننده به دو مرکز بهداشتی درمانی شهر تبریز بود که در دو گروه بشرح زیر قرار گرفتند گروه اول ۵۰ نفر از زنان (با میانگین سنی ۳۲/۰۶ سال) که OCP با دوز پائین محتوی ۰/۰۳ mg اتینیل استرادیول و ۰/۱۵ mg لونورژسترول را حداقل بمدت یکسال مصرف می کردند و گروه دوم ۴۷ نفر از زنان (با میانگین سنی ۳۳/۳۲ سال) که از سایر روش های غیر هورمونی پیشگیری از

بارداری استفاده می نمودند. گروه بانوان یائسه شامل ۵۶ نفر از زنان سالم مراجعه کننده به کلینیک تخصصی زنان دانشگاه علوم پزشکی تبریز بودند که ۲۹ نفر از آنها (با میانگین سنی ۵۰/۹۳ سال) حداقل بمدت ۳ ماه تحت درمان جایگزینی هورمون (روزانه قرص های محتوی ۰/۶۲۵ mg استروژن کونژوگه همراه ۲/۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون) قرار داشته و ۲۷ نفر (با میانگین سنی ۵۱/۹۸ سال) که تحت درمان هورمون نبودند. در هر دو گروه از زنان یائسه حداقل مدت یائسگی (آخرین قاعدگی) یکسال بود. در تمام گروهها، افراد سالم (فاقد سابقه بیماری متابولیک و استخوانی) انتخاب شدند. در طی ملاقات با هر فرد پس از شرح کامل مطالعه و جلب رضایت آنها بطور کتبی جهت همکاری، با استفاده از پرسشنامه و مصاحبه اطلاعات مورد نیاز گردآوری شد. جهت بررسی دریافت غذایی (میزان دریافت کلسیم) برای هر فرد ۳ پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد خوراک شامل دو روز عادی و یک روز تعطیل در هفته تکمیل گردید. برای تجزیه و تحلیل داده های مربوط به پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد خوراک از نرم افزار کامپیوتری Nutritionist 4 استفاده شد. دریافت کلسیم کمتر از ۱۰۰۰ mg/day برای زنان سنین باروری و کمتر از ۱۲۰۰ mg/day برای زنان یائسه، حد کمبود و دریافت کلسیم بیشتر از ۱۰۰۰ mg/day برای زنان سنین باروری و بیشتر از ۱۲۰۰ mg/day برای زنان یائسه حد کافی در نظر گرفته شد (۱۷). همچنین وزن افراد توسط ترازوی Seca معمولی با دقت ۰/۱ kg در حالت حداقل لباس و بدون کفش، و قد نیز توسط متر اندازه گیری نصب شده روی دیوار با دقت ۰/۵ cm اندازه گیری شد. نمایه توده بدن^۳ بصورت (m^۲) / kg وزن محاسبه گردید. جهت اندازه گیری میزان ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم از کلیه افراد مورد مطالعه بطور ناشتا خون وریدی تهیه و با انجام سانتریفوژ سرم آنها جداسازی شد. اندازه گیری سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم با استفاده از کیت شرکت DRG (EIA-3153; Kat. /Cat #: ELISA) انجام گرفت. سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرمی ۲۵ nmol/L < به عنوان کمتر از حد طبیعی و ۲۵ nmol/L ≥ به صورت طبیعی در نظر گرفته شد (۱۸). تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS صورت گرفت. از آزمون t-test برای مقایسه اختلاف بین میانگین ها و از آزمون Chi Square برای تعیین رابطه احتمالی بین متغیرها استفاده شد.

یافته ها

میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی در جدول ۱ ارائه شده است. بین میانگین سن، وزن، قد، BMI و دریافت کلسیم در دو گروه OCP و غیر OCP و بین دو گروه HRT و غیر HRT اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت. طبق جدول فوق از نظر میانگین سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم نیز بین دو گروه OCP و غیر OCP اختلاف آماری معنی دار یافت نشد ولی میانگین سطح این ویتامین در گروه HRT بطور معنی دار (P < ۰/۰۱) بیشتر از گروه غیر HRT بود.

1. Oral Contraceptive Pills, OCP
2. Hormone Replacement Therapy, HRT
3. Body Mass Index, BMI

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی به تفکیک در گروههای مورد مطالعه

گروه					
متغیر	استفاده کننده از OCP n=۵۰	استفاده کننده از OCP n=۴۷	P	تحت درمان HRT n=۲۹	غیر HRT n=۲۷
سن (سال)	۳۲/۰۶ ± ۵/۱۰	۳۳/۳۲ ± ۵/۱۶	۰/۲۳	۵۰/۹۳ ± ۲/۴۵	۵۱/۹۸ ± ۱/۶۴
وزن (kg)	۶۶/۶۰ ± ۱۱/۴۵	۶۹/۶۲ ± ۱۲/۹۲	۰/۲۲	۶۸/۹۱ ± ۱۰/۴۲	۶۶/۴۷ ± ۱۳/۳۴
قد (Cm)	۱۵۷/۹۲ ± ۵/۵۶	۱۵۹/۲ ± ۵/۰۱	۰/۲۴	۱۵۴/۷۷ ± ۴/۱۶	۱۵۵/۰۵ ± ۵/۴۸
BMI (kg/m ²)	۲۶/۶۸ ± ۴/۱۷	۲۷/۴۵ ± ۴/۷۷	۰/۴۰	۲۸/۷۲ ± ۳/۸۶	۲۷/۶۱ ± ۵/۱۵
دریافت کلسیم (mg/day)	۶۴۳/۶۱ ± ۵۳۴/۱۸	۵۷۰/۸۷ ± ۳۱۵/۷۴	۰/۴۲	۶۳۷/۱۷ ± ۴۹۹/۶۷	۵۵۲/۲۴ ± ۴۲۹/۷۹
۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم (nmol/L)	۲۰/۵۸ ± ۱۳/۰۷	۱۹/۸۹ ± ۱۵/۲۵	۰/۸۱	^a ۴۰/۱۰ ± ۳۳/۸۹	^b ۲۲/۵۱ ± ۱۶/۸۹

(a,b) اختلاف آماری معنی دار با آزمون t-test بین میانگین سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در دو گروه تحت درمان HRT و عدم درمان HRT (P<۰/۰۱)

جدول ۲: توزیع فراوانی افراد برحسب وضعیت ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم و دریافت کلسیم در گروههای مورد مطالعه

گروه					
وضعیت	استفاده کننده از OCP (n=۵۰)	استفاده کننده از OCP (n=۴۷)	تحت درمان HRT (n=۲۹)	غیر HRT (n=۲۷)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم	۳۳	۶۶/۰	۳۲	۴۱/۴	۲۰
کمتر از حد طبیعی	۱۷	۳۴/۰	۱۵	۵۸/۶	۷
طبیعی	۴۷	۹۴/۰	۲۷	۹۳/۱	۲۵
دریافت کلسیم (mg/day)	۳	۶/۰	۴	۶/۹	۲
کافی					

توزیع فراوانی افراد در گروههای مورد مطالعه از نظر وضع ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم (۱۸) و وضع دریافت کلسیم در جدول ۲ ارائه شده است. طبق نتایج بدست آمده اکثریت افراد در گروههای OCP، غیر OCP و غیر HRT دارای کمبود ویتامین D سرم بودند ولی در گروه HRT اکثر افراد (۵۸/۶٪) دارای مقادیر طبیعی بودند.

همچنین از نظر دریافت کلسیم اکثریت افراد تمام گروهها دارای دریافت ناکافی (کمتر از مقادیر توصیه شده ۱۰۰۰ mg/day برای زنان سنین باروری و ۱۲۰۰ mg/day برای زنان یائسه (۱۷)) بودند. با آزمون Chi Square رابطه آماری معنی دار بین وضع ویتامین D سرم و وضعیت استفاده از OCP یا وضعیت درمان با HRT و نیز بین وضع دریافت کلسیم و وضعیت استفاده از OCP یا درمان با HRT مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه از نظر متغیرهای سن، BMI و دریافت کلسیم اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه OCP و غیر OCP و نیز بین دو گروه HRT و غیر HRT وجود نداشت. از اینرو گروههای مورد مطالعه از نظر متغیرهای فوق همگن بودند.

برخی مطالعات گزارش کرده اند که BMI >۳۰ با کمبود ویتامین D در افراد بالغ سفیدپوست همراه است ولی در سیاهپوست ها این اثر دیده نشده است (۱۹). Wortsman و همکاران پیشنهاد داده اند که در اشخاص چاق زیست دسترسی

ویتامین D از منابع پوستی و غذایی به دلیل گرایش ویتامین D به انباشت شدن در بافت چربی کاهش می یابد (۲۰). Bell و همکاران نیز چنین استدلال کرده اند که سیستم اندوکرین ویتامین D در اشخاص چاق تغییر می یابد، طوری که افزایش تولید ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D کنترل فیدبک منفی بر ستر کبدی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D باقی می گذارد. از سویی در مطالعه Nesby و همکاران کمبود ویتامین D در افراد سیاه پوست با BMI پائین (۱۸/۵ <) نیز مرتبط بود (۱۲).

در مطالعه حاضر میانگین BMI در تمام گروهها نشان دهنده وجود اضافه وزن در اکثریت افراد مورد مطالعه بوده و با توجه به اینکه اختلاف آماری معنی داری از نظر میانگین BMI بین هر یک از گروههای سنین باروری و یائسه وجود نداشت، بنابراین متغیر فوق به عنوان یک متغیر مخدوش کننده در تفسیر نتایج مربوط به مقایسه سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم در افراد مورد مطالعه محسوب نمی شود.

بر اساس اطلاعات جداول ۱ و ۲ میانگین دریافت کلسیم در تمام گروهها کمتر از حد طبیعی بود و اکثریت افراد دارای دریافت ناکافی کلسیم بودند. مطالعات انجام یافته در سایر کشورها نیز کمبود دریافت کلسیم را در زنان گزارش کرده اند (۳ و ۶). در مطالعه ای در هند مشخص گردید که رژیم غذایی افراد از نظر کلسیم کمبود داشته و پیشنهاد شده که کیفیت رژیم غذایی با غنی سازی و مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بهبود یابد تا از هیپرپاراتیروئیدسم ثانوی که القاننده از دست دهی استخوان و

در مطالعه حاضر طبق اطلاعات جدول ۱، سطح این ویتامین در زنان پائسه گروه HRT بطور معنی دار بیشتر از گروه غیر HRT بود. Dick, Heikkinen, Hoof, Hronek و همکاران نیز در مطالعات خود افزایش سطح ۲۵ و ۱ دی هیدروکسی ویتامین D را در زنانی که HRT دریافت می کنند، گزارش نموده و چنین استنباط کرده اند که این افزایش می تواند تا اندازه ای بیان کننده اثر پیشگیری کننده HRT بر استئوپروز باشد (۱۳ و ۲۶-۲۴). کمبود استروژن و کاهش جذب کلسیم به علت کاهش سطح کلستریول یا مقاومت روده ای به کلستریول، عوامل مهمی در پاتوژنز از دست دهی استخوان همزمان با افزایش سن هستند. درمان جایگزینی هورمون یا استروژن به تنهایی و یا در الحاق با کلستریول در کاهش باز جذب استخوان و افزایش مواد معدنی استخوان در زنان سالمند موثر شناخته شده است (۲۷ و ۲۸). این اثر پیشگیری کننده درمان جایگزینی استروژن در مورد استئوپروز دوران یائسگی با شناسایی گیرنده های استروژنی اختصاصی بر روی استئو بلاست ها و استئوکلاست ها استخوان از نظر علمی حمایت شده است (۲۹).

در مجموع براساس یافته های بدست آمده چنین نتیجه گیری می شود که کمبود ویتامین D در زنان سنین باروری و زنان یائسه ای که تحت درمان هورمون نمی باشند به عنوان یک مشکل تهدید کننده سلامتی وجود دارد. استفاده از OCP در زنان سنین باروری تغییری در متابولیسم ویتامین D در مقایسه با افرادی که از OCP استفاده نکرده اند، ایجاد نمی کند. از سویی در زنان یائسه استفاده از HRT اثرات مثبتی بر افزایش سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم دارد.

پیشنهاد می شود به افزایش سطح آگاهی افراد جامعه بخصوص زنان در خصوص اهمیت و عوامل موثر بر وضعیت ویتامین D، تغییرات مناسب در شیوه زندگی، افزایش دریافت کلسیم و پیشگیری از بیماری استئوپروز به عنوان یکی از اولویت های بهداشتی جامعه توجه خاص مبذول شود.

تشکر و قدردانی

با تشکر از مرکز تحقیقات علوم دارویی و کاربردی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که امکان انجام آزمایشات مربوط به این تحقیق را در آن مرکز فراهم نمودند.

خطر شکستگی است، جلوگیری شود (۶). در مطالعه Masse و همکاران دریافت ویتامین D و کلسیم در زنان یائسه ای که تحت درمان HRT نبودند، پایین بود (۱۴). نظر به اینکه عدم کفایت دریافت کلسیم و ویتامین D به کمبود ویتامین D کمک کرده و مطالعات نشان دهنده ارتباط مثبت بین دانسیته معدنی استخوان در زنان و میزان مصرف کلسیم در طول زندگی آنهاست (۲۱ و ۷،۴ و ۲۲)، لذا بنظر می رسد کمبود دریافت کلسیم در تمام گروههای مورد مطالعه از جمله مشکلات تغذیه ای آنها محسوب می شود.

طبق جدول ۱، میانگین سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در دو گروه OCP و غیر OCP کمتر از حد طبیعی بوده و بین دو گروه اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت. در مطالعه Schreurs و همکاران نیز تفاوت آماری معنی دار از نظر غلظت سرمی این ویتامین در زنانی که از OCP استروژنیک حاوی ۰/۵mg یا ۰/۳mg اتینیل استرادیول بمدت بیش از یکسال استفاده نمودند در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد. این مطالعه نشان می دهد که برخلاف اکثر ویتامین های دیگر سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در اثر استفاده از OCP محتوی غلظت های مختلف استروژن حتی در یک دوره طولانی نیز تحت تاثیر قرار نمی گیرد (۲۳). از طرف دیگر در مطالعه Harris و همکاران بر روی ۶۶ نفر از زنان سفید پوست بین سنین ۴۰-۲۰ سال، سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در زنانی که از OCP استفاده می کردند بطور معنی دار بیشتر از گروه غیر OCP بود (83 ± 40 nmol/L در گروه OCP در مقایسه با 59 ± 22 nmol/L در گروه غیر OCP). از مطالعه فوق چنین نتیجه گیری شد که استفاده از OCP سطوح خونی این ویتامین را افزایش می دهد (۱۵). در مطالعه ای دیگر در زنان امریکایی سفیدپوست و سیاه پوست، کمبود ویتامین D در آنهایی که از OCP استفاده نمی کردند دیده شده است (۱۲).

در مطالعاتی که OCP سطوح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D را افزایش داده است، چنین پیشنهاد شده که جزء استروژن OCP ممکن است نسبت ۲۵- هیدروکسی ویتامین D آزاد و ویتامین D متصل شده به پروتئین را تغییر دهد، که این امر ناشی از افزایش غلظت پروتئین متصل کننده ویتامین D می باشد (۱۲).

References

- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune disease, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004; **80**: 1678S- 88S.
- Grant W, and Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal Health: A Review. *Altern Med Rev*. 2005; **10**(2): 94-111
- Koenig J, and Elmadfa I. Status of calcium and vitamin D of different population groups in Austria. *Int J vitam Nutr Res*. 2000; **70**(5): 214-20.
- Vestergaard BC, Koltho ff N, Gram J, Herman AP, Sorensen OH. vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: Relationships to dietary intake, sun

- exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr*. 2001; 86 suppl 1: S97-103.
5. Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, Yamamoto M. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition*. 2001; 17(11-12): 921-5.
 6. Harinarian CV. Prevalence of vitamin D insufficiency in postmenopausal south Indian women. *Osteoporosis Int*. 2005; 16(4): 397-402.
 7. Gannage – yareb MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res*. 2000; 15(9): 1856-62.
 8. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporosis Int*. 2004; 15(6): 447-51.
 9. Andrian N, yordam N, ozon A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast – fed newborns and their mothers. *Nutrition*, 2002; 18(1): 47-50
 10. Rahman Sa, Chee WS, Yassin Z, Chan SP. Vitamin D status among postmenopausal Malaysian women. *Asia pac J Clin Nutr*. 2004; 13(3): 255-60.
 11. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedagat M, Pajouhi M, and et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *PMC public Health*. 2004; 4: 38
 12. Nesby- O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell MF, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, and et al. 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.
 13. Hronek M, poljaova G. [Effect of hormonal contraception on levels of vitamin in the body]. *Ceska Gynekol*. 2004; 69(5): 397- 401.
 14. Masse PG, Dosy J, Tranchant CC, Dallaire R. Dietary macro- and micronutrient intakes of nonsupplemented pre- and postmenopausal women with a perspective on menopause- associated disease. *J Hum Nutr Diet*. 2004; 17(2).
 15. Harris SS, Dawson- Hughes B. The association of oral contraceptive use with plasma 25- hydroxyl vitamin D levels. *J Am Coll Nutr*. 1998; 17(3): 282-4.
 16. Ovesen L, Anderson R, and Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc*. 2003; 62(4): 813-21.
 17. Anderson JB. Minerals. In; Krause's Food Nutrition and Diet Therapy. Mahan KL, Escott- stump S, (eds.), 11 th ed., WB, Philadelphia Saunders Company, 2004; P: 126.
 18. Weaver C M, and Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1735S-9S.
 19. Looker AC. Body fat and vitamin D status in black versus white women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(2): 635- 40.
 20. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Zhiiren L, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(3): 690-693.
 21. Herm FB, killguss H, and Stewart AG. Osteomalacia in Hazara District, Pakistan. *Trop Doct*. 2005; 35(1): 8-10
 22. Budak N, Cicek B, Sahin H, Tutus A. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D Level: is there any difference according to the dressing style of the female university students. *In J food Sci Nutr*. 2004; 55(7): 569-75.
 23. Schreurs WH, Rijn HJ, and Berg H. Serum 25-hydroxycholecalciferol levels in women using oral contraceptives. *Contraception*, 1981; 23(4): 399-406.
 24. Hoof HJ, Mooren MJ, Swinkels LM, Sweep CG, Merkus JM, Benraad TJ. Female sex hormone replacement therapy increases serum free 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a 1-year prospective study. *Clin Endocrinol*. 1999; 50(4): 511-6.
 25. Heikkinen A, Parviainen MT, Tuppuainen MT, Niskanen L, Komulainen MH, Saarikoski S. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D₃ on circulating levels of 25- hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int*. 1998; 62(1): 26-30.
 26. Dick IM, Prince RL, and Kelly JJ. Oestrogen effects on calcitriol levels in post- menopausal women: a comparison of oral versus transdermal administration. *Clin Endocrinol*. 1995; 43(2): 219-24.
 27. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age- related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(8): 3618-28.
 28. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, and Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age- related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. 86(8): 3618-28.
 29. Herzberg M, Lusky A, Blonder J, and Frenkel Y. The effect of estrogen replacement therapy on zinc in serum and urine. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 1035-40.