

کمبود ویتامین «د» و ارتباط آن با استئوآرتریت زانو در مردان هرات *

(یک مطالعه Case series در سال ۲۰۲۰)

نگارنده: دکتر احمد طارق عزیزی^۱

کد اخلاقی مقاله: Afg-Gh.U.H.E.C-2020-004

چکیده

مطالعات متعدد نشان داده، که ویتامین «د»، تأثیری در پتوژنیز استئوآرتریت زانو دارد. این مطالعه جهت دریافت ارتباط میان سویه ویتامین «د» سیروم و استئوآرتریت زانو در کاهلان و همچنان نتیجه تطبیق مستحضرات ویتامین «د» بر استئوآرتریت زانو و مقایسه موارد فوق با چندین مطالعه دیگر انجام شده است.

این تحقیق به شکل آینده‌نگر و مجموعه واقعات انجام شده است. در این تحقیق به تعداد ۱۱۲ مریض (۷۸ زن و ۳۴ مرد) که طی سال ۲۰۲۰ به لوحه درد زانو مراجعه نموده‌اند، شامل‌اند. نزد این مریضان ابتدا رادیوگرافی زانو به وضعیت قدامی خلفی، به صورت ایستاده و جنبی اخذ شده، در مریضانی که تغییرات استئوآرتریت در رادیوگرافی مشاهده شد، بعداً میزان ویتامین «د» سیروم شان نیز تعیین گردید و ارتباط بین استئوآرتریت زانو و کمبود ویتامین «د» سیروم بررسی گردید؛ سپس نتیجه تداوی با مستحضرات ویتامین «د» در این مریضان، مورد مطالعه قرار گرفته و با چندین مطالعه دیگر مقایسه شد.

به تعداد ۱۱۲ مریض (۷۸ خانم و ۳۴ آقا)، که به لوحه درد زانو مراجعه نمودند و در رادیوگرافی تغییرات استئوآرتریت را نشان دادند، در این مطالعه گنجانیده شده‌اند. سن مریضان از ۳۵ الی ۸۴ سال بود. تاریخچه درد زانو از کم‌تر از یک سال الی بیش‌تر از ۱۰ سال بود. در اکثریت واقعات سویه ویتامین «د» کاهش یافته بوده و با تطبیق مستحضرات ویتامین «د» درد مریضان در طولانی‌مدت کاهش یافت.

کمبود ویتامین «د» شایع بوده و در کاهلان با استئوآرتریت زانو همراه است؛ از آنجایی که ویتامین «د» نقش مهمی در میتابولیزم استخوان و غضروف دارد، می‌توان ادعا کرد، که این ویتامین با شیوع و پیشرفت آرتریت تمام مفاصل، خصوصاً مفاصل زانو و هیپ ارتباط مستقیم دارد. در این مطالعه ارتباط بین کمبود ویتامین «د» و استئوآرتریت زانو دریافت شد.

واژه‌گان کلیدی: زانو، استئوآرتریت، کمبود ویتامین «د» و غضروف.

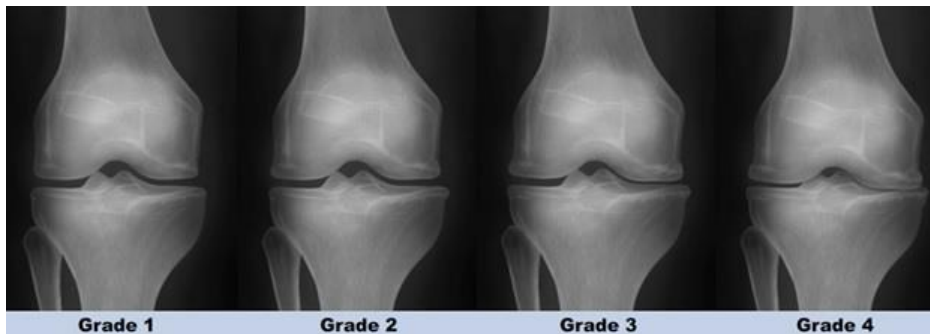
^{*} این تحقیق، با هزینه مالی پوهنتون غالب و از طریق کمیته تحقیقات پوهنخی طب معالجه‌وی و مرکز تحقیقات این پوهنتون انجام شده است.

^۱ متخصص ارتوپدی و تروماتولوژی، فوق تخصص آرتروسکوپی و آرتروپلاستی، استاد پوهنخی طب معالجه‌وی

پوهنتون غالب هرات

مقدمه

استئوآرتروز^۱ عبارت از یک پروسه سایش و فرسایش بوده، که در تمام مفاصل، عمدتاً در مفاصل زانو، بند پا، هیپ^۲ و مفاصل بین انگشتی دست‌ها و پاها ایجاد می‌گردد. در تمام دنیا، یکی از عوامل مهم درد و اختلال حرک مفاصل استئوآرتروز است^[۱]. چاقی و افزایش عمر جمعیت باعث افزایش واقعات عرضی استئوآرتروز شده است^[۲]. در ایالات متحده آمریکا، وقوعات استئوآرتروز ۱۳.۵٪ در سنین ۲۵ ساله‌گی و ۳۳.۶٪ در سنین ۶۵ ساله‌گی و بیش‌تر از آن در سال ۲۰۰۵ گزارش شده است^[۳]. مفصل زانو، به دلیل تحمل نمودن بیش‌تر وزن بدن، بیش‌تر معرض به استئوآرتروز می‌گردد. کالگرین و لاورینس استئوآرتروز زانو را نظر به تغییرات رادیوگرافی درجه‌بندی نموده‌اند (شکل و جدول^(۱)).



درجه ^۱ KL	تغییرات در رادیوگرافی
۰	عدم موجودیت تغییرات رادیوگرافیک استئوآرتروز
۱	شک کاهش مسافت مفصلی همراه با امکان موجودیت استئوفیت‌ها
۲	موجودیت قطعی استئوفیت‌ها همراه با امکان کاهش مسافت مفصلی
۳	استئوفیت‌های متعدد، کاهش واضح مسافت مفصلی، اسکروز و امکان سوءشکل استخوانی
۴	استئوفیت‌های بزرگ، کاهش قابل ملاحظه مسافت مفصلی، اسکروز شدید و سوءشکل واضح استخوانی

آخذهای ویتامین «د»^۴ در کاندروسیت‌های^۵ انسانی مشخص شد، که از طریق همین آخذها ویتامین «د» باعث تنظیم تولید متالوپروتئین‌ها^۶ و پروستاگلاندین ای^۷ می‌شوند^[۴]؛ چنین نشان داده شده، که ویتامین «د» به صورت مستقیم، بالای غضروف مفصلی تأثیر دارد، که این تأثیر از طریق آخذهای آن، که باعث تحریک سنتیز پروتیئوگلیکان^۸ در کاندروسیت‌های پخته می‌شود، انجام می‌یابد^[۵].

کمبود ویتامین «د»، شایع بوده و میلیون‌ها انسان به کمبود آن در سراسر جهان مصاب هستند^[۶]. ذخیره ویتامین «د» با افزایش سن در بدن کاهش یافته و این کاهش در خانم‌های مسن بیشتر دیده

^۱ Osteoarthritis ^۴ vitamin D ^۷ Prostaglandin E2

^۲ Hip ^۵ Chondrocytes ^۸ Proteoglycan

^۳ Kellgren Lawrence ^۶ Metalloproteins

می‌شود^[۷]. وقوع کمبود ویتامین «د» در کشورهای روبه انکشاف، رو به افزایش بوده و توجه دکتوران را بیش‌تر به خود جلب کرده است^[۸].

منابع عمده ویتامین د: منبع عمده ویتامین «د» در انسان‌ها در معرض قرارگرفتن جلد به شعاع آفتاب است^[۹]. بعضی از مواد غذایی، به صورت طبیعی ویتامین «د» دارند (انواع مختلف ماهی‌ها و روغن ماهی). در یک مطالعه، که به تازه‌گی انجام شده، نشان داده شده، که ماهی وحشی سالمون^۹ به صورت اوسط، در هر هزار گرام، ۵۰۰ الی ۱۰۰۰ یونیت^{۱۰} ویتامین «د» دارد^[۱۰]. در ایالات متحده آمریکا، بعضی انواع غنی‌شده مواد غذایی از قبیل شیر، آب میوه‌ها، بعضی نان‌ها، ماست و پنیر با ویتامین «د» در بازار وجود دارد.

تأثیرات کمبود ویتامین «د» بر روی سیستم عضلی اسکلتی: معیارهای متعددی برای تعیین کمبود ویتامین «د» ارائه شده‌اند. اکثر موافقان، که میزان ویتامین «د» کم‌تر از 50nmol/L و یا 20ng/ml را می‌توان فقدان این ویتامین گفت، و میزان ویتامین «د» بین 51-74nmol/L یا 21-29ng/ml را کمبود و میزان ویتامین «د» بیش‌تر از 30ng/ml را به مثابه مقدار کافی ویتامین «د» عنوان کرد^[۱۱].

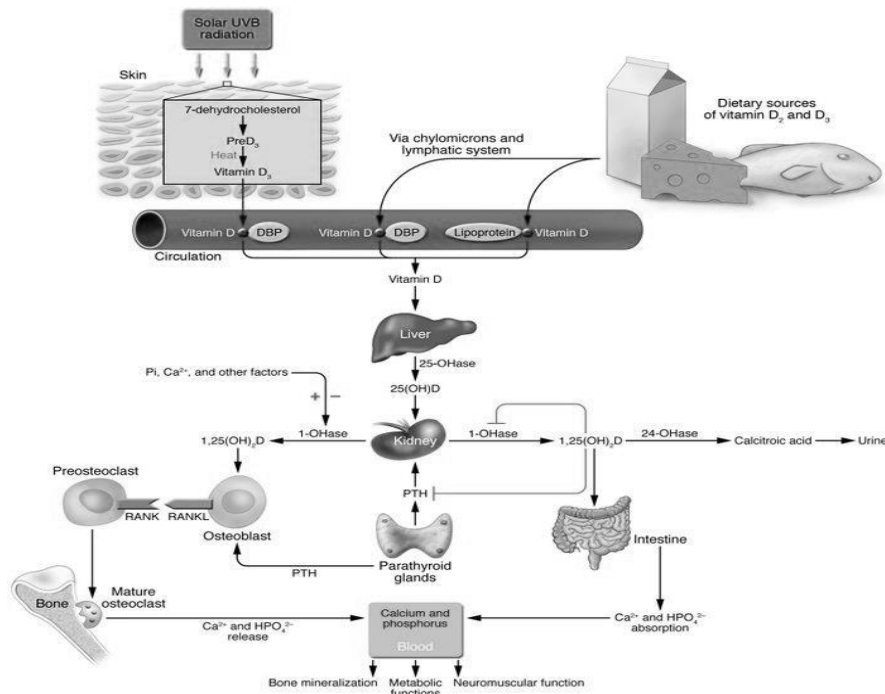
کمبود ویتامین «د» در اطفال، باعث تأخر رشد و به‌وجودآمدن مرضی‌یی به نام ریکتس^{۱۱} می‌شود. در بزرگسالان باعث به‌وجودآمدن و تشدید استئوپنیا^{۱۲} و استئوپروز^{۱۳} و افزایش ریسک^{۱۴} شکستگی‌ها می‌شود^[۱۱]. ضعیفی عضلانی با کمبود دوامدار ویتامین «د» دیده شده است؛ چنان‌که یک آخذه از ویتامین «د» در عضلات اسکلتی دیده شده، و کمبود دوامدار ویتامین «د» باعث ضعف عضلانی و افزایش ریسک افتیدن می‌شود. در افراد بزرگسال، کمبود ویتامین «د» باعث اختلال در منرالایزیشن^{۱۵} اسکلت می‌گردد. استئوئیدهای منرالایز نشده^{۱۶} باعث کاهش حمایت پوشش پریوستی^{۱۷} شده؛ به همین لحاظ، مریضان مصاب استئومالاسیا^{۱۸} از درد و ناراحتی عمومی رنج می‌برند^[۱۲]. تشخیص این مریضان، ممکن است با مریضان فایبرومیالجیا^{۱۹}، امراض استحال‌هوی مفاصل، آرتریت‌ها و امراض دیگری مغالطه شود^[۱۱].

علل کمبود ویتامین «د»: مهم‌ترین منبع ویتامین «د» در انسان‌ها در معرض شعاع آفتاب قرارگرفتن است. هر عاملی که باعث اخلال تابش اشعه ماورای بنفش آفتاب بر روی جلد گردد، می‌تواند ترکیب ویتامین «د» را مختل سازد. میلانین^{۲۰} در جذب ویتامین «د» اهمیت زیادی دارد؛ از این رو، تیره‌بودن رنگ جلد، باعث افزایش تولید ویتامین «د» می‌گردد^[۱۳].

⁹ Salmon ¹² Osteopenia ¹⁵ Mineralization ¹⁸ Osteomalacia
¹⁰ IU ¹³ Osteoporosis ¹⁶ Un mineralized ¹⁹ Fibromyalgia
¹¹ Rickets ¹⁴ Risk ¹⁷ Periosteal ²⁰ Melanin

قرار گرفتن مستقیم در معرض شعاع آفتاب، باعث جذب شعاع ماورای بنفش خورشید شده و تا ۹۹٪ تولید ویتامین «د» را افزایش می دهد. افزایش سن، باعث کاهش تجمع ۷ دیهایدرو کولیکلسیفرول^{۲۱} که پیش ساز ویتامین «د» در جلد است، می شود؛ چون ویتامین «د» یک ویتامین منحل در شحم است و به وسیله حجرات چربی، جذب می شود؛ فلذا در اشخاص چاق به همین دلیل کمبود ویتامین «د» به وجود می آید. استفاده از بعضی دواها به شمول دواهای ضد اختلاج، گلوکو کورتیکوئیدها نیز باعث کمبود ویتامین «د» می شوند.^[۱۴]

میکانیزم اثر ویتامین «د»: ویتامین «د» در کبد به $25(OH)D$ تبدیل شده و بعداً در کلیه به $1,25(OH)_2D$ تبدیل می شود؛ برعلاوه، مطالعات چنین نشان داده، که سایر انساج بدن مانند مکروفاژها^{۲۲}، مغز، امعای غلیظه، پروستات^{۲۳}، پستان توانایی انزایمی را برای تولید $1,25(OH)_2D$ دارند. $1,25(OH)_2D$ بعد از تولید شدن در کلیه ها، داخل دوران شده و خود را به انساج هدف خود، که در امعا و استخوان قرار دارند، می رساند و بالای آخذهای ویتامین «د» قرار گرفته، باعث جذب کلسیم در امعا و تحریک فعالیت استئوکلاست ها^{۲۴} می گردد؛ هم چنان چنین گزارش شده است که $1,25(OH)_2D_3$ باعث نهی انکشاف حجرات سرطانی شده، تشکل اوعیه جدید را در ناحیه سرطانی کاهش می دهد.^[۱۵]



²¹ Cholecalciferol

²² Macrophages

²³ Prostate

²⁴ Osteoclasts

وقایه و تداوی کمبود ویتامین «د»: اکادمی اطفال امریکا، توصیه می‌کند، که تمام اطفال و کاهلان الی سن ۵۰ سال روزانه به مقدار ۲۰۰ یونت ویتامین «د» و کاهلان بیش‌تر از ۷۰ سال به مقدار ۴۰۰ الی ۶۰۰ یونیت ویتامین «د» ضرورت دارند. بنیاد ملی استئوپروز به تازه‌گی برای تمام خانم‌ها در سنین بعد از یائسه‌گی مقدار ۸۰۰ الی ۱۰۰۰ یونت ویتامین «د» را روزانه توصیه می‌کند.^[۱۶]

مطالعات متعددی در رابطه به کمبود ویتامین «د» و استئوآرتریت، فعالیت فیزیکی، قدرت عضلانی، کیفیت زنده‌گی، چاقی و نتایج صحتی آن وجود دارند^[۱۷]؛ باین وجود، تحقیقی که ارتباط بین سویه ویتامین «د» و استئوآرتریت زانو را در کاهلان مورد بررسی قرار داده باشد، خصوصاً در افغانستان وجود ندارد. هدف از این تحقیق، مطالعه ارتباط کمبود ویتامین «د» با استئوآرتریت زانو در افراد مَسَن در هرات است.

روش تحقیق: این تحقیق، به شکل آینده‌نگر و مجموعه واقعات انجام شده است. در این تحقیق، به تعداد ۱۱۲ مریض (۷۸ زن و ۳۴ مرد)، که طی سال ۲۰۲۰ به لوحه درد زانو مراجعه نموده‌اند، شامل‌اند. نزد این مریضان ابتدا رادیوگرافی زانو به وضعیت قدامی خلفی، به صورت ایستاده و جنبی اخذ شده، در مریضانی که تغییرات استئوآرتریت در رادیوگرافی مشاهده شد، بعداً میزان ویتامین «د» سیروم شان نیز تعیین گردید و ارتباط بین استئوآرتریت زانو و کمبود ویتامین «د» سیروم بررسی گردید. این مریضان نظر به محدوده سنی (کم‌تر از ۵۰ سال و بیش‌تر از ۵۰ سال)، جنس، مدت زمان موجودیت اعراض، سویه ویتامین «د» سیروم، درجه استئوآرتریت زانو (درجه‌بندی KL) مورد مطالعه قرار گرفتند. بعد از تطبیق ویتامین «د» مریضان در مراجعه بعدی خواسته شده و بعد از ارزیابی اعراض ویتامین «د» سیروم شان مجدداً معاینه گردید. مریضانی که در رادیوگرافی تغییری نشان نداده‌اند، شامل این مطالعه نگردیده‌اند؛ هم‌چنان مریضانی که در جریان سه ماه قبل از مراجعه، ویتامین «د» اخذ نموده بودند، نیز از مطالعه اخراج شدند؛ سپس چندین مقاله علمی از پَب مید که بین سال‌های ۲۰۰۵ الی ۲۰۱۵ انجام شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفته و از نقطه‌نظر تعداد نمونه‌ها، نسبت مرد به زن، محدوده سنی، سویه ویتامین «د» سیروم، نوعیت مطالعه و نتایج حاصله با این تحقیق، مورد مقایسه قرار گرفتند.

مناقشه

اخیراً، نشان داده شده، که ویتامین «د» باعث تغییرات در دوره امراض سیستمیک مختلفی می‌گردد^[۱۷]؛ از آن جایی که ویتامین «د» نقش عمده‌یی در میتابولیزم استخوان و غضروف دارد، می‌توان ادعا کرد، که این ویتامین با شیوع و پیش‌رفت آرتتریت تمام مفاصل، خصوصاً مفاصل وزن‌بردار، از جمله مفصل زانو و هیپ، ارتباط مستقیم دارد.

در این مطالعه، هم‌چنان مقایسه با مطالعات متعدد دیگر، از جمله در پنج مطالعه بین استئوآرتریت عرضی زانو و کم‌بود ویتامین «د» ارتباط موجود است.

Heidari و هم‌کاران او گزارش دادند، که شیوع کم‌بود ویتامین «د» بیش‌تر در جوانان دیده شده و ارتباط واضح بین آن و استئوآرتریت زانو در مریضان جوان‌تر > ۶۰ سال وجود دارد^[۱۸].

Jenson و هم‌کاران چنین می‌گویند که: شیوع کم‌بود ویتامین «د» در مریضان مسنی که به دلیل استئوآرتریت پیش‌رفته زانو، کاندید تعویض مفصل بودند قابل دید است^[۱۹].

Mohamed و هم‌کاران، در مطالعه خویش شیوع تغییرات ویتامین «د» را در مریضان تازه‌تشخیص‌شده استئوآرتریت، بعد از یائسه‌گی ارزیابی کردند^[۲۰].

Ding و هم‌کاران، نشان دادند، که ارتباط واضحی بین کم‌بود ویتامین «د» و افزایش تخریبات غضروف مفصلی دیده نشده است^[۲۱].

Muraki و هم‌کاران، چنین گزارش دادند، که ارتباطی بین کم‌بود ویتامین «د» و تغییرات رادیوگرافیک استئوآرتریت وجود ندارد؛ بل که کم‌بود ویتامین «د» همراه است با درد زانو^[۲۲].

در این تحقیق، نیز ارتباط مشخصی بین کم‌بود ویتامین «د» و استئوآرتریت زانو دیده شد؛ چنان‌که در اکثریت مریضان مصاب به استئوآرتریت زانو، سویه ویتامین «د» سیروم نیز کاهش یافته، دریافت گردید و با تطبیق مستحضرات ویتامین «د»، به صورت طولانی‌مدت درد مریضان کاهش یافته؛ ولی تغییراتی در رادیوگرافی مریضان به ملاحظه نرسید. مقایسه مطالعات فوق با این تحقیق در جدول ذیل نشان داده شده است:

اسم محقق (سال و محل تحقیق)	تعداد نمونه‌ها	مذکر / مونث	Baseline vit D level (ng/ml)	Baseline age	میتود تحقیق	نتایج
Heidari et al (2011, Iran) ²⁶	208	NA	Knee OA : 23.8 ± 18.8, Control : 34.5. ± 29.6 ng/ml	Knee OA 60.2 ± 12.9 years and controls 60.1 ± 10.2 years	case control	ارتباط واضح بین کم‌بود ویتامین «د» و استئوآرتریت زانو در مریضان جوان (سنین کم‌تر از ۶۰ سال) وجود داشت.

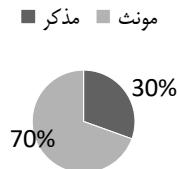
شیوع ۲۴ درصدی کم‌بود ویتامین «د» در مریضانی که به دلیل استئوآرتریت پیش‌رفته زانو کاندید ارتروپلاستی بودند.	cross sectional	40	71.4	42:58(58/81)	139	JA Janse n et al (2013, UK) ²⁹
سویه‌های پایین ویتامین «د» در مریضان جدیداً تشخیص شده استئوآرتریت زانو در دوران یائسه‌گی در مریضان مصری (۵۰ الی ۶۰ ساله کی) دیده شد.	cross sectional	25 ± 1.6	54.7 ± 3.2	22:78(10/36)	46	Moha med A.Abu Maaty et al (25)20 13, Egypt
ارتباط مشخصی- بین کم‌بود ویتامین «د» و استئوآرتریت زانو وجود نداشت، ولی ارتباط واضحی بین تخریبات غضروف زانو و کم‌بود ویتامین «د» دریافت شد.	Cohort	52.8	61	50:50(40/440)	880	Ding C et al (2009, Austra lia) ³¹
ارتباط مشخصی- بین کم‌بود ویتامین D و استئوآرتریت که با رادیوگرافی تشخیص شده‌اند دیده نشدند، ولی چنین مشخص شد، که کم‌بود ویتامین «د» با درد زانو هم‌راه است.	cross sectional	42.5	65.6 ± 2.7	49:51 (388/399)	787	Murak i S et al (2011, Japan) ²²
ارتباط مشخصی- بین کم‌بود ویتامین «د» و استئوآرتریت زانو دیده شد. با تطبیق مستحضرات ویتامین «د» درد مریضان به صورت طولانی‌مدت کاهش یافت، ولی تغییری در رادیوگرافی به مشاهده نرسید.	Case series	14.9±7	35-81	70:30 (78/34)	112	Azizi A.T. et al (2020, afgha nistan)

نتیجه‌گیری

به تعداد ۱۱۲ مریض، که به لوحه درد زانو مراجعه نمودند، در این مطالعه گنجانیده شده‌اند. مریضانی که در رادیوگرافی زانو، که به حالت ایستاده اخذ شد، تغییرات استئوآرتریت را نشان ندادند؛

همچنان مریضانی که در جریان اخذ تاریخچه مشخص شد، که از مستحضرات ویتامین «د» در گذشته نزدیک استفاده کرده‌اند، از مطالعه اخراج شدند. از جمله ۱۱۲ مریض، ۷۸ مریض مؤنث و ۳۵ مریض مذکر بودند (گراف ۱).

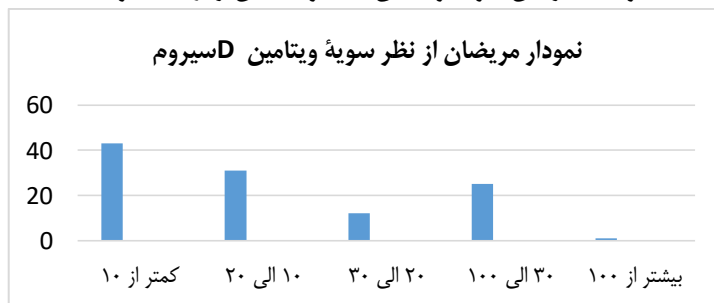
گراف مریضان از نظر جنس



سن مریضان بین ۳۵ الی ۸۴ ساله‌است، که اوسط سن ۵۹.۵ سال بودند. البته مریضان از نظر سنی به دو بخش کمتر از ۵۰ سال و بیش‌تر از ۵۰ سال تقسیم شدند، که ۴۹ مریض زیر ۵۰ سال و ۶۳ مریض بالای ۵۰ سال عمر داشتند. مدت زمان موجودیت اعراض در مریضان به شکل بیش‌تر از ۱۰ سال بین ۵ تا ۱۰ سال بین ۱ تا ۵ سال و کمتر از ۱ سال ارزیابی شد، که از جمله ۱۷ مریض اعراض شان بیش‌تر از ۱۰ سال، ۱۳ مریض بین ۵ تا ۱۰ سال، ۶۳ مریض بین ۱ الی ۵ سال و ۱۹ مریض اعراض را در کمتر از ۱ سال حکایت می‌کردند (جدول).

تعداد مریضان	زمان موجودیت اعراض
۱۹	> ۱ سال
۶۳	۱ الی ۵ سال
۱۳	۵ الی ۱۰ سال
۱۷	< ۱۰ سال

سویه ویتامین «د» سیروم مریضان به ng/ml اندازه شده و به گروه‌های کمتر از ۱۰، بین ۱۰ تا ۲۰، بین ۲۰ تا ۳۰، بین ۳۰ تا ۱۰۰ و بیش‌تر از ۱۰۰ تقسیمات شدند. از جمله ۱۱۲ مریض، ۴۳ مریض سویه ویتامین «د» کمتر از ۱۰، ۳۱ مریض، بین ۱۰ تا ۲۰، ۱۲ مریض، بین ۲۰ تا ۳۰، ۲۵ مریض، سویه بین ۳۰ تا ۱۰۰ و یک مریض سویه ویتامین «د» وی بیش‌تر از ۱۰۰ بود (گراف ۲).



درجه استئوآرتریت زانو، که به اساس درجه‌بندی کالیگرین لاورینس ارزیابی شد، از جمله ۱۱۲ مریض ۲۱ مریض در درجه ۱، ۲۹ مریض، درجه ۲، ۳۸ مریض، درجه ۳ و ۲۴ مریض، درجه ۴ تقسیم‌بندی شدند (چارت ۳)؛ بعد از تداوی با ویتامین «د» در مراجعه بعدی، مریضان از نقطه نظر شدت اعراض ارزیابی شدند، که از جمله ۱۱۲ مریض، اعراض ۸۹ مریض کاهش یافته، اعراض ۱۳ مریض بدون تغییر مانده و اعراض ۱۰ مریض افزایش نموده بود.



سرچشمه‌ها

1. Felson D.T. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med. 2006;354:841–848. [PubMed] [Google Scholar]
2. Yuguang Z., Hordan Joanne M. Epidemiology of osteoarthritis. Clin Geriatr Med. 2010;26(3):355–369. August. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
۳. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmrick C.G. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the united states. Part II. Arthritis Rheum. 2008;58(1):26–35. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Tetlow L.C., Woolley D.E. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinase in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. Osteoarthritis Cartil. 2001;9(5):423–431. [PubMed] [Google Scholar]
5. Corvol M.T., Dumontier M.F., Tsagris L., Lang F., Bourguignon J. Cartilage and vitamin D in vitro (author's transl) Ann Endocrinol (Paris) 1981;42:482–487. [PubMed] [Google Scholar]
6. Hollick M.F., Chen T.C. Vitamin deficiency a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):1080S–1086S. [PubMed] [Google Scholar]
7. Tsai K.S., Wahner H.W., Offord K.P., Melton L.J., Kumar R., Riggs B.L. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. Calcif Tissue Int. 1987;40(5):241–243. [PubMed] [Google Scholar]
8. Raju V., Vipul V., Amit K.A., Javed J. Resurgence of vitamin D: Old wine in new bottle. J Clin Orthop Trauma. 2015;6(3):173–183. Epub 2015 Mar 26. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

9. Holick MF. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. In: Pang PKT, Schreibman MP. eds. Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications. Vol 3. Orlando, FL: Academic Press, Inc (Harcourt Brace Jovanovich), 1989:7–43.
10. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys 2007;460:213–7. [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–81. [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
12. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. J Biol Chem 1985;260:8882–91. [Google Scholar](#) [PubMed](#)
13. Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. Lancet 1974;1:229–33. [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
14. Zhou C, Assem M, Tay JC, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. J Clin Invest 2006;116:1703–12. [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
15. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D. photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ. ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006:129–37.
16. National Osteoporosis Foundation. Statement on calcium and vitamin D. Internet: <http://www.nof.org/prevention/calcium/htm> (accessed 16 November 2007).
17. Urquhart D.M., Tobing J.F., Hanna F.S. What is the effect of physical activity on the knee joint? A systematic review. Med Sci Sports Exerc. 2011; 43:432–442. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Heidari B., Heidari P., Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. International Orthopaedics (SICOT) 2011; 35:1627–1631. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Jansen J.A., Haddad F.S. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. Ann R Coll Surg Engl. 2013;95 569–57. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Mohamed A.A., Hanafi R.S., Badawy S.E. Association of suboptimal 25-hydroxyvitamin D levels with knee osteoarthritis incidence in post-menopausal Egyptian women. Rheumatol Int. 2013;33(11):2903–2907. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Ding C., Cicuttini F., Parameswaran V. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. Arthritis Rheum. 2009; 60:1381–1389. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Muraki S., Dennison E., Jameson K. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19:1301–1306. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)