

وضعیت مس در بیماران تالاسمیک ماژور جوان و ارتباط آن با تراکم معدنی استخوانی

دکتر میررضا بخیرنیا*، دکتر علیرضا عبدالله شمشیرساز*، دکتر محمد کامگار*، دکتر غزاله عرفانزاده*، دکتر نوید بوذری**، دکتر سید محمود طباطبایی**، دکتر باقر لاریجانی*

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم
** بنیاد امور بیماریهای خاص

چکیده

به نظر می رسد که عناصر کمیاب در متابولیسم استخوان نقش حیاتی ایفا می کنند. این مطالعه وضعیت مس سرم و ارتباط آن را با اختلالات تراکم استخوان (BMD) در بیماران تالاسمی مشخص می کند. در ۱۳۱ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی که تحت انتقال خون قرار می گرفتند و تمام این بیماران در محدوده سنی ۱۰ تا ۲۰ سال قرار داشتند سطح سرمی مس با روش Flame - Atomic Absorption Spectrophotometry اندازه گیری شد.

BMD در مهره های کمری ($L_1 - L_4$) و گردن استخوان فمور با روش DEXA اندازه گیری شد. میزان دریافت مس از راه تغذیه همراه با میزان مصرف کلسیم روزانه توسط پرسش نامه های بسامد غذایی ارزیابی شد و تاریخچه درمان بیماری و داده های دموگرافیک هم به دست آمد. کمبود مس سرم در ۶۷/۷٪ از دختران و ۷۵/۷٪ از پسران بیمار دیده شد. دختران بیمار با شاخص درمانی پایین ($P < ۰/۰۲۵$) سطح سرمی مس بالاتری داشتند ($P < ۰/۰۵$). در جمعیت مورد مطالعه متوسط دریافت روزانه مس $۱/۰۸ \pm ۰/۴۱$ میلی گرم در روز بود. Z-score BMD کمتر از ۲- در مناطق کمری و فمورال به ترتیب در ۶۸/۷٪ و ۱۷/۶٪ بیماران ارزیابی شده، دیده شد. سطح مس سرم با اختلالات BMD ارتباطی نشان نداد. میزان پایین مس سرم همراه با سطح بسیار پایین مصرف روزانه این عنصر اهمیت رسیدگی به رژیم غذایی و مکمل های خوراکی را در این بیماران نشان می دهد. مطالعات بالینی جهت بررسی تأثیر این مداخلات پیشنهاد می شود. (مجله طبیب شرق، سال پنجم، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۲، ص ۷۹ تا ۸۶)

کلواژه ها: مس سرم، تالاسمی، تراکم استخوان، دریافت مس

مقدمه

شده است.^(۵) اوستئوپروز به عنوان نمودی از کمبود مس بیشتر در استخوان های در حال رشد دیده می شود.^(۴) بسیاری از کودکان بتا تالاسمیک مبتلا به کمبود ریزمعدنی ها هستند.^(۶) در ایران بیش از ۲۰ هزار مورد از تالاسمی ماژور گزارش شده است.^(۷) بتا تالاسمی هموزیگوت یک بیماری ارثی است که کم خونی شدید ایجاد می کند. علی رغم انجام انتقال خون و درمان های فلزگیر از ابتدای زندگی این بیماران، مشکلات متابولیک و اندوکرین نظیر اوستئوپروز هنوز

وجود عناصر کمیاب برای رشد و تکامل طبیعی استخوان ها در انسان ضروری است. اگر چه این عناصر جزء کوچکی از ساختمان استخوان ها را تشکیل می دهند اما نقش اساسی در متابولیسم استخوان ایفا می کنند.^(۱) در کشور ما بدلیل طبیعت خاک و آب، شیوع بسیار زیادی از کمبود مس در جمعیت عمومی دیده می شود.^(۲،۳) کمبود مس در انسان به صورت نادر و اغلب تحت شرایط خاصی دیده می شود.^(۴) از حدود چهار دهه قبل ارتباط سلامت استخوان ها با وضعیت مس تغذیه ای شناخته

هم برای این بیماران وجود دارد.^(۸،۱۰) عوامل مساعد کننده اوستئوپروز در تالاسمی شامل کم‌خونی، عوامل ژنتیکی و هیپوگوناדיسم می‌باشند.^(۸) در بیماران مبتلا به تالاسمی (در سنین قبل از بلوغ) که کاهش BMD دارند و این کاهش با اختلالات اندوکراین دیگری از قبیل هیپوگوناדיسم، کم‌کاری تیروئید و کم‌کاری پاراتیروئید قابل توجه نیست، تعادل یون‌های دیگری بجز آهن در طول درمان‌های فلزگیر پیشنهاد شده است. با توجه به نقش گسترده مس در فرایندهای اشاره شده، اولین هدف این مطالعه بررسی سطح سرمی مس در بیماران مبتلا به تالاسمی و ارتباط احتمالی آن با مدل‌های درمانی و تراکم استخوان می‌باشد.

روش کار

در بین بیماران تالاسمیک ۱۰ تا ۲۰ ساله‌ای که وابسته به تزریق خون بودند و در تهران به ۶ کلینیک تالاسمی مراجعه می‌کردند به صورت تصادفی ۱۳۱ نفر رضایت نامه جهت انجام آزمایشات از بیماران یا در صورت لزوم از والدین آن‌ها گرفته شد. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی مربوطه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفت. تمام بیماران از ابتدای زندگی هر ۴ تا ۵ هفته یکبار با packed cell تعویض خون می‌شدند تا سطح هموگلوبین آن‌ها بالای ۹/۵ میلی‌گرم در هر دسی‌لیتر خون حفظ شود. بیماران روزانه ۲۰-۵۰ mg/kg دسفرال دریافت می‌کردند. ۴۶/۷ درصد از بیماران تحت عمل طحال برداری قرار گرفته بودند. بیمارانی که مشکلات قلبی نداشتند به صورت منظم اسیدفولیک دریافت کردند. پزشکان داده‌های دموگرافیک و تاریخچه شروع و ادامه درمان با فلزگیرها و تزریق خون را جمع‌آوری می‌کردند. در صورتیکه درمان با فلزگیرها زیر سه سال شروع شده بود و یا کمتر از ۱۶ بار تزریق خون قبل از شروع درمان با دسفرال انجام شده بود درمان زودرس با فلزگیرها تعریف می‌شد. در بین بیماران، هیچ‌کس تاریخچه‌ای از اسهال مزمن، شرایط سوء

جذب و یا سلیاک را ذکر نمی‌کرد. صدک‌های قد و وزن توسط جداول مربوطه برای سنجش رشد بیماران به موازات مراحل بلوغ مشخص شد. همچنین مراحل بلوغ بیماران براساس درجه‌بندی Tanner – Marshall بررسی گردید. خصوصیات دموگرافیک بیماران در جدول شماره یک نشان داده شده است. وضعیت تغذیه‌ای بیماران شامل مس و منابع تغذیه‌ای کلسیم، مانند دریافت تغذیه‌ای روزانه با پرسش‌نامه‌های تغذیه‌ای مشخص شد. میزان مطلوب مصرف روزانه مس (RDA) ۳ – ۱/۵ میکروگرم توصیه شده است و کمترین میزان نیاز به مس برای دختران ۰/۶ میکروگرم در روز و برای پسران ۰/۷ میکروگرم در روز توصیه شده است و میزان دریافت کافی کلسیم ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز است.

نمونه‌های خون بیماران گرفته شد. سرم آن‌ها با روش سانتریفوژ جدا و در لوله‌های شسته شده با اسید در دمای ۲۰°C منجمد شد. برای جلوگیری از به وجود آمدن آلودگی‌های خارجی دقت کافی اعمال گردید. سطح سرمی مس توسط روش Flame Atomic Absorption (FAAS) Spectrophotometry اندازه‌گیری شد. سطح آلومین سرم هم اندازه‌گیری شد. مقادیر سرمی مس کمتر از ۷۰ µg/dl در دختران و کمتر از ۸۰ µg/dl در پسران به عنوان مقادیر زیر حد طبیعی گزارش شد. BMD مناطق کمری (L1-L2) و گردن استخوان ران توسط روش DEXA اندازه‌گیری شد.

BMD Z-score به وسیله مقایسه مقادیر BMD با افراد هم‌جنس و هم سن تعیین گردید. داده‌ها توسط روش SPSS تحلیل شد. داده‌های اسمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار عنوان شده‌اند. $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. مدل توزیع تمام عوامل مشخص و در مواردی که توزیع نرمال وجود داشت t-test غیر وابسته و Anova استفاده شد. روشی که برای انجام مقایسه‌های چندگانه در تحلیل‌های post-hoc انجام شد، روش scheffe بود. در مواردی که توزیع نرمال وجود نداشت به

عنوان مثال در مورد شاخص‌های وزن و توده بدنی از تست‌های mann – whitney و kruskal wallis استفاده شد.

یافته‌ها

متوسط میزان سطح سرمی مس $22/6 \pm 65/2$ mg/dl بود ($199 - 15/3$ mg/dl). سطح سرمی مس در دختران نسبت به پسران $7/6 \pm 10/3$ mg/dl بالاتر بود ($P=0/009$). سطح سرمی مس کمتر از حد نرمال در $67/6\%$ دختران و $75/7\%$ در پسران دیده شد که تفاوت چشمگیری با هم نداشتند. در دوران قبل از بلوغ، هیچ تفاوت جنسی در سطح سرمی دیده نشد. اما در طول دوران بلوغ سطح سرمی مس در دختران بالاتر از پسران بود. (دختران 72 mg/dl و پسران $56/9$ mg/dl و $P=0/007$) سطح سرمی مس با صدک قد برای سن، وزن برای سن و یا شاخص توده بدنی بیماران ارتباطی نداشت. سطح سرمی مس در دخترانی که تحت عمل طحال برداری قرار گرفته بودند به طور چشمگیری پایین‌تر از سایر دختران بود ($P<0/05$). میزان مس سرم در بیمارانی که مکمل اسیدفولیک دریافت کرده بودند بالاتر بود ($P<0/05$). سن و شاخص‌های انتقال خون بیماران بر اساس سطوح سرمی مس آن‌ها در جدول شماره ۲ آورده شده است. دخترانی که سطح سرمی مس آن‌ها پایین بود شاخص درمانی بالاتری داشتند (جدول ۳) و دخترانی که شاخص درمانی آن‌ها پایین بود ($<0/25$) سطح سرمی مس در آن‌ها به طور مشخص بالاتر بود ($P<0/05$).

متوسط دریافت مس در جمعیت مورد مطالعه $1/08 \pm 0/41$ ($7/72 - 0/02$ μg/d) بود. در 90% از بیماران ارزیابی شده، مصرف مس در رژیم غذایی آنان زیر RDA بود و میزان دریافت مس در $84/4\%$ از پسران و $89/3\%$ از دختران زیر MDR بود. هیچ ارتباطی بین سطح سرمی مس و میزان دریافت آن وجود نداشت. دریافت متوسط کلسیم $406/5 \pm 808/5$ میلی گرم در روز بود. متوسط میزان BMD ناحیه کمری (L_1-L_4) در پسران $0/135 \pm 0/681$ mg/cm²

و در دختران $0/157 \pm 0/784$ mg/cm² بود. در $68/7\%$ از بیماران ارزیابی شده (دختران $63/5\%$ و پسران $73/2\%$ و $P=0/225$) Z-score منطقه کمری کمتر از -2 بود. میزان متوسط BMD گردن فمور در پسران $0/106 \pm 0/829$ mg/cm² و در دختران $0/1002 \pm 0/796$ mg/cm² بود. در $17/6\%$ از بیماران (دختران $18/3\%$ و پسران $16/9\%$ و $P=0/836$) Z-score گردن فمور زیر منهای ۲ بود.

BMD Z-score مناطق کمری و فمورال در ارتباط با مختصات فیزیکی بیماران در جدول ۴ نشان داده شده است. بین BMD Z-score مناطق فمورال و کمری از یکسو و شاخص‌های درمان با فلزگیرها و تزریق خون از سوی دیگر هیچ ارتباط چشمگیری وجود نداشت. در بیمارانی که تحت عمل طحال برداری قرار گرفته بودند، هم در مناطق کمری ($P=0/008$) و هم در مناطق فمورال ($P=0/007$) به طور کل BMD Z-score کمتر از -2 بیشتر دیده می‌شد. اگر چه این ارتباط به طور خاص در مورد دختران دیده نشد. مصرف روزانه کلسیم و مس هیچ ارتباطی با BMD نداشت. سطح سرمی مس با میزان BMD یا Z-score آن هیچ ارتباطی نداشت.

جدول ۱ - ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه

(متوسط $\pm$ انحراف معیار)

سن (سال)	$15/2 \pm 3$
زن / مرد	۰/۹
قد (سانتی‌متر)	$147/9 \pm 11/5$
وزن (کیلوگرم)	$38/9 \pm 9/5$
قد برای سن	$13/2 \pm 17/6$
وزن برای سن	$10/4 \pm 14$
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر سانتی متر مربع)	$17/7 \pm 3/5$

جدول ۲ - سن و شاخص‌های تزریق خون با توجه به سطح مس سرم در مردان و زنان

متغیر	سطح مس سرم (n = ۱۳۲)		زن (n = ۶۲)		مرد (n = ۷۰)	
	کم (n = ۲۴)	طبیعی (n = ۲۰)	کم (n = ۵۳)	طبیعی (n = ۱۷)	کم (n = ۵۳)	طبیعی (n = ۱۷)
سن (سال)	۱۵/۵ ± ۲/۹	۱۵/۸ ± ۲/۹	۱۴/۸ ± ۲/۹	۱۴/۸ ± ۲/۹	۱۴/۸ ± ۳/۰	۱۴/۸ ± ۳/۰
هموگلوبین در آخرین سال	۹/۶ ± ۱/۶	۸/۹ ± ۰/۹	۹/۸ ± ۲/۳	۸/۷ ± ۱/۱	۹/۸ ± ۲/۳	۸/۷ ± ۱/۱
طول مدت تزریق خون	۱۳/۳ ± ۴/۰	۱۴/۳ ± ۳/۹	۱۲/۳ ± ۴/۱	۱۲/۱ ± ۳/۴	۱۲/۳ ± ۴/۱	۱۲/۱ ± ۳/۴
میزان تزریق خون (میلی لیتر بر کیلوگرم در سال)	۱۴۸ ± *۵۰	۱۷۷ ± *۴۰	۱۶۷ ± ۵۲	۱۵۶ ± ۴۸	۱۶۷ ± ۵۲	۱۵۶ ± ۴۸

*P<0/05

جدول ۳ - شاخص‌های درمان‌های فلزگیر با توجه به سطوح مختلف مس سرم در مردان و زنان

متغیر	سطح مس سرم (n = ۱۳۲)		زن (n = ۶۲)		مرد (n = ۷۰)	
	کم (n = ۲۴)	طبیعی (n = ۲۰)	کم (n = ۵۳)	طبیعی (n = ۱۷)	کم (n = ۵۳)	طبیعی (n = ۱۷)
سال‌های درمان با دسفرال	۱۰/۲ ± ۳/۳	۱۰/۵ ± ۴/۰	۹/۸ ± ۳/۵	۱۰/۰ ± ۲/۸	۹/۸ ± ۳/۵	۱۰/۰ ± ۲/۸
سن شروع DFO بر حسب سال	۵/۱ ± ۲/۶	۵/۳ ± ۴/۲	۵/۱ ± ۳/۴	۵/۰ ± ۳/۷	۵/۱ ± ۳/۴	۵/۰ ± ۳/۷
سال‌های درمان با دسفرال نسبت به سن	۰/۶۶ ± ۰/۱۶	۰/۶۷ ± ۰/۲۲	۰/۶۷ ± ۰/۲۰	۰/۶۸ ± ۰/۱۹	۰/۶۷ ± ۰/۲۰	۰/۶۸ ± ۰/۱۹
میزان DFO (میلی گرم بر کیلوگرم در روز)	۳۳/۰ ± ۱۶/۳	۲۹/۳ ± ۱۱/۲	۲۷/۴ ± ۱۱/۴	۳۰/۹ ± ۱۱/۶	۲۷/۴ ± ۱۱/۴	۳۰/۹ ± ۱۱/۶
میزان فریتین در سه سال اخیر (میکروگرم در لیتر)	۱۳۲۵ ± ۷۴۴	۱۶۸۲ ± ۱۷۱۱	۱۵۵۹ ± ۱۴۴۱	۱۴۲۸ ± ۷۰۶	۱۵۵۹ ± ۱۴۴۱	۱۴۲۸ ± ۷۰۶
شاخص درمانی*	۰/۳۲ ± ۰/۰۱۹ ⁺	۰/۰۲۱ ± ۰/۰۱۱ ⁺	۰/۰۲۹ ± ۰/۰۲۸	۰/۰۲۳ ± ۰/۰۱۰	۰/۰۲۹ ± ۰/۰۲۸	۰/۰۲۳ ± ۰/۰۱۰

*شاخص درمانی = فریتین سرم / مقدار روزانه دسفرال

P = 0.06⁺

جدول ۴ - رابطه z-score تراکم استخوان فمور و کمری با مفتضات فیزیکی

P value	Z-score منطقه فمورال	متغیر	Z-score مناطق کمری	P value
p<۰/۰۰۰۱	-۰/۳۲۶	سن	-۰/۴۲۵	p<۰/۰۰۰۱
p<۰/۰۰۰۱	۰/۲۷۱	صدک قد برای سن	۰/۳۱۹	p<۰/۰۰۰۱
p<۰/۰۰۰۱	۰/۵۱۱	صدک وزن برای سن	۰/۴۳۶	p<۰/۰۰۰۱
NS*	-۰/۱۳۳	قد	-۰/۰۹	NS*
NS*	-۰/۰۱	وزن	-۰/۰۳	NS*
NS*	-۰/۰۴	شاخص توده بدن	۰/۱۰	NS*

*Non-significant

بحث

به طور کلی کمبود مس در انسان‌ها به صورت نادر گزارش شده ولی تا سال ۱۹۶۴ این مسئله تحت شرایط خاصی به دفعات گزارش شده است. بیشتر بیمارانی که دچار کمبود شدید مس بودند مشکلات بالینی دیگری نظیر سوء جذب، اسهال مزمن و یا فیستول داشته‌اند. اما در کنار این مسئله امکان وجود کمبود مس به دلیل کم بودن مصرف آن در طول یک دوره طولانی از زمان گزارش شده است. در هر حال کمبود مس در بیماران تالاسمیک به ندرت گزارش شده است. در مطالعاتی که در گذشته انجام شده است سطح مس سرم در بیماران تالاسمیک از افراد کنترل بالاتر گزارش شده است.^(۳)

Devirigilis و همکارانش پیشنهاد کرده‌اند که DFO ممکن است باعث افزایش ترشح مس سرم شود.^(۱۲) به نظر می‌رسد که کمبود مس در بیماران تالاسمیک ما در مقایسه با جمعیت عادی شایع‌تر است. در مطالعه‌ای که در کشور ما انجام شده، کمبود مس در بچه‌های سالم در تهران ۳۶ درصد بوده است. در آن مطالعه سطح مس در کودکان در سنین قبل از بلوغ بین دختران و پسران تفاوتی نداشته است.^(۳) همچنین در مطالعه ما سطح مس سرم در بین دختران و پسران تفاوت نداشته است. اگر چه در بیماران در سن بلوغ سطح مس سرم بین دختران و پسران تفاوت داشته است، ما هیچ ارتباطی بین میزان DFO و سطح سرمی مس پیدا نکردیم اگر چه در مطالعه ما ترشح ادراری مس اندازه‌گیری نشده است. از سوی دیگر بیمارانی که شاخص درمانی بالای ۰/۲۵ داشتند سطح سرم پایین‌تری داشتند. این مسئله را می‌توان به این صورت توجیه کرد که مس همراه با آهن در طی درمان با DFO^(۱۳) دفع می‌شود.

مطالعات مربوط به تعیین حداقل نیاز انسان به مس (depletion/repletion study) تا همین اواخر انجام نشده بود، تا بتوان با دادن حداقل میزان مس به افراد علائم عمومی ناشی از کمبود مس را مشاهده کرد. در مطالعات اخیر که تحت

شرایط دقیق کنترل و انجام شده است، کمترین میزان نیاز به مس در مردان ۰/۸ mg/d - ۰/۴ می‌باشد.^(۴) میزان پایه نیاز به مس برای خانم‌ها ۰/۶ mg/d و برای آقایان ۰/۷ mg/d می‌باشد که توسط WHO پیشنهاد شده است.^(۱۴)

میزان مصرف مس در حدود ۹۰ درصد از بیماران ما کمتر از میزان RDA می‌باشد (۱/۵-۳ mg/d) به علاوه متوسط مس رژیم غذایی که توسط FFQ بدست آمده است ۰/۴ mg/d می‌باشد که از میزان توصیه شده توسط WHO کمتر می‌باشد.

نیاز به عناصر کمیاب بخصوص مس، منگنز و روی برای ساختن ماتریکس استخوان حداقل برای سه دهه است که شناخته شده است.^(۱۵) مواد معدنی و کمبود آنها با اوستئوپروز ارتباط دارد.^(۱۶) به نظر می‌رسد که مس نقش مهمی در اوستئوپروز ایفا می‌کند.^(۵) مس از طریق مهار کردن فعالیت اوستئوبلاست‌ها و اوستئوکلاست‌ها میزان واگردش (turn over) استخوان را کم می‌کند.^(۱) شیوع بالای اوستئوپروز در بیماران بزرگسالی که مبتلا به بتا تالاسمی و وابسته به انتقال خون بودند گزارش شده است.^(۱۷)

مطالعه حاضر نیز نشان داد که شیوع BMD زیر ۲- در بین بیماران قابل توجه است مشابه مطالعات اخیر^(۱۷،۱۸) در مطالعه ما نیز مناطق کم‌ری بیشتر تحت تأثیر قرار دارند.

کمبودهای هورمونی، افزایش حجم مغز استخوان، کمبود تغذیه‌ای و مسمومیت با دسفرال از فاکتورهای مهم هستند.^(۱۹) بر اساس اطلاعات موجود، نقش کمبود عناصر کمیاب که در تالاسمی به کرات گزارش شده است، مورد مطالعه قرار نگرفته اما Wonke و De sanctis پیشنهاد کرده‌اند که احتمالاً دفع شدن عناصر کمیاب مثل روی و مس بر اثر درمان با فلزگیرها نقش مهمی در رشد استخوان‌ها ایفا می‌کند.^(۲۰) مس به عنوان جزئی از آنزیم لیزیل اکسیداز در ساخته شدن رشته‌های کلاژن در ماتریکس استخوان‌ها دخالت دارد.^(۲۱) در بررسی‌های کلینیکی تأثیر مکمل‌های مس بر تراکم استخوانی ستون فقرات

تغذیه بیماران تالاسمیک باید بیشتر رسیدگی شود و در کنار آن مکمل دارویی باید با دقت زیاد در این بیماران مورد استفاده قرار گیرد. برای ارزیابی دقیق‌تر دریافت روزانه مس، مطالعات طولانی مدت‌تر ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات بالینی برای ارزیابی تأثیر این مداخلات توصیه می‌شود.

در زنان پس از دوران یائسگی همراه با سایر عناصر کمیاب نشان داده شده است^(۲۲) هم‌چنین در موارد کمبود مس، اوستئوپروز شناخته شده است که به درمان با مس جواب می‌دهد.^(۲۳) در هر حال در این مطالعه در بیماران بتا تالاسمیک ما ارتباطی بین اختلالات BMD و کاهش مس پیدا نکردیم.

سطح پایین مس سرم همراه با سطح بسیار پایین دریافت روزانه این عنصر این مسئله را حائز اهمیت می‌کند که به وضع

References

1. Okano T. Effects of essential trace elements on bone turnover--in relation to the osteoporosis. *Nippon Rinsho* 1996; 54:148-54.
2. Mahmoodi M, Kimiagar M, Valaie N, Ghafarpour M. The prevalence of zinc deficiency in school children in Tehran. *Pajouhandeh (Journal of Shaheed Beheshti University of Medical Sciences)* 1999; 61-8. (In Persian)
3. Sharifi F, Hedayati M, Mirmiran P, et al. Serum level of zinc. Copper and iron in schoolchildren of 23 provinces in Iran. *Irn J Endocrinol Metab* 1999; 4: 275-86.
4. Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. 9th ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 241-52.
5. Strain JJ. A reassessment of diet and osteoporosis--possible role for copper. *Med Hypotheses* 1988; 27: 333-8.
6. Fuchs GJ, Tienboon P, Linpisarn S, et al. Nutritional factors and thalassemia major. *Arch Dis Child* 1996; 74: 224-7.
7. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003; 3: 4.
8. Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, et al. Endocrine complications in thalassemia major. In: *Guidelines for the clinical management of thalassemia*. TIF 2000; 41-9.
9. Pfaumi C, Roccasalva L, Pernicone G, et al. Osteopenia in female beta-thalassemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 989-91.
10. Johanson NA. Musculoskeletal problems in hemoglobinopathies. *Orthopedic Clinic of North America* 1990; 21: 191-8.
11. Garofalo F, Piga A, Lala R, et al. Bone metabolism in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 475-8.

12. De Virgiliis S, Congia M, Turco MP, et al. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassemia. *Arch Dis Child* 1988; 63: 250-5.
13. Low LCK. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 175-84.
14. World Health Organization. Copper. In: Trace elements in human nutrition and health. Geneva: World health Organization; 1996. 123-43.
15. Strause L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr* 1994; 124:1060-4.
16. Atik OS. Zinc and senile osteoporosis. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 790-1.
17. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, et al. High prevalence of low bone mass in thalassemia major. *Br J Hematol* 1998; 103: 911-5.
18. Anapliotou M L, Kastanias I T, Psara P. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassemia major: new therapeutic approaches. *Clinic Endocrin* 1995; 42:279-87.
19. Vichinsky EP. The morbidity of bone disease in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 344-8.
20. De Sanctis V, Wonke B. Zinc deficiency. In: Growth in thalassemia. Roma: Mediprint; 1994.39-40.
21. Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M, Yamada Y. Zinc and copper levels in ribs of cadmium-exposed persons with special reference to osteomalacia. *Environmental Research* 1997; 75: 41-8.
22. Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 1993; 12: 384-9.
23. Danks DM. Copper deficiency in humans. *Ciba Fouad Symp* 1980; 79: 204 - 25.

Serum Copper In Thalassemic Adolescents: Relations to Bone Mass Abnormalities

Bekheirnia MR. MD*, Shamsirsaz AA. MD*, Kamgar M. MD*, Erfanzadeh G. MD*

Bouzari N. MD**, Tabatabaie SM. MD**, Larijani B. MD*

This study aims at determining serum copper profile in β -thalassemic patients and the possible association with bone mineral density (BMD) abnormalities. In one hundred thirty one transfusion-dependent β -thalassemic adolescents, serum levels of copper were measured by Flame-Atomic Absorption Spectrophotometry. BMD values at lumbar (L1-L4) and femoral neck were determined by dual x-ray absorptiometry (DXA). Food frequency questionnaire was used to determine patients' dietary copper and calcium intake. Patients' history of treatment and demographic data were obtained. Low serum copper was seen in 67.7% of female and 75.7% of male patients. Female patients with low therapeutic index (<0.025) had higher serum copper level ($p<0.05$). Mean of copper intakes were 0.41 ± 1.08 mg/day in the evaluated patients. Serum copper showed no association with BMD abnormalities neither in lumbar nor in femoral areas. We need more studies to explore different causes of low serum copper levels in our patients; however dietary modification and oral supplementation (under close observation) in these patients are recommended.

KEY WORDS: serum copper, thalassemia, bone mineral density, copper intake

* Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

** Charity foundation for special diseases, Tehran, Iran.