اتزان بعض العناصر النادرة لدى النساء بعد سن اليأس

داخل غاني عمران سارة حاتم عجيل

كلية العلوم للبنات– جامعة بابل

alarfan2002@yahoo.com dakhelghani@yahoo.com

الخلاصة

يتميز سن اليأس لدى النساء بتوقف دورة الحيض (Menstruation) وتصبح الانثى غير خصبة بسبب فقدان جميع الحويصلات المبيضية (Ovarian follicles) وكذلك حصول انخفاض شديد لهرموني الاستروجين والبروجسترون ، لذلك صممت الدراسة الحالية لقياس تركيز بعض العناصر النادرة مثل النحاس والزنك والمغنسيوم لدى الاناث في سن بعد اليأس (Postmemopausal women) اجريت الدراسة الحالية في مستشفى الاسكندرية العام في محافظة بابل ومختبرات كلية العلوم للبنات وكلية العلوم في جامعة بابل وشملت الدراسة فحص 130 امرأة ، منها 100 امرأة في سن بعد اليأس وقد قسمت هذه المجموعة الى اربعة فئات عمرية الاولى(46–50 سنة) والثانية (51–55 سنة) والثالثة (56–60 سنة) والرابعة (61–65 سنة) . كذلك شملت الدراسة اختبار 30 امرأة في سن الانجاب كمجموعة سيطرة ، اذ تراوحت اعمارهن بين 20–30 سنة .

بينت قيم هرمون الاستراديول انخفاضا معنويا ($p<0.05$) لدى جميع الفئات العمرية للنساء بعد سن اليأس عند مقارنتها مع النساء قبل سن اليأس . تضمنت الدراسة الحالية قياس تركيز بعض العناصر النادرة (Trace elements)في المصل ، اذ لوحظ حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) في قيم النحاس (Cu^{+2}) المصلي في جميع الفئات العمرية بينما حصل ارتفاع معنوي ($p<0.05$) في قيم الزنك (Zn^{+2}) في الفئتان الاولى والثانية و حصل انخفاض معنوي $p<0.05$ في الفئات العمرية الثالثة والرابعة ، بينما تبين عدم حصول اختلاف معنوي ($p>0.05$) في قيم المغنسيوم (Mg^{+2}) لدى جميع النساء في سن اليأس عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

الكلمات المفتاحية :- سن اليأس ، المعادن ، الاستروجين

Abstract

Menopause marks the time in women's life when her menstruation stop and she is no longer fertile because of exhaustion of ovarian follicles and sharply decrease in ovarian production of estrogen and progesterone .

The present study was designated to determinate some trace elements levels such as (Cu^{+2} , Zn^{+2} , Mg^{+2}) of postmenopausal women . A total number used in this study was 130 women , 100 women were postmenopause and subdivided into four age groups (46-50 year, 51-55 year , 56-60 year , and 61-65 year) . Thirteen women were premenopause ,used as a control group, their ages ranged between 20-30 years.

In all age groups of postmenopausal women , it have been found that the levels of estradiol hormone were progressioly decreased ($p<0.05$) when compared with control group .The present study involved determination specific and essential trace elements, levels of copper explained a significant decrease ($p<0.05$) in all age groups and a significant increase ($p<0.05$) of zinc levels in postmenopausal women. values of magnesium were insignificantly different ($p>0.05$) in all age groups of postmenopausal women when compared with control group.

Key words:- Menopause , Minerals , estrogen

المقدمة

تتميز فترة سن اليأس (Menopause)بأنخفاض مستوى الهرمونات الجنسية الانثوية (Female sex hormone) بصورة شديدة وتحدث هذه الحالة الفسيولوجية عندما تصل الانثى الى سن 45 سنة و 50 سنة . تعاني الاناث خلال هذه المدة من اضطرابات فسلجية عديدة تتضمن الهبات الحرارية (Hot flashes) و التعرق الليلي والاضطرابات النفسية (Psychotic disturbance) (Kumari*etal.*, 2010). يعود انخفاض مستوى الهرمونات الانثوية الجنسية المتمثلة بهرموني الاستروجين والبروجسيترون الى اختفاء جميع الحويصلات المبيضة (Ovarian follicles) والتي تمثل

المصدر الاساسي لتصنيع كلا الهرمونين خلال مدة الخصوبة لدى الاناث (Arora*etal.*,2009) وان اغلب ما تواجه الانثى في فترة سن مابعد اليأس هو انخفاض مستوى هرمون الاستروجين والذي يؤدي بدوره الى تغيرات ايضية عديدة (Metabolic changes) والتي تتضمن التأثير على مستوى الدهون ودليل كتلة الجسم ومستوى هرمون الانسولين وارتفاع خطورة حصول فرط الضغط (Hypertension) و مرض السكري نوع (Diabetes mellitus-2) وهشاشة العظام (Osteoporosis) والامراض التنكسية الاخرى (Miquel *etal.*,2006). بعد حصول سن اليأس ، يتأثر بصورة رئسية الجهاز الهيكلي من خلال حصول حالة هشاشة العظام (Osteoporosis) ، اذ لوحظ فقدان 2- 3% من كثافة العظام خلال 5 الى 10 سنوات من بداية سن اليأس (Indumati*etal.*, 2007) ويعد مرض هشاشة العظام من اهم الامراض التنكسية التي تصيب العظام والتي يرتبط حدوثها ايجابياً مع تقدم العمر في كلا الجنسين (Bonte*etal* ., 2000). ولا يقتصر تأثير هرمون الاستروجين على توازن الكالسيوم بل يمتد ليؤثر على مختلف المعادن والشوارد مثل المغنسيوم والزنك والنحاس والصوديوم والبوتاسيوم (Bednarek *et al.*, 2010).

1- المواد وطرائق العمل

1-1: عينة الدراسة Sample of the study

اجريت الدراسة الحالية في مستشفى الاسكندرية العام في محافظة بابل ومختبرات كلية العلوم للبنات وكلية العلوم في جامعة بابل للفترة المحصورة بين شهر تشرين الاول 2013 لغاية شهر أب لسنة 2014. شملت الدراسة الحالية فحص 100أمرأة في سن بعد اليأس (postmenopause) تراوحت اعمارهن بين 46 سنة لغاية 65 سنة وقد قسمت الى اربع فئات عمرية (الفئة الاولى 46-50 سنة، الفئة الثانية 51-55 سنة، الفئة الثالثة 56-60 سنة، الفئة الرابعة 61-65 سنة) ، اذ تضمنت كل فئة 25أمرأة. كانت جميع النساء في سن بعد اليأس (postmenopause) اذ انقطعت الدورة الحيضية (Menstrual cycle) عنهن بمدة لا تقل عن سنة. وقد كانت جميع النساء غير مدخنات وبدون استخدام ادوية البديل الهرموني (Hormone replacement therapy) وخالية من الامراض المزمنة كالسكري والضغط وامراض الغدة الدرقية والروماتيزم. وحصلنا على عينات الدم من النساء اثناء مراجعتهن للمستشفى لغرض اجراء الفحوصات الروتينية. ومشخصات من قبل اطباء استشاريون . كذلك شملت الدراسة اختبار 30 انثى كمجموعة سيطرة تراوحت اعمارهن بين 20-30 سنة وايضا كانت نساء مجموعة السيطرة اصحاء وغير مدخنات وبدون استخدام موانع حمل (Contracptive drugs). وقد اخذت (10مل) من عينات دم منهن خلال الطور الحويصلي (Follicular phase) للدورة الحيضية خلال الايام 13,12,11 على التوالي لغرض تقدير مستوى هرمون الاستروجين والاختبارات الاخرى. وقد اخذت عينات دم منهن اثناء مراجعتهن لمختبر الصحة العامة فى المستشفى المذكور .

1-2: تقدير تركيز هرمون الاستراديول في المصل

Measurment of serum estradiol concentration

اعتمدت عدة طريقة الاليزا(ELISA) في تقدير مستوى تركيز هرمون الاستراديول بواسطة عدة محضرة من قبل شركة (MonobindInc) وحسب النشرة المرفقة مع ال kit المجهز من قبل الشركة .

3-1 : تقدير تركيز المغنيسيوم المصلي **Measurment of serum magnesium**

اعتمدت عدة الفحص الخاصة بتقدير تركيز المغنيسيوم في المصل والمجهزة من قبل شركة Biolaboالفرنسية.اذ تعتمد هذه الطريقة على ان المغنيسيوم يكون معقد ارجواني اللون في الوسط القاعدي عند تفاعله مع كاشفCalmagite وتتناسب كثافة اللون الارجواني طرديا مع تركيز المغنيسيوم الموجود في العينة.

4-1: تقدير تركيز النحاس المصلي **Measurment of serum copper**

استعملت عدة الفحص الخاصة بتقدير تركيز النحاس في المصل والمجهزة من قبل شركة spectrumالمصرية .اذ تعتمد هذه الطريقة على ان النحاس يتفاعل مع مركب 4-(3,5-dibromo-2-pyridylazo)-N-ethylsulfoproovailineليشكل معقد خلابيا وزيادة الامتصاصية تتناسب طرديا مع التركيز الكلي للنحاس .

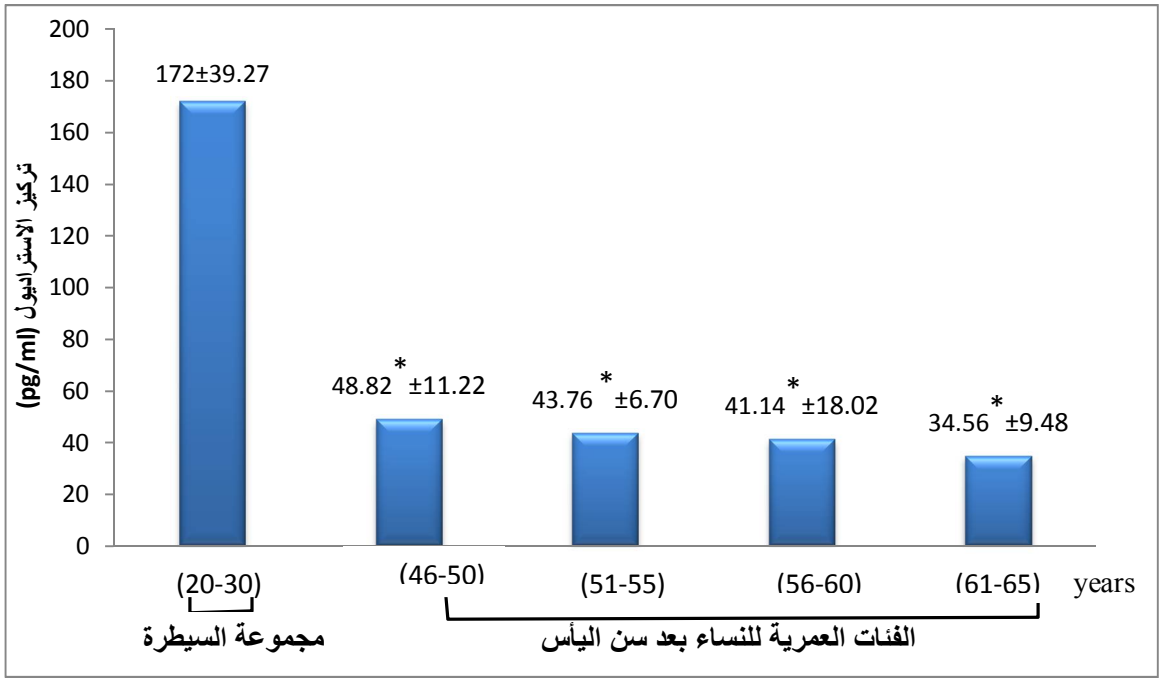
5-1: تقدير تركيز الزنك المصل **Measurment of serum zinc**

استعملت عدة الفحص الخاصة بتقدير تركيز الزنك في المصل المجهزة من قبل شركة spectrum المصرية.وتعتمد هذه الطريقة على ان الزنك يكون معقداً احمر مع 2-(5-Brom-2-puridylazo)-5-(Npropyl-N-sufopropylaminophenolوحصول زيادة في الامتصاصية تتناسب طرديا مع تركيز الزنك .

2 : النتائج

1-2:قيم تراكيز هرمونالاستراديول **Levels of estradiol hormone**

بينت النتائج الموضحة في الشكل (1) حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) في مستوى هرمون Estradiol في النساء بعد سن اليأس لجميع الفئات العمرية . (الاولى والثانية والثالثة والرابعة) عند المقارنة مع نساء قبل سن اليأس (مجموعة السيطرة)



شكل (1):- يمثل الاوساط الحسابية لتركيز هرمون الاستراديولEstradiol (pg/ml) في النساء بعد سن الياس ونساء قبل سن اليأس (مجموعة السيطرة) .

-القيم تمثل الاوساط الحسابية±الخطأ القياسي

-القيم التي تحتوي * تكون معنوية بمستوى $p<0.05$.

2-2: مستوى تركيز المغنيسيوم المصلي Levels of serum Magnisum (Mg^{+2})

اشرت قيم تركيز الغنيسيوم (جدول 1) ارتفاعآ غير معنوي ($p>0.05$) في الفئة العمرية الاولى (46-50 سنة) بينما حدث انخفاض غير معنوي ($P>0.05$) في مستوى المغنيسيوم المصلي لدى النساء بعد سن اليأس من الفئات العمرية الثانية (51-55 سنة) والثالثة (56-60سنة) والرابعة (61-65 سنة) عندما قورنت مع مجموعة السيطرة

2-3: مستوى تركيز النحاس المصلي Levels of serum Copper (Cu^{+2})

بينت النتائج الموضحة في الجدول 1 حدوث انخفاض معنوي ($p<0.05$)في مستوى النحاس المصلي لدى جميع الفئات العمرية من النساء بعد سن اليأس (الاولى والثانية والثالثة والرابعة) . عند المقارنة مع مجموعة السيطرة .

2-4: مستوى تركيز الزنك المصلي Levels of serum zinc (Zn^{+2})

اظهرت النتائج في الجدول 1 وجود ارتفاع معنوي ($p <0.05$) في مستوى الزنك المصلي لدى النساء بعد سن اليأس من الفئات العمرية الاولى (46-50 سنة) والثانية (51-55 سنة) بينما حدث انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الزنك المصلي في النساء بعد سن اليأس من الفئات العمرية الثالثة (56-60 سنة) والرابعة عندما تمت مقارنتها مع مجموعة السيطرة (20-30 سنة)

جدول رقم (1):الاوساط الحسابية لقيم المغنيسيوم المصلي (Mg^{+2}mg/dL) وتركيز النحاس المصلي(Cu^{+2}mg/dL)وتركيز الزنك المصلي (Zn^{+2} mg/dL) في النساء بعد سن اليأس والنساء و قبله (مجموعة السيطرة).

الفئات العمرية / المعايير	مجموعة النساء قبل سن اليأس	المجاميع العمرية للنساء بعد سن اليأس (Postmenopausal women)			
	مجموعة السيطرة (20-30 سنة)	الفئة الاولى (46-50 سنة)	الفئة الثانية (51-55 سنة)	الفئة الثالثة (56-60 سنة)	الفئة الرابعة (61-65 سنة)
Mg^{+2} mg/dL	± 2.961.03	± 3.390.48	± 2.800.88	± 2.291.08	± 2.840.67
Cu^{+2} mg/dL	±146.4920.98	±133.6*16.07	±123.50*11.53	±104.39*20.35	±99.28*16.02
Zn^{+2} mg/dL	±114.5914.99	±159.99*8.14	±134.52*11.02	±76.72*20.86	±59.92*23.14

-القيم تمثل الاوساط الحسابية±الخطأ القياسي

-القيم التي تحتوي *تكون معنوية بمستوى $p<0.05$.

3: المناقشة

3-1: هرمون الاستروجين Estrogiol hormone

بينت نتائج الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في جميع الفئات العمرية للنساء بعد سن اليأس مقارنة بالنساء في سن قبل اليأس (premenopause) .

تتضمن مدة سن اليأس انخفاضاً شديداً في مستوى الهرمونات الجنسية الانثوية (Female sexual hormones) وتوقف الدورة الحيضية بسبب فقدان جميع الحويصلات المبيضية (Ovarian follicles) الموجودة على سطح نسيج المبيض (Kumari*etal*., 2010) وتعد عملية توقف الحيض (Menopause) على انها عملية فسلجية تتميز بأنخفاض مستوى هرمون الاستروجين مسببا اضطرابات عديدة لمختلف اعضاء الجسم (Bazaid, 2002) وفي مطلع عام 1941 جلب العالم Albright ومساعديه الانتباه الى أن فقدان أو انخفاض مستوى هرمون الاستروجين يعد من اهم الاسباب المؤدية الى خلخلة العظام (Osteoporosis) وقد لاحظ بأن المعالجة بهرمون الاستروجين يمنع ظاهرة تخلخل العظام (Eastell*etal* ., 1991) .

تعمل الهرمونات المفرزة من جسم تحت المهاد وهي الهرمون المحرر للهرمون المغذي للمناسل(GnRH)(Gonadotropin releasing hormone) على السيطرة على الخصوبة ، اذ تمثل العصبات الفارزة لهذا الهرمون نقطة الانطلاق في الشبكة العصبية الهرمونية المسيطرة على انجاز الخصوبة في انواع اللبائن ، يقوم هرمون GnRH بتحفيز الفص الامامي للغدة النخامية لافراز الهرمونات المغذية للمناسل وهي LH,FSH وبوصول هذه الهرمونات الى المبيض يتم تحفيز المبيض على افراز الاستروجين والذي يمارس بدوره تغذية استرجاعية سالبة (Negative Feedback mechanism) على كل من الغدة النخامية وجسم تحت المهاد وعلى هذا الاساس فأن فقدان هرمون الاستروجين يؤدي الى اضطراب السيطرة وفقدانها وحصول ارتفاع في مستوى هرمونات (Guyton and Hall, 2006)GnRH, FSH, LH . تتميز التغيرات الهرمونية المبكرة والتي تلاحظ في النساء في سن اليأس بأرتفاع مستوى الهرمون المحفز للجريبات (FSH) ومن ثم ارتفاع الهرمون التصفري(LH) لاحقا.و يلاحظ انخفاض مستوى هرمون الانهبين(Inhibin) وهو هرمون glycoprotein الذي يثبط (suppress) افراز هرمون FSH (Welt *etal*.,1999) .

3-2: العناصر النادرة Trace elements Cu^{+2}, Zn^{+2}, Mg^{+2}

اظهرت النتائج المستخلصة من الدراسة الحالية والمبينة في الجدول رقم 1 وجود ارتفاع معنوي($p<0.05$) في مستويات الزنك في الفئتين العمريتين (46-50 سنة, 51-55 سنة) وانخفاض مستواه في الفئتين العمريتين (56-60 سنة61,-65 سنة). اما بالنسبة لقيم النحاس المصلي فقد لوحظ حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) في جميع الفئات العمرية مقارنة بمجموعة السيطرة . في حين بقيت قيم المغنيسيوم المصلي ضمن الحدود الطبيعية ولم تسجل اي اختلاف معنوي($p>0.05$) .

تتطابق النتائج الحالية لعنصر الزنك فيما يخص الفئة العمرية الاولى والثانية مع ماتوصل اليه Benes *et al.*,(2005). اذ لاحظ ارتفاع مستوى الزنك لدى النساء في سن اليأس وفي دراسة اخرى لوحظ ارتفاع معدل طرح (Excretion) الزنك بالارتباط مع زيادة طرح الكالسيوم والمغنسيوم (Bureau *et al.*,2002). كذلك لاحظت الدراسات السابقة ارتفاع مستوى الكالسيوم لدى النساء بعد سن اليأس الا ان ارتفاع مستوى المغنسيوم كان غير معنوي او بقي ضمن الحدود الطبيعية (Bednarek*etal*.,2007). تعد عناصرالنحاس والزنك اساسية في الانزيمات المضادة للتأكسد

(Anti-oxidant enzyme) مثل Super oxid dismutase(Cu/Zn-SOD) اذ يمتلك هذا الانزيم كفاءة عالية في ازالة الجذور الحرة (Free radicals) ، اذ لاحظ الباجث Miller *et al* (1996) ان فعالية الانزيم المضادة للتأكسد تبدء بالانخفاض في الاناث بعد سن اليأس وقد عزا ذلك الى حصول الاضطرابات الحاصلة في مستوى عنصري الزنك والنحاس في سن اليأس والذي بدوره يؤثر على مستوى فعالية هذا الانزيمات مؤدياً الى احداث امراض تنكسية عديدة (Degenerative disease) لمختلف اعضاء الجسم . وتتفق نتائج الزنك ايضاً مع ماتوصلت اليه دراسة Taylor *et al* (1995)، التي بينت حصول انخفاض مستوى الزنك في بلازما الدم في بعض الحالات وقد عزوا ذلك الى احتمال انخفاض مستوى الالبومين او انخفاض امتصاص عنصر الزنك من قبل القناة المعدية المعوية في حالة تقدم العمر (Taylor *et al*.,1995). ووجد بأن انخفاض مستوى الزنك يعمل على تسارع الموت المبرمج (Apoptosis) ، اذ لوحظ خلال التجارب المختبرية حصول ضمور لخلايا الغدة الثايموسية بسبب انخفاض مستوى الزنك (Cohen *et al*.,1992).

و لاحظ الباحثين بأن عنصر الزنك يمتلك اهمية في ادامة نسيج العظام كونه عاملاً مساعداً للفعاليات الايضية للعديد من الانزيمات الموجودة بالخلايا العظمية ولاسيما خلايا بانيات العظام (Patrick,1999). وجدت بعض الدراسات ان للمغنيسيوم (Mg^{+2}) دور اساسي في تنظيم افراز هرمون Parathyroid hormone(PTH) وبالتأزر مع الكالسيوم (Ca^{+2}) اذ لوحظ ان انخفاض Mg^{+2} يؤدي ارتفاع افراز PTH كما هو الحال مع الكالسيوم (Baker and Worthley,2002). وعلى هذا الاساس فأن بقاء المعدلات الطبيعية لعنصر المغنيسيوم في هذه الدراسة يعود الى احتمال زيادة طرح المغنسيوم مع الادرار فضلا عن ان هذا العنصر يكون موجود بوفرة داخل الخلايا فهومن الممكن ان يبقى ضمن الحدود الطبيعية له .

ان النتائج المستحصلة من الدراسة الحالية والتي تخص عنصر المغيسيوم لاتتفق مع ماتوصل اليه Odabasi*etal*.,(2008) ، اذ لاحظ حصول انخفاض معنوي في مستوى المغنيسيوم المصلي لدى الاناث المصابات بهشاشة العظام (Osteoporosis) بعد سن اليأس وقد فسر ذلك الى حصول ارتفاع في الية ادخال عنصر المغنيسيوم الى داخل الخلايا. اجريت دراسة من قبل Dubick and Keen(1991) حول أثر العناصر الثقيلة مثل الكادميوم وتأثيراته على الفعاليات الحيوية للجسم ولاسيما التنافس مع ايونات الغنيسيوم والنحاس والزنك اذ لوحظ ان العناصر الثقيلة تحل محل العناصر الاساسية في الانزيمات بمرور الوقت وتقدم العمر . كذلك تتفق نتائج عنصر النحاس المصلي مع ماتوصل اليه Benes *etal*.;(2005) الذي لاحظ انخفاض مستوى النحاس لدى الاناث المسنات ولاحظ انه اعطاء العلاج الهرموني البديل قد يسبب ارتفاع عنصر النحاس ضمن الحدود الطبيعية .

في حين اشارت دراسة اخرى بأن تناول الهرمونات الجنسية كموانع للحمل قد اقترنت بأرتفاع مستويات النحاس المصلي (Herzberg *et al*.,1996) . كذلك لوحظ ارتفاع مستوى عنصر النحاس المصلي بصورة كبيرة خلال مراحل تقدم الحمل عندما يكون الاستروجين في اعلى ذروته عند المقارنة مع الاناث غير الحوامل (Twardowska*et al*.,1994). وفي دراسة تجريبية وجد بأن انخفاض مستوى الاستروجين قاد الى انخفاض مستوى النحاس في الاسنان وعظم الفك السفلي في الجرذان (Rats) وقد لوحظ عند اعطاء الاستروجين لهذه الحيونات يبدأ محتوى النحاس في هذه الاعضاء بالارتفاع (Rahnama,2002). ويعمل الاستروجين على التأثير على مستوى النحاس من خلال تأثيره المتمثل بتحفيز تحرير مركب Ceruloplasmin الموجود في الكبد وهو الحامل الرئيس لعنصر النحاس بالدم (Berg *et*

(*al.*,1998. في حين لاحظت دراسة سابقة حصول انخفاض في وظيفة الكليتين على اعادة امتصاص الكالسيوم والمغنسيوم والزنك والنحاس وكذلك انخفاض وظيفة الامعاء على امتصاص المعادن المذكورة في الاناث المسنات (Riggs *et al.*,1998).يمكن ان نستنتج من الدراسة الحالية ان الانخفاض الشديد لمستوى هرمون الاستروجين لدى الاناث بعد سن اليأس قد يكون العامل الاساس لانخفاض مستوى النحاس المصلي او ربما انخفاض ميكانيكية امتصاص النحاس وكفاءته من قبل القناة المعدية والمعوية .

4 : المصادر

Arora , K.S ; Gupt A.N.; Singh , R.A.; Nagpal, S.; and Arora, D.(2009).Role of free radicals in menopausal distress.J. Clin.Diag. Res., 3:1900-1902.

Baker, S.B.andWorthley, L.I.G.(2002). The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism. Critical Care and Resuscitation, 4: 301-306. Baziad, A.(2002). Effects of continuous hormone replacement therapy (HRT) on FSH, lipid profile ,blood chemistry, and skin thickness in menopausal women. Med.J.Indonese., 11:97-103.

Bednarek, G.;Tworowska, V.;Jedrychowska, I.;andAntonowicz, J .(2007). Serum and whole blood calcium and magnesium concentration in postmenopausal women taking oestrogen or progesterone. Menopausal Rev., 2:83 -89 .

Bednarek, G.B.; Jodkowska , and Juchniewicz, J.A.(2010). Zinc, Copper, Manganese, and Selenium status in pre-and postmenopausal women during sex hormone therapy .Adv.Clin.Exp.Med., 19:337-345 .

Benes, B.; Spevakova, V.; Smid, J.; Batariova, A.; and Cejchanova, M. (2005). Effect of age ,BMI, smoking and contraception on levels of Cu^{+2}, Se^{+2} and Zn^{+2} in the blood of population in the Czech Republic. Cent. Eur. J. Public Health, 13: 202-207 .

Berg, G; Kohlmeier, L.; and Brenner, H.(1998). Effect of oral cortraceptiveprogestins on serum copper concentration.Eur.J.Clin.Nutr., 52: 711-715 .

Bonte, D.; Lighezan, R.; Sfrijan, F.; David, D.; and Zosin, I.(2000). Importance of determination of bone alkaline phosphatase in postmenopausal osteoporosis .Annals of RSCB .,15:234-241.

Bureau, I.;Anderson,R.A.;Arnaud,J.;andRaysiguier,Y.(2002).Trace mineral status in postmenopausal women: impact of hormonal replacement therapy. J.TraceElem.Med. Biol., 16: 9-13 .

Cohen, J.J.; Duke, R.C.; Fadok, V.A.; and Seilins, K.S.(1992). Apoptosis and programmed cell death in immunity. Annu.Rev. Immunol., 10: 267-293.

Dubick, M.A. and Keen , C.L.(1991). Influence of nicotine on tissue 97-109 .

Eastell, R.; Yergey,A.L.; Vieira, N.; Cedel, S.L.; and Riggs, B.L.(1991). Interrelationshipe among vitamin D metabolism, Truce calcium absorption, parathyroid function, and age in women: Evidence of an age- related intestinal resistance to $1,25(OH)_2D$ action.J.Bone Miner.Res.,6:125-132 .

Guyton, A.G. and Hall., E.J. (2006). Text Book of Medical Physiology, 11^{th}.ed.Elsevier Saunder. Philadelphia. 440 .

Herzberg, M.; Lusky, A., Blonder, J.; and Frenkel, Y.(1996). The effect of estrogen replacement therapy on zinc in serum and urin. Obstet . Gynecol., 87:1035-1040 .

Indumati,V.; Vidya, S.P.; and Jailkhani, R.; (2007). Hospital based premliminarystudy on osteoporosis in postmenopausal women.J. Clin. Biochem., 22: 96-100 Kumari, S.N.; Rosario, S.B.; and Gowda, D.K. (2010). Altered liver

function and the state of calcium in postmenopausal women in around Mangalore. AlAmeen.J.Med.Sci.,3:115-119

Miller, C.P.; Jirkovsky, J.; Hayhurst, D.A.; and Adelman, S.J. (1996). In vitro antioxidant effects of estrogen with hidered 3-OH functionon the copper- induced oxidation of low density lipoprotein. Steroid, 369:73-77 . Miquel ,J.; Ramirez, A.; Ramirez, J.V.; and Alperi, J.D.;(2006). Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects on diatary antioxidants .Arch. Gerontol. Geriatr., 42:306-389 .

Odabasi, E.; Turan, M.; Aydin, A.;Akay, C.; and Kutlu, M.(2008). Magnesium, zine, copper, manganese, and selenium levels in postmenpausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis. Ann. Acad. Med. Singapore., 37:564-567. Patrick, N.D.(1999). Comparative absorption of calcium sources and calcium citrate malate for prevention of osteoporosis. Alternative Med. Rev.,4: 5-10.

Rahnama, M.(2002). Influence of estrogen deficiency on the copper level in rat teeth and mandible. Ann.Univ.Mariae Curie, 57: 352-356 .

Riggs, B.L; Khosla, S.; and Melton, J.L.(1998). Aunitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J.BoneMenral Res., 13:763-773 .

Taylor,A.; Nichols,J.A.; and Morgan , J.(1995). Zinc metabolism in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. Trace Elem.Electrolytes, 12: 47-51 .

Twardowska, S.K.; Grezeszsak, W.; Laacka, B.; and Krywult, D.(1994). Lipid peroxidation, antioxidant enzymes activity and trace element concentrations in second and third trimester of pregnancyin diabetic women .Pol.Arch.Med.Wew., 92: 313-321

Welt, C.K.; McNicholl, D.J., Taylor, A.E.; and Hall, J.E. (1999). Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimericinhibin.J.Clin. Endocrinol. Metab.,84(1): 35-43 .