

ارتباط سطح سرمی ویتامین D و تراکم استخوان در زنان یائسه

دکتر فرهاد حسین‌پناه، دکتر مهدی رامبد، دکتر حامد رضا غفاری، دکتر فریدون عزیزی

مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فرهاد

حسین‌پناه: e-mail: fhospanah@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: یافته‌های متناقضی در مورد نقش ویتامین D در تعیین تراکم استخوان (BMD)، به ویژه در موارد کمبود خفیف‌تر ویتامین D وجود دارد. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط احتمالی ویتامین D و BMD در یک مطالعه‌ی جمعیتی در زنان یائسه‌ی سالم بود. **مواد و روش‌ها:** ۲۴۵ زن یائسه که به طور تصادفی از طرح قند و لیپید تهران انتخاب شده بودند، با محدوده سنی ۴۰ تا ۸۰ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. BMD مهره‌های کمری و پروگزیمال استخوان فمور توسط روش **dual X-ray absorptiometry** اندازه‌گیری شد. علاوه بر اطلاعات دموگرافیک و تن‌سنجی، سطوح سرمی ویتامین D، پاراتورمون (PTH)، کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز تعیین شد. از آنالیزهای دومتغیره و چند متغیره برای بررسی ارتباط ویتامین D، BMD و سایر متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی استفاده شد. **یافته‌ها:** میانگین سن 58 ± 7 و مدت زمان یائسگی $9/4 \pm 6/8$ سال بود. میانگین ویتامین D سرم $29/3 \pm 24/9$ ng/mL بود. در مجموع $5/2\%$ ($n=13$) و $37/6\%$ ($n=92$) زنان سطوح ویتامین D به ترتیب کمتر از 10 ng/mL و $20-11$ ng/mL داشتند. ویتامین D با LnPTH ارتباط معکوس داشت ($r = -0/25$, $p < 0/01$). پس از آنالیزهای دو متغیره و چند متغیره به دنبال تعدیل کردن بر اساس سن، سال‌های سپری شده از یائسگی، نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)، کلسیم و LnPTH، هیچ ارتباطی بین ویتامین D و BMD در هیچ یکاز محل‌های اندازه‌گیری BMD مشاهده نشد. در آنالیزهای چند متغیره، BMD علاوه بر سن و BMI، در گردن فمور و نه در محل‌های دیگر با LnPTH نیز ارتباط معکوس نشان داد. **نتیجه‌گیری:** مطالعه‌ی حاضر ارتباطی بین ویتامین D با میزان تراکم استخوان در زنان یائسه نشان نداد.

واژگان کلیدی: ویتامین D، تراکم توده‌ی استخوان (BMD)، پاراتورمون (PTH)، یائسه، پوکی استخوان

دریافت مقاله: ۸۵/۶/۱۳ - دریافت اصلاحیه: ۸۶/۵/۲۲ - پذیرش مقاله: ۸۶/۴/۲۱

مقدمه

خصوص در زنان یائسه با توجه به کاهش تراکم استخوانی ناشی از کاهش استروژن اهمیت خاصی پیدا می‌کند.^۲ در ارتباط با نقش ویتامین D غالب مطالعه‌ها در گروه‌های سنی و جمعیتی مختلف ارتباط مستقل سطح سرمی ویتامین D و تراکم استخوانی را نشان داده‌اند.^{۴-۱۲} در حالی که در برخی مطالعه‌های دیگر این ارتباط تأیید نشده است.^{۱۴-۱۹}

کمبود ویتامین D در جامعه‌ی شهری در ایران یک مشکل عمده بهداشتی - درمانی است.^{۲۰،۲۱} در $81/3\%$ ساکنان شهرها سطح سرمی ویتامین D کمتر از 20 ng/mL گزارش شده است.^{۲۰} این مشکل در زنان جوان و میانسال به مراتب بیشتر از مردان است.^{۲۱} از طرفی مطالعه‌های انجام شده در کشور

نقش تعیین‌کننده‌ی ویتامین D و متابولیت‌های آن در حفظ سلامتی استخوان از دیرباز شناخته شده است.^۱ کمبود شدید ویتامین D در بزرگسالان منجر به استئومالاسی آشکار بالینی می‌گردد. در سال‌های اخیر توجه زیادی به کمبود خفیف ویتامین D، به خصوص در افراد مسن که منجر به کاهش تراکم استخوانی می‌شود، شده است. به نظر کمبود حتی خفیف ویتامین D از طریق هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و افزایش مارکرهای نوسازی استخوان می‌تواند در پاتوژنز کاهش تراکم استخوانی نقش داشته باشد.^۲ این مساله به

اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک از بیماران اخذ و در پرسشنامه‌های مدون و کدبندی شده ثبت شد. سپس در حالت ناشتا یک نمونه‌ی خون در لوله‌ی شسته شده با اسید برای کلسیم و نیز یک نمونه برای سایر عوامل بیوشیمیایی و نیز ادرار ۲۴ ساعته از بیماران اخذ شد. همه‌ی نمونه‌گیری‌ها در ماه‌های بهمن و اسفند انجام شدند. نمونه‌های خون سانتیفرژ و سطوح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، پاراتورمون (PTH)، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز تام و اختصاصی استخوان و دی‌اکسی پیریدولین ادرار اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری متابولیت ویتامین D در سرم (۲۵- هیدروکسی ویتامین D) با روش رادیوایمونواسی (RIA) و با استفاده از کیت‌های Gamma BCTDPD شرکت IDS Ltd. انگلستان انجام شد. از روش‌های کنترل کیفی معمول برای تضمین صحت و دقت آزمایش‌ها در تمام مدت انجام بررسی‌های آزمایشگاهی استفاده شد. به منظور تضمین دقت آزمایش‌ها در دامنه‌های مختلف غلظت ویتامین D ضریب تغییرات اندازه‌گیری‌ها در سه غلظت استاندارد متابولیت D (coefficient of variation) در غلظت ۷/۸ نانوگرم در دسی‌لیتر یا پایین معادل ۸/۲ درصد، در غلظت ۲۲/۷ نانوگرم در دسی‌لیتر یا متوسط معادل ۷/۱ درصد و در غلظت ۵۴/۴ نانوگرم در دسی‌لیتر و بالاتر معادل ۷/۳ درصد بود که در هر سه دامنه در محدوده‌ی قابل قبول است. اندازه‌گیری PTH با روش ELISA و با استفاده از کیت‌های Human iPTH شرکت IDS Ltd. انگلستان و با ضریب تغییرات کمتر از ۶/۳٪ انجام شد. دی‌اکسی پیریدولین ادرار در ۱۲۲ نفر و با روش RIA و با استفاده از کیت‌های Gamma BCTDPD همان شرکت انجام شد. آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان نیز در ۱۳۱ نفر و با روش الکتروفورز بر روی استات سلولز طبق روش ورنر Werner و با کیت شرکت Merck Chemicals آلمان انجام شد. کلسیم و فسفر با روش کالریمتری و آلکالین فسفاتاز تام با روش سنتتیک آنزیمی و با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شدند.

سنجش تراکم استخوان در ستون مهره‌های کمری و پروگزیمال استخوان فمور به روش dual X-ray absorptiometry (DXA) و به وسیله دستگاه سنجش تراکم استخوان DPXMD (Lunar 7164, GE, Madison, WI) و توسط یک اپراتور آموزش دیده طبق روش استاندارد

ما مؤید وضع نامناسب تراکم استخوانی نیز هست. در جامعه‌ی شهری تهران حداکثر میزان تراکم استخوانی کمتر از میزان‌های مشاهده شده در اروپا و امریکا است.^{۲۲} فراوانی استئوپروز و استئوپنی در زنان ایرانی در جامعه‌ی شهری در ناحیه‌ی ستون فقرات به ترتیب معادل ۲۸/۸٪ و ۴۴/۸٪ و در ناحیه‌ی گردن فمور به ترتیب معادل ۱۲/۵٪ و ۵۲/۴٪ گزارش شده است.^{۲۳} با توجه به فراوانی کمبود ویتامین D به خصوص در زنان و نیز مشکل کاهش تراکم استخوانی در زنان یائسه، و از طرفی با توجه به یافته‌های متناقض مطالعه‌های مختلف در رابطه با ارتباط ویتامین D و تراکم استخوانی هدف از این مطالعه بررسی ارتباط سطح سرمی ویتامین D و وضعیت تراکم استخوان به صورت خاص در زنان یائسه‌ی سالم در جریان یک مطالعه‌ی جمعیتی (مطالعه‌ی قند و لیپید تهران) بود.

مواد و روش‌ها

افراد مورد بررسی در این مطالعه‌ی مقطعی کسانی بودند که در مطالعه‌ی آینده‌نگر قند و لیپید تهران با استفاده از روش نمونه‌گیری تصادفی خوشه‌ای از ساکنان منطقه‌ی ۱۳ شهر تهران (عرض جغرافیایی ۳۵/۴° شمالی) انتخاب شده بودند. نمونه‌های مورد مطالعه شامل ۲۴۵ زن یائسه‌ی ۴۰ تا ۸۰ ساله بود که به طور تصادفی از جمعیت مطالعه‌ی قند و لیپید تهران انتخاب شده و ساکن دائمی تهران بودند. یائسگی بر اساس گزارش بیمار مبنی بر سپری شدن ۶ ماه از آخرین عادت ماهیانه تعریف و به صورت سال‌های سپری شده از ماه ششم پس از آخرین یائسگی ثبت شد. معیارهای عدم پذیرش در این مطالعه عبارت بودند از مصرف داروهای دیورتیک، کورتیکوستروئید، ضد تشنج، استروژن و آندروژن، سابقه‌ی بیماری‌ها منجر به بستری شدن و جراحی‌های عمده در سه ماه اخیر، سابقه‌ی زخم معده یا اثنی عشر فعال به تأیید پزشک یا پیشینه‌ی جراحی سیستم گوارشی، سابقه‌ی پانکراتیت، مصرف الکل، بیماری‌ها کلیوی کبدی، تیروئیدی و غده‌ی آدرنال و سابقه‌ی مصرف مکمل ویتامین D و کلسیم در ۶ ماه اخیر.

همه‌ی افراد مورد بررسی به دنبال انتخاب برای ورود در طرح قند و لیپید تهران به واحد بررسی قند و لیپید دعوت، توسط پزشکان آموزش دیده مصاحبه و معاینه شدند و اطلاعات دموگرافیک، شرح حال، داده‌های بالینی و

ویرایش ۱۳ (SPSS Inc. Chicago, Ill, USA) انجام شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن افراد 58 ± 7 سال با حداقل ۴۰ و حداکثر ۸۰ سال بود. ۴۰٪ ($n=98$) افراد دارای اضافه وزن و ۴۴/۲٪ ($n=109$) نیز چاق بودند. میانگین سطح سرمی ویتامین D معادل 29.3 ± 24.9 ng/mL بود. در ۵/۳٪ زنان ($n=13$) ویتامین D کمتر از 10 ng/mL و در ۳۷/۶٪ ($n=92$) بین ۱۰ تا 20 ng/mL بود. بنابراین در ۴۲/۹٪ موارد ($n=105$) سطح ویتامین D کمتر از 20 ng/mL بود. در ۱۸٪ ($n=44$) افراد سطح PTH بالاتر از حد طبیعی (< 3.9 pm/L) مشاهده شد. میانگین سطح کلسیم معادل 9.4 ± 0.8 mg/dL و در ۲/۷٪ موارد ($n=9$) بیش از 10.4 mg/dL و در ۳/۷٪ موارد ($n=9$) کمتر از 8.1 mg/dL بود (جدول ۱).

در نواحی گردن فمور و ستون فقرات به ترتیب ۱۱٪ ($n=27$) و ۲۵/۳٪ ($n=62$) افراد استئوپروتیک بودند. BMD طبیعی در ناحیه‌ی گردن فمور ۴۵/۳٪ ($n=111$) و در ناحیه‌ی ستون فقرات کمری ۳۲/۲٪ ($n=62$) مشاهده شد (جدول ۲). جدول ۳ مقایسه‌ی متغیرهای بیوشیمیایی و تراکم استخوان را در سه سطح ویتامین D طبیعی، کمبود خفیف و کمبود شدید نشان می‌دهد. میزان تراکم استخوان در نواحی گردن فمور، تروکانتر، توتال هیپ و ستون فقرات کمری در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. سطوح PTH، کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز تام در سه گروه تفاوت معنی‌داری نشان داد (جدول ۳). جدول ۴ همبستگی بین متغیرها را نشان می‌دهد. سن و نمایه‌ی توده‌ی بدن با میزان تراکم همه‌ی نواحی سنجش تراکم استخوان رابطه‌ی معنی‌داری داشتند. سطح ویتامین D تنها با LnPTH رابطه‌ی معنی‌داری داشت ($r=-0.25, p<0.01$). بین میزان تراکم استخوان با LnPTH و سطح ویتامین D رابطه معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۴).

در مدل رگرسیون خطی برای پیش‌بینی عوامل مؤثر در تراکم استخوان ناحیه گردن فمور متغیرهای سن، نمایه‌ی توده‌ی بدن و LnPTH در مدل باقی ماندند. مجموع این متغیرها ۲۰٪ کل واریانس ناحیه فمور را پیشگویی می‌کنند. در مورد ستون فقرات در مدل رگرسیون، تنها متغیرهای نمایه‌ی توده‌ی بدن و سال‌های سپری شده از یائسگی در مدل باقی ماندند. این مدل نیز تنها ۸٪ واریانس تغییرات این

سازنده‌ی دستگاه انجام شد. دستگاه هر هفته توسط یک فاننوم ثابت و مناسب کالیبره شد. خطای دقت برای سنجش تراکم استخوان مهره‌های کمری معادل ۱ تا ۱/۵ درصد و برای ناحیه‌ی پروگزیمال فمور معادل ۲ تا ۳ درصد بود. نرم‌افزار دستگاه برای مقایسه‌ی تراکم استخوان مهره از داده‌های نرمال جمعیت آمریکایی و برای مقایسه تراکم پروگزیمال فمور از داده‌های مطالعه‌ی NHANES III به عنوان مرجع استفاده نمود. بر اساس تقسیم بندی سازمان جهانی بهداشت T Score های مساوی و کمتر از -2.5 معادل استئوپروز و بین -2.5 تا -1 معادل استئوپنی در نظر گرفته شدند.

برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های کمی پیوسته از آزمون اسمیرنوف استفاده شد. همه‌ی داده‌های کمی با توزیع نرمال به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد و داده‌های کمی دارای چولگی به صورت میانه و فاصله‌ی بین چهارکی (صدک ۲۵ تا ۷۵) گزارش شدند. داده‌های کیفی نیز به صورت درصد بیان شدند. در مورد PTH برای حصول توزیع نرمال تبدیل لگاریتم طبیعی (LnPTH) انجام و در آنالیزها استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین هر زوج از متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون دو دامنه استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی در سه گروه ویتامین D از آنالیز واریانس یک‌طرفه با اصلاح توکی استفاده شد. کمبود آشکار (Deficiency) و کمبود خفیف (Insufficiency) ویتامین D به ترتیب به میزان‌های کمتر از 10 ng/mL و مساوی 10 ng/mL تا کمتر از 20 ng/mL اطلاق شدند. میزان‌های مساوی و بالاتر از 20 ng/mL طبیعی فرض شدند.^{۲۴}

برای برآورد میزان تراکم استخوان در مهره‌های کمری و گردن فمور از آنالیز رگرسیون خطی چند متغیره استفاده شد که در آن میزان تراکم استخوان به عنوان متغیر وابسته و متغیرهای سن (سال)، نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)، سال‌های سپری شده از یائسگی (سال)، سطح کلسیم سرم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، لگاریتم طبیعی PTH (پیکومول در لیتر) و سطح سرمی 25 -هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم در میلی‌لیتر) به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند. آنالیز همه‌ی داده‌ها در نرم‌افزار آماری SPSS

ناحیه را پیش‌گویی می‌کند. در هیچ‌یک از دو ناحیه‌ی فوق در مدل‌های طراحی شده سطح سرمی ویتامین D در مدل باقی‌مانده (جدول ۵).

جدول ۱- مشخصات پایه‌ی بالینی، بیوشیمیایی و تراکم استخوان در ۲۴۵ زن یائسه‌ی مورد بررسی

متغیر	میانگین±انحراف معیار	میان‌ه	فاصله‌ی بین چارکی ۲۵-۷۵	محدوده
مشخصات عمومی				
سن (سال)	۵۸ ± ۷	۵۷	۵۲-۶۲	۴۰-۸۰
مدت یائسگی (سال)	۹/۴ ± ۶/۸	۸	۴-۱۳	۱-۳۲
وزن بدن (کیلوگرم)	۶۹/۶ ± ۱۲/۱	۶۹	۶۰-۶۷	۴۰-۱۱۰
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۹/۶ ± ۴/۹	۲۹/۱	۲۶-۳۲/۴	۱۹/۵-۴۴/۵
مشخصات بیوشیمیایی				
۲۵ هیدروکسی ویتامین D (ng/mL)	۲۹/۳ ± ۲۴/۹	۲۱	۱۶-۳۱/۹	۱-۱۶۶
هورمون پاراتیروئید (Pmol/L)	۲/۹ ± ۱/۸	۲/۴	۱/۷-۳/۴	۰/۷-۱۰/۱
کلسیم سرم (mg/dL)	۹/۴ ± ۰/۸	۹/۴	۸/۸-۹/۸	۷/۲-۱۱/۵
فسفر سرم (mg/dL)	۳/۴ ± ۰/۷	۳/۳	۲/۹-۳/۸	۱/۷-۶
آلکالین فسفاتاز (IU/L)	۱۷۷ ± ۷۰	۱۶۸	۱۳۱-۲۱۵	۴۴-۴۱۲
آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان (IU/L)*	۲۷/۱ ± ۸/۴۳	۲۸/۲	۱۸/۳-۳۴/۵	۱۴-۴۱/۹
دزوکسی پیرییدینولین ادرار (nmol/L)†	۲۷/۹ ± ۱۷/۹	۲۷/۳	۱۳/۶-۳۹/۶	۶/۹-۷۹/۵
تراکم کل استخوان ران (g/cm ²)	۰/۹ ± ۰/۱۴			
تراکم گردن استخوان ران (g/cm ²)	۰/۸۴ ± ۰/۱۳			
تراکم استخوان تروکانتر (g/cm ²)	۰/۷۲ ± ۰/۱۲			
تراکم استخوان مهره‌های کمری (L2-L4) (g/cm ²)	۱/۰۲ ± ۰/۱۶			

* در ۱۳۱ نفر انجام شد؛ † در ۱۲۲ نفر انجام شد.

جدول ۲- مقایسه‌ی متغیرهای بیوشیمیایی و تراکم استخوان در سه گروه طبیعی، دارای کمبود خفیف و دارای کمبود آشکار ویتامین D در ۲۴۵ زن یائسه‌ی مورد بررسی

P	۲۵ هیدروکسی ویتامین D (ng/mL)		
	طبیعی ≥ ۲۰ (n=140)	دارای کمبود خفیف ۱۰ تا ۲۰ (n=92)	دارای کمبود آشکار < ۱۰ (n=13)
۰/۰۰۵	۲/۵ ± ۱/۵	۳/۳ ± ۲/۰*	۳/۳ ± ۲/۸
۰/۰۰۴	۹/۴ ± ۰/۸	۹/۴ ± ۰/۷	۸/۷ ± ۰/۸†
۰/۰۰۲	۳/۵۲ ± ۰/۶۹	۳/۲ ± ۰/۶۱*	۳/۳۹ ± ۰/۴۹
۰/۰۱۷	۱۸۳ ± ۶۳	۱۶۳ ± ۷۶	۲۲۷ ± ۵۳‡
N.S	۲۶/۸ ± ۸/۵	۲۵/۵ ± ۸/۴	۳۲/۵ ± ۷/۸
N.S	۲۹/۱ ± ۱۸/۷	۲۹/۴ ± ۱۸/۹	۱۷/۲ ± ۷/۸
N.S	۰/۸۹ ± ۰/۱۳	۰/۹۰ ± ۰/۱۴	۰/۹۷ ± ۰/۱۷
N.S	۰/۸۴ ± ۰/۱۳	۰/۸۴ ± ۰/۱۳	۰/۹۰ ± ۰/۱۶
N.S	۰/۷۲ ± ۰/۱۱	۰/۷۳ ± ۰/۱۲	۰/۷۸ ± ۰/۱۷
N.S	۱/۰۲ ± ۰/۱۵	۱/۰۱ ± ۰/۱۸	۱/۰۷ ± ۰/۱۳

* کمبود خفیف در مقابل طبیعی؛ † کمبود آشکار در مقابل طبیعی؛ ‡ کمبود آشکار در مقابل کمبود خفیف

جدول ۵- مدل‌های رگرسیون خطی چند متغیره برای برآورد میزان تراکم استخوان نواحی مختلف در ۲۴۵ زن یائسه‌ی مورد بررسی

P	ضریب‌های استاندارد شده‌ی رگرسیون خطی چند متغیره	SEM*	ضریب‌های رگرسیون خطی چند متغیره	متغیرها
				تراکم استخوان کل ران
<۰/۰۰۱	-۰/۲۴۵	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۵	سن (سال)
<۰/۰۰۱	۰/۳۱۹	۰/۰۰۲	۰/۰۰۹	نمایه‌ی توده‌ی بدن (Kg/m ²)
۰/۵۷	-۰/۰۵۶	۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱	مدت زمان یائسگی (سال)
۰/۵۹	-۰/۰۳	۰/۰۱۴	-۰/۰۰۶	کلسیم (mg/dL)
۰/۲۵	-۰/۰۹۷	۰/۰۱۷	-۰/۰۲۳	هورمون پاراتیروئید (pmol/L)
۰/۵۲	-۰/۰۶۵	۰/۰۰۰۵	-۰/۰۰۰۵	۲۵ هیدروکسی ویتامین D (ng/mL)
				R2 = ۰/۱۸
				تراکم استخوان گردن ران
<۰/۰۰۱	-۰/۳۱۱	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۶	سن (سال)
<۰/۰۰۱	-۰/۲۶۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۷	نمایه‌ی توده‌ی بدن (Kg/m ²)
۰/۶۳	-۰/۰۴۸	۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱	مدت زمان یائسگی (سال)
۰/۲۲	-۰/۰۸۸	۰/۰۱۳	-۰/۰۱۶	کلسیم (mg/dL)
۰/۰۳	-۰/۱۴۷	۰/۰۱۶	-۰/۰۲۳	هورمون پاراتیروئید (pmol/L)
۰/۹۹	۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۵	-۰/۰۰۰۹	۲۵ هیدروکسی ویتامین D (ng/mL)
				R2 = ۰/۲۰
				تراکم استخوان تروکانتریک
<۰/۰۰۱	-۰/۲۳۱	۰/۰۰۱	-۰/۰۰۴	سن (سال)
<۰/۰۰۱	۰/۳۶۶	۰/۰۰۲	۰/۰۰۹	نمایه‌ی توده‌ی بدن (Kg/m ²)
۰/۵۲	-۰/۰۶۴	۰/۰۰۲	-۰/۰۰۱	مدت زمان یائسگی (سال)
۰/۷۵	-۰/۰۱۴	۰/۰۱۲	-۰/۰۰۲	کلسیم (mg/dL)
۰/۲۴	-۰/۰۹۹	۰/۰۱۵	-۰/۰۲۰	هورمون پاراتیروئید (pmol/L)
۰/۵۱	-۰/۰۶۷	۰/۰۰۰۴	-۰/۰۰۰۴	۲۵ هیدروکسی ویتامین D (ng/mL)
				R2 = ۰/۲۱
				تراکم استخوان مهره‌های کمری (L2-L4)
۰/۴۴	-۰/۰۹۳	۰/۰۰۲	-۰/۰۰۲	سن (سال)
<۰/۰۰۱	۰/۲۲۸	۰/۰۰۲	۰/۰۰۷	نمایه‌ی توده‌ی بدن (Kg/m ²)
۰/۰۳۹	-۰/۱۵۸	۰/۰۰۲	-۰/۰۰۴	مدت زمان یائسگی (سال)
۰/۳۴	-۰/۰۷۴	۰/۰۱۸	-۰/۰۱۷	کلسیم (mg/dL)
۰/۹۴	-۰/۰۰۵	۰/۰۲۲	-۰/۰۰۲	هورمون پاراتیروئید (pmol/L)
۰/۷۵	۰/۰۲۵	۰/۰۰۰۴	-۰/۰۰۰۴	۲۵ هیدروکسی ویتامین D (ng/mL)
				R2 = ۰/۰۸

* SEM: Standard error of mean

بحث

در این مطالعه مقطعی - جمعیتی در زنان یائسه‌ی سالم جامعه‌ی شهر تهران با میانگی سطح سرمی ویتامین D معادل ۲۱ ng/mL، در آنالیزهای چندمتغیره انجام شده ارتباطی بین ویتامین D و میزان تراکم استخوان در نواحی مختلف مشاهده نشد، اما ارتباط منفی بین میزان LnPTH و تراکم استخوان ناحیه گردن فمور دیده شد.

از اوایل دهه‌ی هشتاد میلادی ارتباط موارد خفیف و کمبود تحت بالینی ویتامین D و کاهش تراکم استخوان به ویژه در افراد مسن مورد توجه قرار گرفته است. هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه به کاهش ویتامین D، از طریق افزایش نوسازی استخوان می‌تواند در کاهش تراکم استخوانی ناحیه‌ی کورتیکال نقش داشته باشد.^۲ از طرفی کاهش سطح سرمی کلسیم نیز می‌تواند با نقصان مینرالیزاسیون استخوان به این فرایند کمک نماید.^۲ در مطالعه‌های مختلف سطح سرمی ویتامین D با PTH رابطه‌ی منفی داشته است.^{۱۶،۱۷،۲۵} در مطالعه‌ی حاضر نیز بین سطح سرمی ویتامین D و LnPTH رابطه‌ی منفی مشاهده شد و از طرفی در ۱۸٪ افراد، PTH بالاتر از حد طبیعی وجود داشت. با توجه به اثرات هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه‌ی ناشی از کمبود ویتامین D، غالب مطالعه‌ها مؤید ارتباط مثبت بین سطح ویتامین D و تراکم استخوان هستند.^{۴-۱۳}

در مطالعه‌ی کاو^۵ بر روی ۱۳۸ زن ۴۵-۶۵ ساله میزان تراکم استخوان در مهره‌های کمری، گردن فمور و ناحیه‌ی بین تروکانتری ارتباط مستقیمی با سطح سرمی ویتامین D و ارتباط معکوس با PTH داشت. این ارتباط مستقل از عوامل مخدوش کننده‌ای مانند سن، نمایه‌ی توده‌ی بدن، سیگار و وضعیت عادت ماهیانه و استفاده از استروژن بوده است. در مطالعه‌ی مارتینز^۶ روی ۱۵۰ زن یائسه‌ی ۴۵-۷۴ ساله نیز ارتباط مستقیم بین تراکم استخوان مهره‌های کمری و سطح ویتامین D گزارش شد. در همین مطالعه در سنین بالای ۶۰ سال علاوه بر مهره‌های کمری، با تراکم استخوان نواحی گردن فمور، تروکانتر و مثلث وارد (Ward) نیز ارتباط مستقیم مشاهده شد. در مطالعه‌ی اوومز^۷ در ۳۳۰ زن به ظاهر سالم ۷۰ سال به بالا، تنها در سطح سرمی کمتر از ۱۲ ng/mL ارتباط مستقیمی بین سطح ویتامین D و تراکم استخوان گردن فمور و تروکانتر گزارش شد.

در مطالعه‌ی بزرگی^{۱۳} که توسط لپس و همکاران روی ۷۵۶۴ زن یائسه‌ی استئوپروتیک از ۲۵ کشور جهان انجام شد، اثر ویتامین D تنها بر ناحیه‌ی تروکانتر و در سطح سرمی کمتر از ۱۰ ng/mL مشهود بود. علاوه بر این، مطالعه‌های متعددی ارتباط منفی بین سطح سرمی PTH و تراکم استخوان به خصوص ناحیه‌ی گردن فمور را گزارش کرده‌اند.^{۵،۸،۱۰،۱۱} در مطالعه ما نیز علیرغم عدم وجود ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و میزان تراکم استخوان در گردن فمور به عنوان منطقه‌ای غنی از استخوان کورتیکال، ارتباط منفی بین LnPTH و تراکم استخوان مشاهده شد. این امر می‌تواند مؤید نقش کاتابولیک PTH روی استخوان کورتیکال باشد. مطالعه‌های هیستومورفیک مؤید این پدیده هستند.^{۲۶،۲۷} همچنین مطالعه‌های مختلف بالاتر بودن سطح PTH را در بیماران با شکستگی هیپ نشان داده‌اند.^{۲۸،۲۹}

مطالعه‌های دیگری نیز هم جهت با مطالعه‌ی ما مؤید فقدان ارتباط بین سطح ویتامین D و تراکم استخوان هستند.^{۱۴-۱۹} در مطالعه‌ی چاپوی روی ۴۴۰ زن ۷۵-۹۰ ساله از ۵ شهر مختلف فرانسه، ارتباط بین تراکم استخوان پروگزیمال فمور و سطح 25(OH)Vit D و PTH مشاهده نشد. اگرچه در همین مطالعه بین مارکرهای استخوانی نظیر آلکالن فسفاتاز اختصاصی استخوان، استئوکلسین و تراکم استخوان ناحیه فمور ارتباط معکوس وجود داشت.^{۱۶} در مطالعه‌ی تی‌سای^{۱۷} روی ۲۶۲ زن ۷۲-۴۰ ساله‌ی مناطق شهری چین با میانگین سطح سرمی ویتامین D معادل ۳۰/۷±۸/۲ ng/mL ارتباطی بین ویتامین D با تراکم استخوان و همچنین مارکرهای استخوانی گزارش نشد. در مطالعه‌ی سیگوردسان^{۱۸} روی ۲۱۸ زن بالای ۷۰ سال در ایسلند که میانگین دریافت کلسیم و ویتامین D بالایی داشتند، علی‌رغم ارتباط بین LnPTH و میزان تام تراکم استخوان، بین ویتامین D و تراکم استخوان ارتباطی مشاهده نشد. تفاوت یافته‌های مطالعه‌های فوق می‌تواند توجیه‌های متعددی داشته باشد. در برخی مطالعه‌ها که مؤید ارتباط مثبت بوده‌اند، این ارتباط در سطوح مشخصاً پایینی از ویتامین D^{۴،۷،۱۳} و گاه در افراد استئوپروتیک گزارش شده‌است.^{۴،۱۰،۱۲،۱۳} همچنین در برخی موارد این ارتباط در نواحی خاصی مانند گردن فمور و ناحیه‌ی تروکانتر، تنها در گروه‌های سنی مسن‌تر^{۶،۹} به اثبات رسیده است. تعداد کمی از این مطالعه‌ها جمعیتی بودند^{۱۶،۱۷} و در افراد مسن مقیم در خانه‌ی سالمندان انجام

می‌کنند. این یافته‌ها تأکیدی است بر اهمیت وجود عوامل متعدد دیگری که در این ارتباط نقش مستقلی دارند.

از محدودیت‌های این مطالعه علاوه بر مقطعی بودن و تعداد کم نمونه برای انجام برخی آنالیزهای زیرگروهی (علیرغم تعداد کافی نمونه‌ها جهت آزمون فرضیه اصلی)، عدم ثبت میزان دریافت کلسیم و ویتامین D در تک تک افراد مورد بررسی است، هر چند میانگین دریافت کلسیم و ویتامین D در همین گروه سنی و جنسی از کل مطالعه‌ی قند و لیپید تهران در دسترس می‌باشد. همچنین تنها دو مارکر نوسازی استخوان، در کمتر از نیمی از افراد شرکت‌کننده اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، در پژوهش حاضر، مانند سایر پژوهش‌های مشابه، تنها از یک نمونه‌ی خون برای بررسی ویتامین D، PTH و سایر متغیرهای بیوشیمیایی استفاده شد، در حالی‌که هریک از این متغیرها در هر فرد می‌تواند، به علت نوسان‌های اپیزودی و روزانه تغییرات قابل توجهی داشته باشد و از این طریق اثبات وجود برخی ارتباط‌های احتمالی را با مشکل مواجه می‌سازد.

برای بررسی دقیق‌تر ارتباط احتمالی در زیر گروه‌های نام‌برده شده، طراحی مطالعه با تعداد بیشتر نمونه و همچنین اندازه‌گیری سطح سایر مارکرهای اختصاصی نوسازی استخوان توصیه می‌شود. با تعداد نمونه‌ی بیشتر می‌توان در افراد مسن‌تر، در سطوح پایین‌تر ویتامین D و همچنین در افراد استئوپروتیک آنالیزهای مرتبط را انجام داد.

در نهایت به نظر می‌رسد در زنان یائسه‌ی به ظاهر سالم جامعه‌ی شهری، با میانه‌ی سطح سرمی ویتامین D در حد 21 ng/mL ، با وجود ارتباط معکوس بین LnPTH و سطح ویتامین D و همچنین ارتباط معکوس LnPTH با تراکم استخوان گردن فمور که مؤید نقش اثرهای سوء PTH روی استخوان کورتیکال است، ارتباط معنی‌دار مستقلی بین سطح ویتامین D و تراکم استخوان نواحی مختلف مشاهده نمی‌شود.

شده‌اند.^{۲۰} تفاوت میانگین دریافت کلسیم و ویتامین D در مطالعه‌های مختلف نیز می‌تواند تأثیرگذار باشد. به نظر می‌رسد بالاتر بودن سطوح دریافتی کلسیم و ویتامین D می‌تواند ارتباط مورد نظر را کمرنگ نماید.^{۱۹} در نهایت، نواحی مختلف استخوان با توجه به ترکیب متفاوت استخوان کورتیکال و تراکولر گاه در سطوح متفاوت ویتامین D ارتباط‌های متفاوتی را نشان می‌دهند. به طوری‌که تنها در سطوح پایین‌تر ویتامین D ارتباط با تراکم استخوان گردن فمور معنی‌دار می‌شود.^۷ مطالعه‌ی ما در بطن یک مطالعه‌ی جمعیتی روی زنان به ظاهر سالم که ۵۰٪ آن‌ها سطح ویتامین D کمتر از 21 ng/mL داشتند انجام شد. در این مطالعه همه‌ی افراد با بیماری‌ها مرتبط و مزمن از مطالعه خارج شدند. در نتیجه، یافته‌های مطالعه‌ی ما را باید در زمینه‌ی مطالعه‌های ذکر شده و با توجه به خصوصیت‌ها و عوامل ذکر شده مورد توجه قرار داد. به عبارتی، شاید جوان‌تر بودن، سالم‌تر بودن، نمونه‌گیری از یک مطالعه جمعیتی و شیوع به نسبت کمتر موارد شدید کمبود ویتامین D در مقایسه با مطالعه‌هایی که مؤید ارتباط بوده، بتوانند توجیه‌گر فقدان ارتباط مشاهده شده در مطالعه‌ی ما باشند. در این مطالعه آنالیزهای انجام شده در سطوح پایین ویتامین D (کمتر از 10 ng/mL) و همچنین در افراد استئوپروتیک و بالای ۶۰ سال نیز مؤید عدم وجود ارتباط بودند، هرچند بدیهی است کاهش تعداد نمونه‌های موجود در این طیف می‌تواند یکی از توجیه‌های اصلی عدم ارتباط باشد.

در مدل‌های طراحی شده علاوه بر LnPTH در گردن فمور، متغیرهای شناخته شده‌ی دیگری نظیر نمایه‌ی توده‌ی بدن، سن و سال‌های سپری شده از یائسگی نیز نقش مستقل در پیشگویی تراکم استخوان داشتند. قابل ذکر است که این مدل‌ها در ناحیه‌ی ستون فقرات کمری و گردن فمور به ترتیب تنها ۸٪ و ۲۰٪ تغییرات تراکم استخوان را پیش‌بینی

References

1. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 30: 1014-31.
2. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Review* 2001; 22: 477-501.
3. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1522-7.
4. Villareal DT, R Civitelli, A chine and Avioli. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72: 628-634

5. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density. Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D Concentrations in middle aged women. *BMJ* 1992; 305: 273-77.
 6. Martinez ME, del Campo MT, Sanchez-cabezudo MJ, Garcia JA, Sanchez Calvin MT, Torrijos A, et.al. Relations between calcified serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. *Calcif Tissue Int* 1994, 55: 253-6.
 7. Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJ, Popp-Snijders C, Bezemer PD, et.al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1177-84.
 8. Collins D, Jassani C, Fogelman I, suaminathan R. Vitamin D and bone mineral density. *Osteoporos Int* 1998; 8: 110-4.
 9. Melin AL, Wilske J, Ringertz H, Saaf M. Vitamin D status, parathyroid function and femoral bone density in an elderly Swedish population living at home. *Aging (Milano)* 1999; 11: 200-7.
 10. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 217-21.
 11. Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporos Int* 2001; 12: 24-7.
 12. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V. Lepez-Rodriquez F, Torres-Vale E, Escobar-Jimenez F. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1408-15.
 13. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212-21.
 14. Tsai KS, Wahner HW, Offord KP, Melton LJ 3rd, Kumar R, Riggs BL. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 241-3.
 15. Sowers MR, Wallace RB, Hollis BW, Lemke JH. Parameters related to 25-OH-D levels in a population-based study of women. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 621-8.
 16. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et.al Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7:439-43.
 17. Tsai KS, Hsu SH, Cheng JP, Yang RS. Vitamin D stores of urban women in Taipei: effect on bone density and bone turnover, and seasonal variation. *Bone* 1997; 20: 371-4.
 18. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, et al. Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 323-31.
 19. Sigurdsson G, Franzson L, Steingrimsdottir L, Sigvaldason H. The association between parathyroid hormone, vitamin D and bone mineral density in 70-year-old Icelandic women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 1031-5.
 20. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC Public Health* 2004 25; 4: 38.
۲۱. عزیزی فریدون، رئیس زاده فرید، میرسعید قاضی علی اصغر. کمبود ویتامین D در گروهی از ساکنان شهر تهران. پژوهش در پزشکی، ۱۳۷۹؛ سال ۲۴، شماره ۴، -صفحات ۲۹۱ تا ۳۰۳.
22. Larijani B, Bekheirnia MR, Soltani A, Khalili-Far A, Adibi H, Jalili RB. Bone mineral density is related to blood pressure in men. *Am J Hum Biol* 2004 ; 16: 168-71
 23. Larijani B. An overview of osteoporosis in Iran. First international osteoporosis seminar in Iran. Tehran, Iran 2004.
 24. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
 25. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJ, Rubertus F, van der Vijgh WJ, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 1005-10
 26. Lips P, Netelenbos JC, Jongen MJ, van Ginkel FC, Althuis AL, van Schaik CL, et.al. Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. *Metab Bone Dis Relat Res* 1982; 4: 85-93.
 27. Johnston CC, Norton J, Khairi MR, Kernek C, Edouard C, Arlot M, et al. Heterogeneity of fracture syndromes in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 551-6
 28. Benhamou CL, Tourliere D, Gauvain JB, Picaper G, Audran M, Jallet P. Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture. *Osteoporos Int* 1995; 5: 103-7.
 29. Compston JE, Silver AC, Croucher PI, Brown RC, Woodhead JS. Elevated serum intact parathyroid hormone levels in elderly patients with hip fracture. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 667-72.
 30. Meunier PJ, Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Duboeuf F. Can we stop bone loss and prevent hip fractures in the elderly? *Osteoporos Int* 1994; 4 Suppl 1: 71-6.

Original Article

The Association between Vitamin D and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

Hosseinpanah F, Rambod M, Ghafari HR, Azizi F.

Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University, M.C.
e-mail: fhospanah@endocrine.ac.ir

Abstract

Introduction: There are inconsistent data regarding the role of vitamin-D in determining bone mineral density (BMD) especially in less severe vitamin-D deficiency. The aim of this study was to investigate the possible association between 25(OH)D and BMD in healthy free-living postmenopausal women in a population-based study. **Materials and Methods:** We enrolled 245 postmenopausal women, aged between 40 to 80 years, randomly selected from the Tehran Lipid and Glucose Study. Measurements of BMD were taken at the lumbar spine and upper femur by dual X-ray absorptiometry; additional to demographic and anthropometric data, serum 25(OH)D, PTH, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase were measured according to the currently used laboratory methods. Bivariate and multivariate analyses were used to explore the association between 25(OH)D, BMD and other clinical and biochemical variables. **Results:** Mean age and duration of menopause were 58 ± 7 and 9.4 ± 6.8 years, respectively; 25(OH)D (29.3 ± 24.9 ng/ml) was <10 ng/ml and $11-20$ ng/ml in 5.2% (n=13) and 37.6% (n=92) of women, respectively; 25(OH)D correlated inversely with LnPTH ($r=-0.25$, $p<0.01$). However no association was found between 25(OH)D level and BMD at any of the skeletal scanning sites in bivariate analysis or multiple linear regression analyses, after adjusting for age, years since menopause, body mass index (BMI), calcium and LnPTH. In the multivariate analyses, BMD correlated inversely with LnPTH, in addition to age and BMI ($R^2=20\%$, $p=0.03$) only in femoral neck, but not at any other sites. **Conclusion:** This study showed no association between 25(OH)D and BMD in postmenopausal women.

Key word: Vitamin D, Bone mineral density, Parathormone (PTH), Postmenopausal women, Osteoporosis