

ارتباط میان سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز

پروانه صانعی^۱، امین صالحی ابرقویی^۲، احمد اسماعیل زاده^{۳*}

چکیده

مقدمه: اگر چه بسیاری از مطالعات مقطعی ارتباط میان سطوح ویتامین D سرمی و نمایه توده بدنی را مورد بررسی قرار داده‌اند، یافته‌های آنها ضد و نقیض است. این مرور سیستماتیک و متاآنالیز به منظور جمع‌بندی رابطه میان سطوح ویتامین D سرمی و نمایه توده بدنی در بزرگسالان در مطالعات مقطعی به چاپ رسیده انجام شد.

روش‌ها: تمامی مطالعات منتشر شده تا مارس ۲۰۱۲ میلادی با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Science، SCOPUS و Google scholar مورد جست و جو قرار گرفت. از میان ۴۱ مطالعه‌ای که همبستگی بین سطوح ویتامین D سرمی و نمایه توده بدنی را گزارش کرده بودند، ۸ مطالعه که روش نمونه‌گیری تصادفی در بزرگسالان سالم را به کار برده بودند در این مرور سیستماتیک و متاآنالیز گنجانده شدند.

یافته‌ها: در مجموع ۱۰ ضریب همبستگی از ۸ مطالعه استخراج شد. به طور کلی این مطالعات ۸۰۴۶ نفر را شامل می‌شدند. ارتباط معکوس معنی‌داری بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی وجود داشت (fisher's $Z=-0/10$ و $P=0/15$ -) و $CI=-0/06$ و $95\% P=0/04$ ؛ البته عدم تجانس بین مطالعات معنی‌دار بود. آنالیز زیر گروه‌ها بر اساس جنس آشکار ساخت که ضریب همبستگی کلی در گروه زنان $0/08$ - ($CI=-0/17$ و $95\% P<0/001$) و در مردان $0/11$ - بود ($CI=-0/08$ و $95\% P<0/001$)؛ اگر چه عدم تجانس در گروه زنان همچنان به چشم می‌خورد. در گروه زنان، آنالیز زیر گروه‌ها بر اساس محل مطالعه نشان داد که همبستگی معکوس معنی‌داری بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی در کشورهای پیشرفته وجود دارد (fisher's $Z=-0/16$ و $P=0/11$ -) و $CI=-0/21$ و $95\% P<0/001$) اما این ارتباط در زنان کشورهای در حال پیشرفت معنی‌دار نبود (fisher's $Z=0/03$ و $P=0/10$ و $CI=-0/04$ و $95\% P=0/45$).

نتیجه‌گیری: ارتباط معکوس معنی‌داری بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی در این جمعیت نمایانگر بزرگسال - به جز در زنان کشورهای در حال پیشرفت- وجود داشت. مطالعات بیشتر به خصوص در کشورهای در حال پیشرفت و مردمانی که نزدیک به خط استوا زندگی می‌کنند، مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، نمایه توده بدنی، چاقی، مطالعات مقطعی، متاآنالیز

۱- مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

۲- گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

* **نشانی:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده بهداشت، گروه تغذیه، تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۷۶، نمابر:

۰۳۱۱-۶۶۸۲۵۰۹، پست الکترونیک: esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir

مقدمه

چاقی در سر تا سر جهان تبدیل به یک معضل سلامتی همه‌گیر شده است [۱]. شیوع چاقی نسبت به سال ۱۹۸۰ میلادی دو برابر شده است و در سال ۲۰۰۸ میلادی (۱۳۸۸ شمسی) تعداد افراد بزرگسال دچار اضافه وزن و چاقی در دنیا به رقم ۱/۵ بلیون رسیدند [۲]. چاقی به عنوان یک عامل خطر شناخته شده برای بسیاری از بیماری‌های مزمن و اختلالات متابولیک، حاصل تقابل وراثت و عوامل محیطی از قبیل رژیم غذایی، بی‌فعالیتی و استرس می‌باشد [۳]. در سال‌های اخیر کمبود ویتامین D که هم در کودکان و هم در بزرگسالان به وفور دیده می‌شود [۴]، در تحقیقات انجام شده بر روی چاقی توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۵،۶]. وضعیت تغذیه‌ای این ویتامین با دیگر مشکلات سلامتی هم در ارتباط است. یک مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز بر روی ۲۸ مطالعه مشاهده‌ای ثابت کرد که سطوح بالای ویتامین D در بزرگسالان با کاهش قابل توجهی در خطر بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک همراه است [۷]. در مقابل، سطوح پایین ویتامین D با بروز چاقی مرتبط دانسته شده است [۸]. همچنین گزارش شده است که افراد چاق در مقایسه با افراد طبیعی، سطوح خونی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D پایین‌تری دارند. سطوح پایین ویتامین D در افراد چاق به علت ذخیره این ویتامین محلول در چربی در بافت چربی می‌باشد [۵،۹]. کمتر در معرض قرار گرفتن پوست با نور آفتاب به خاطر سطح پایین فعالیت بدنی در افراد چاق هم در این امر دخیل است [۱۰]. با این حال در یافته‌های به دست آمده از مطالعات مشاهده‌ای تناقض وجود دارد. برخی از مطالعات هم‌گروهی چاقی را به عنوان یک پیشگویی کننده قوی تغییرات سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D معرفی کرده‌اند [۱۱-۱۳]، در حالی که برخی دیگر از این مطالعات نتوانسته‌اند به چنین یافته‌ای دست یابند [۱۴]. در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی (RCT) هم، اثرات مفید مکمل ویتامین D بر تنظیم وزن بدن در برخی تحقیقات به ثبت رسیده است [۱۸-۱۱،۱۵] ولی بعضی دیگر از تحقیقات چنین تأثیری را مشاهده نکرده‌اند [۱۹،۲۰]. یک

متاآنالیز بر روی ۷ کارآزمایی بالینی نشان داده که مکمل ویتامین D سبب تسریع کاهش وزن یا توده چربی بدن نمی‌شود [۱۰]. این تناقضات در میان مطالعات ارزیابی کننده ارتباط ویتامین D و چاقی، در مطالعات مقطعی مشهودتر است [۲۱]. برخی از این دسته مطالعات، همبستگی معکوسی را بین ویتامین D و چاقی گزارش کرده‌اند [۲۱-۲۵]؛ بعضی دیگر، به ارتباط معنی‌داری دست نیافته‌اند [۲۶-۲۸] و گروهی هم به ارتباط مثبتی رسیده‌اند [۲۹،۳۰،۲۶،۲۵،۱۱]. البته باید این نکته را مد نظر داشت که در تحقیقات صورت گرفته، تفاوت‌های محسوسی که در روش اجرا، جمعیت‌های مورد مطالعه و ارائه یافته‌ها به چشم می‌خورد، تفسیر یافته‌ها را مشکل می‌سازند. بیشتر مطالعات مقطعی صورت گرفته بر روی ارتباط سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی بر روی جمعیت بزرگسال بوده است [۳۱-۳۵،۲۷،۲۴،۲۲،۴] ولی تا کنون هیچ متاآنالیزی برای خلاصه کردن نتایج این مطالعات مقطعی صورت نگرفته است. اگر چه اخیراً یک مطالعه مروری سیستماتیک بر روی جمعیت اقلیت‌ها به انجام رسیده است [۳۶] ولی به علت هتروژن بودن طراحی مطالعات و شاخص‌های اندازه‌گیری شده، محققین این مطالعه نتوانستند متاآنالیزی بر روی ارتباط ویتامین D و چاقی و بیماری‌های مزمن مرتبط با چاقی انجام دهند. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف مرور سیستماتیک بر روی مطالعات مقطعی موجود که همبستگی سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی را گزارش کرده بودند و انجام متاآنالیز بر روی آنها و تعیین منابع احتمالی گوناگونی در یافته‌ها صورت گرفت.

روش‌ها

یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز بر روی مطالعات ارزیابی کننده همبستگی میان سطوح سرمی ویتامین D و نمایه توده بدنی در بزرگسالان انجام شد. مقادیر ۲۵-هیدروکسی ویتامین D به عنوان شاخص وضعیت ویتامین D به کار گرفته شد.

روش جستجوی مطالعات: در این مطالعه تمامی مطالعات به چاپ رسیده تا مارس ۲۰۱۲ میلادی با استفاده از

اجرای شرایط خروج، ۸ مطالعه برای آنالیز حاضر باقی ماندند [۶۲-۲۶، ۲۷، ۲۹، ۳۰، ۵۹]. دیاگرام فرآیند انتخاب مطالعات در شکل ۱ آمده است.

استخراج اطلاعات: دو تن از نویسندگان اطلاعات مربوط به نام نویسنده اول، تاریخ چاپ، حجم نمونه، سن و جنس شرکت کنندگان، محل تحقیق، روش نمونه‌گیری، روش اندازه‌گیری سطوح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، روش آماری استفاده شده، همبستگی گزارش شده بین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی را به صورت مجزا از مقالات استخراج کردند. مقاله به چاپ رسیده از Gannage-Yared و همکاران [۲۹] و همچنین Vaidya و همکاران [۵۹] همبستگی بین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی را به صورت مجزا در زنان و مردان مورد مطالعه گزارش کرده بودند؛ یکی از این مطالعات [۲۹] همبستگی در کل جمعیت را هم گزارش کرده بود ولی ما به همبستگی‌های گزارش شده در دو جنس بسنده کردیم. میانگین و انحراف معیار و محدوده نمایه توده بدنی و سطوح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرمی گزارش شده در مطالعات هم استخراج شد.

تجزیه و تحلیل‌های آماری: همبستگی‌های گزارش شده مابین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی و حجم نمونه‌ها برای محاسبه فیشر-Z و خطای استاندارد آن در متاآنالیز به کار گرفته شد [۶۳]. اثر کلی از روش DerSimonian and Laird [۶۴] با استفاده از مدل اثرات تصادفی -که تفاوت بین مطالعات را مد نظر قرار می‌دهد- مشتق شد. آنالیز زیر گروه‌ها به منظور یافتن منابع احتمالی عدم تجانس به کار گرفته شد. عدم تجانس بین زیر گروه‌ها با استفاده از مدل اثرات ثابت مورد ارزیابی قرار گرفت. عدم تجانس آماری بین مطالعات با استفاده از آزمون Cochran's Q و I square [۶۵] ارزیابی شد. برای یافتن منبع هتروژن بودن، متا رگرسیون براساس میانگین نمایه توده بدنی و سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرمی انجام شد. به منظور کشف اثر احتمالی میزان تداخلات وابسته به یک مطالعه به خصوص یا تعدادی از مطالعات، از آنالیز حساسیت استفاده شد. تورش چاپ هم با استفاده از طرح قیف Begg's مورد بررسی قرار گرفت. ارزیابی آماری

پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Science، Pub Med، SCOPUS و Google scholar مورد جست و جو قرار گرفت. کلید واژه‌های مورد استفاده برای جستجوی منابع از پایگاه عناوین موضوعی پزشکی (MESH) انتخاب شده و عبارت بودند از: "25-hydroxy vitamin D"، "vitamin D"، "cholecalciferol"، "calcidiol" و "25(OH) D" در ترکیب با "body mass index"، "obese"، "weight"، "obesity"، "BMI"، "waist"، "waist circumference"، "adiposity"، "adipose" و "fat". هیچ محدودیت زبانی یا زمانی برای جستجو اعمال نشد. همچنین فهرست منابع مقالات مربوطه توسط نویسندگان مورد بازبینی قرار گرفت تا از کامل بودن منابع، اطمینان حاصل شود. استخراج اطلاعات توسط دو نفر از نویسندگان به صورت مجزا انجام شد. هر گونه عدم توافقی با نویسنده سوم به بحث گذاشته شد.

معیارهای ورود: مطالعاتی انتخاب شدند که (۱) نمونه آنها از میان کل جمعیت بزرگسالان گرفته شده بود (۲) طراحی مقطعی داشت (۳) ۲۵- هیدروکسی ویتامین D را به عنوان شاخص وضعیت این ویتامین به کار گرفته بود (۴) همبستگی بین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی را در کل جمعیت گزارش کرده بودند. اگر اطلاعات یک مطالعه در بیشتر از یک مقاله آورده شده بود، تنها مقاله حاوی اطلاعات کامل‌تر در مرور سیستماتیک و متاآنالیز کنونی گنجانده شد. از میان ۱۷۱۳۵ مقاله حاصل آمده از جستجو، ۴۱ مطالعه مقطعی شرایط ورود به مطالعه حاضر را دارا بودند.

معیارهای خروج: مطالعاتی خارج شدند که (۱) از مدل نمونه‌گیری تصادفی استفاده نکرده بودند [۵۳-۲۳، ۳۲، ۳۳، ۳۷، ۹، ۱۱، ۲۵]، (۲) بیماران با بیماری‌های مختلف یا شرایطی که با هموستاز ویتامین D تداخل داشتند را در بر گرفته بودند (۳) همبستگی را در زیرگروه‌ها گزارش کرده بودند (در افراد لاغر، دچار اضافه وزن، چاق، دچار چاقی کشنده، یا دچار کمبود ویتامین D) [۵۷-۲۸، ۲۲، ۳۱، ۵۴]. یک مطالعه هم که همبستگی تعدیل شده را در گروه زنان یائسه گزارش کرده بود از مطالعه خارج شد [۵۸]، زیرا تعدیل تنها برای فصل نمونه‌گیری صورت گرفته بود و این مطالعه را با بقیه مطالعات، متفاوت می‌ساخت. پس از

یافته‌های متاآنالیز

ده ضریب همبستگی حاصل آمده از ۸ مطالعه در یافته‌های جمع‌آوری شده نهایی گنجانده شدند. شکل ۲ همبستگی کلی در این مطالعات را نشان می‌دهد. ارتباط معکوس معنی‌داری بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی وجود داشت ($\text{fisher's } Z = -0.10$ و $95\% \text{ CI} = -0.15$ و -0.06 و $\text{CI} = 95\%$ و $P = 0.04$)؛ البته عدم تجانس بین مطالعات معنی‌دار بود ($\text{Q test}: P = 0.002$ و $\text{I square} = 65/5$ درصد و $\text{Tau square} = 0.03$). یافته‌های حاصل از متارگرسیون بر اساس میانگین سطح نمایه توده بدنی ($P = -0.18$) و $\beta = 0.01$ و میانگین سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرمی ($P = 0.21$ و $\beta = -0.003$) نتوانست هتروژن بودن بین مطالعات را توضیح دهد. بنابراین، به منظور یافتن منبع عدم تجانس، آنالیز زیر گروه‌ها براساس جنس صورت گرفت. همبستگی کلی در گروه زنان -0.08 بود ($95\% \text{ CI} = -0.17$ و $P < 0.001$) و در مردان -0.11 بود ($95\% \text{ CI} = -0.14$ و $P < 0.001$). اگر چه عدم تجانس در گروه زنان همچنان به چشم می‌خورد ($\text{Q test}: P < 0.001$ و $\text{I square} = 79/5$ درصد و $\text{Tau square} = 0.01$) ولی در مردان مدرکی دال بر عدم تجانس وجود نداشت ($\text{Q test}: P = 0.74$ و $\text{I square} = 0/0$ درصد و $\text{Tau square} = 0/0$). به منظور بررسی بیشتر منبع عدم تجانس در زنان، آنالیز زیر گروه‌ها بر اساس محل مطالعه (کشورهای پیشرفته در مقابل کشورهای در حال پیشرفت) صورت گرفت (شکل ۳). از میان ۶ مطالعه صورت گرفته بر روی گروه زنان، ۳ مطالعه در کشورهای پیشرفته (۶۱-۵۹) و ۳ مطالعه در کشورهای در حال پیشرفت [۲۶، ۲۷، ۲۹] انجام شده بود. نتیجه این آنالیز نشان داد که همبستگی معکوس معنی‌داری بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی در کشورهای پیشرفته وجود دارد ($\text{fisher's } Z = -0.16$ و $95\% \text{ CI} = -0.21$ و $P < 0.001$) اما این ارتباط در زنان کشورهای در حال پیشرفت معنی‌دار نبود ($\text{fisher's } Z = 0.03$ و $95\% \text{ CI} = 0.10$ و $95\% \text{ CI} = -0.04$ و $P = 0.45$). در میان مطالعات صورت گرفته در کشورهای پیشرفته ($\text{Q test}: P = 0.19$ و $\text{I square} = 39/9$ درصد و $\text{Tau square} = 0/0$) و در حال پیشرفت

رسمی نامتقارن بودن طرح کیف با استفاده از آزمون رگرسیون عدم متقارن Egger's و آزمون همبستگی طبقه‌بندی شده تعدیل شده Begg's انجام شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار Stata ویرایش ۱۱/۲ صورت گرفت. سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

خصوصیات مطالعات واجد شرایط

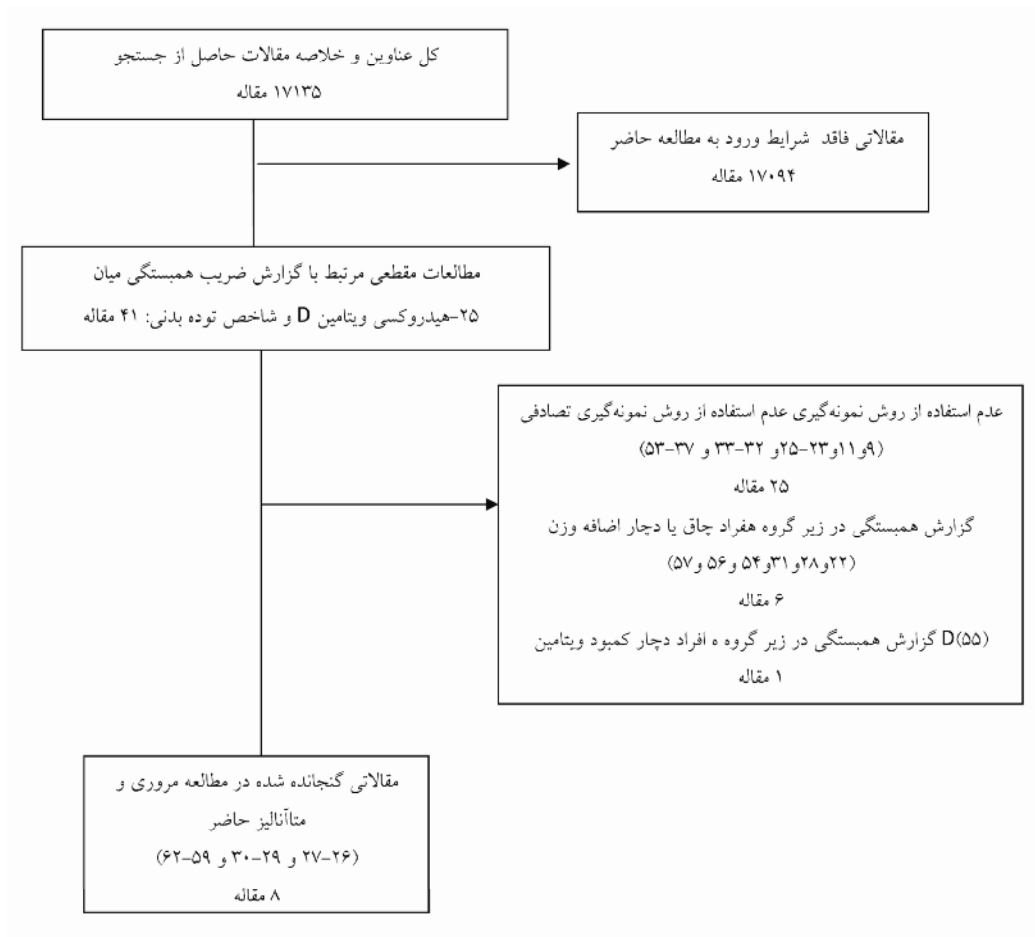
از میان ۱۷۱۳۵ مطالعه، ۴۱ مطالعه که همبستگی بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی را در افراد بزرگسال سالم گزارش کرده بودند، انتخاب شدند. پس از محدود کردن مقالات به مواردی که از مدل نمونه‌گیری تصادفی استفاده کرده بودند، تنها ۸ مطالعه برای مطالعه مروری حاضر باقی ماند [۲۶-۶۲، ۲۹، ۳۰، ۵۹]. ده ضریب همبستگی گزارش شده از ۸ مطالعه برای متاآنالیز برگزیده شدند؛ زیرا ۲ مطالعه [۵۹، ۲۹] همبستگی را برای دو جنس به صورت مجزا گزارش کرده بودند. خصوصیات مطالعات انتخاب شده در جدول ۱ آورده شده است. حجم نمونه این مطالعات بین ۱۰۰ تا ۳۰۶۹ نفر بوده است. به طور کلی این مطالعات ۸۰۴۶ نفر را شامل می‌شدند که ۵۴/۸ درصد آنان مرد بودند. همه مطالعات بین ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۱ میلادی به چاپ رسیده بودند. پنج مطالعه در کشورهای پیشرفته (آمریکا، دانمارک، انگلستان، سوئد و نیوزلند) و ۳ مطالعه در کشورهای در حال پیشرفت (ایران و لبنان) به انجام رسیده بود. محدوده سنی شرکت‌کنندگان بین ۲۰ تا ۸۸ سال بود. بیشتر همبستگی‌های گزارش شده (۶ مورد از ۱۰ مورد) در زنان بودند. محدوده همبستگی‌های گزارش شده هم بین $+0.02$ در ایران تا -0.27 در سوئد بود. هشت مورد از همبستگی‌های گزارش شده منفی [۶۱، ۳۰، ۲۹، ۵۹] و ۲ مورد مثبت غیر معنی‌دار [۲۶، ۲۷] بودند. از میان مطالعات ۵ مطالعه (۶۲/۵ درصد) ضریب همبستگی پیرسون گزارش کرده بودند [۶۱-۵۹، ۳۰، ۲۶] و ۳ مطالعه (۳۷/۵ درصد) ضریب همبستگی اسپیرمن گزارش داده بودند [۲۷، ۲۹، ۶۲].

مختصری در طرح قیف Begg's دیده می‌شد ولی نتیجه آزمون Egger's نشانگر عدم وجود تورش چاپ معنی‌دار بود ($P=0/581$) (شکل ۴).

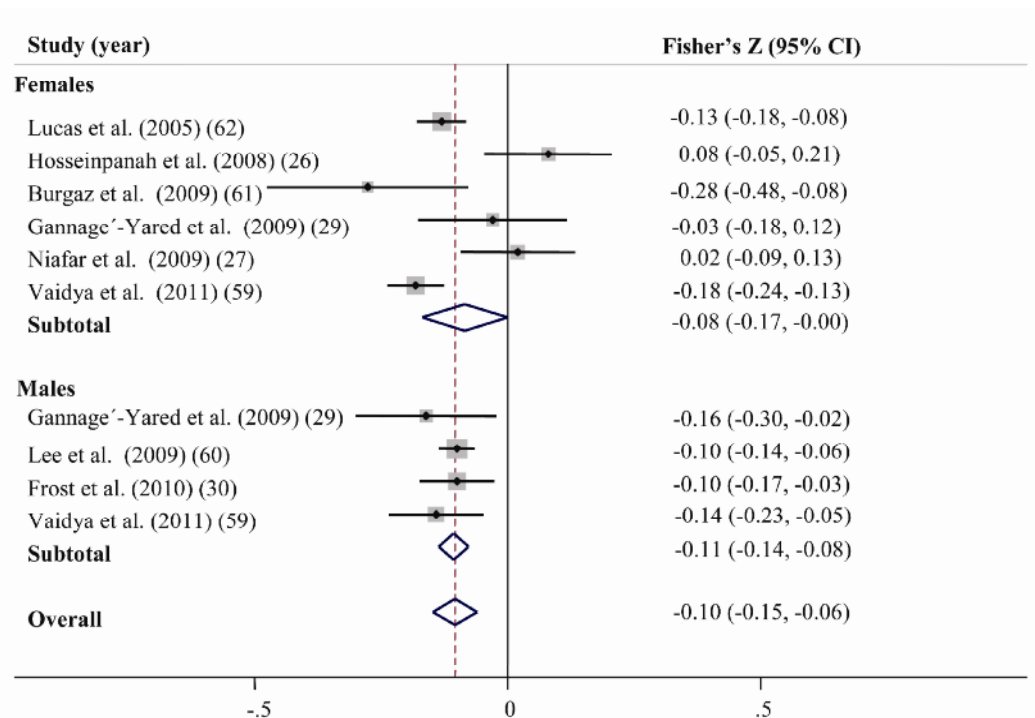
(Q test: $P=0/53$ و $I^2=0/0$ درصد و $Tau=0/0$) عدم تجانسی وجود نداشت. یافته‌های حاصل از آنالیز حساسیت مشخص کرد که هیچ یک از مطالعات بر اثر کلی تأثیر معنی‌داری نداشتند. اگر چه عدم تقارن

جدول ۱- ویژگی مطالعات گنجانده شده در مرور سیستماتیک حاضر که همبستگی میان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی را مورد بررسی قرار داده بودند.

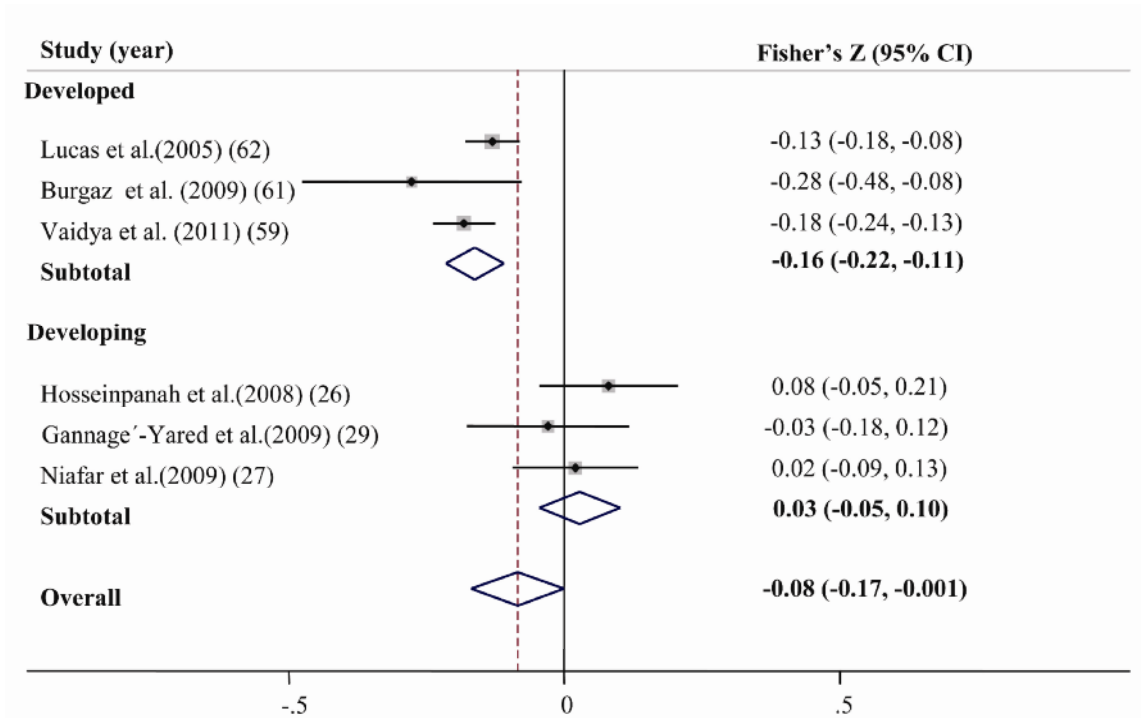
نام نویسنده اول	تاریخ چاپ	حجم نمونه و جنسیت	سن	محل تحقیق	همبستگی گزارش شده بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی	روش آماری استفاده شده	روش اندازه‌گیری سطوح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D
Vaidya [۵۹]	۲۰۱۱	زن ۱۲۰۶	۳۰-۵۵	آمریکا	-۰/۱۸	پیرسون	رادایوایمنوآسی
Vaidya [۵۹]	۲۰۱۱	مرد ۴۳۹	۴۰-۷۵	آمریکا	-۰/۱۴	پیرسون	رادایوایمنوآسی
Frost [۳۰]	۲۰۱۰	مرد ۷۰۰	۲۰-۲۹	دانمارک	-۰/۱۰	پیرسون	رادایوایمنوآسی
نیافر [۲۷]	۲۰۰۹	زن ۳۰۰	۵۳-۸۰	ایران	+۰/۰۲	اسپیرمن	Chemiluminescent immunoassay
Lee [۶۰]	۲۰۰۹	مرد ۳۰۶۹	۴۰-۷۹	انگلستان	-۰/۱۰	پیرسون	رادایوایمنوآسی
Gannage'-Yared [۲۹]	۲۰۰۹	مرد ۲۰۱	۱۸-۳۰	لبنان	-۰/۱۶	اسپیرمن	رادایوایمنوآسی
Gannage'-Yared [۲۹]	۲۰۰۹	زن ۱۸۰	۱۸-۳۰	لبنان	-۰/۰۳	اسپیرمن	رادایوایمنوآسی
Burgaz [۶۱]	۲۰۰۹	زن ۱۰۰	۶۱-۸۳	سوئد	-۰/۲۷	پیرسون	الایزا
حسین پناه [۲۶]	۲۰۰۸	زن ۲۴۵	۴۰-۸۰	ایران	+۰/۰۸	پیرسون	رادایوایمنوآسی
Lucas [۶۲]	۲۰۰۵	زن ۱۶۰۶	۵۴-۸۶	نیوزلند	-۰/۱۳	اسپیرمن	رادایوایمنوآسی



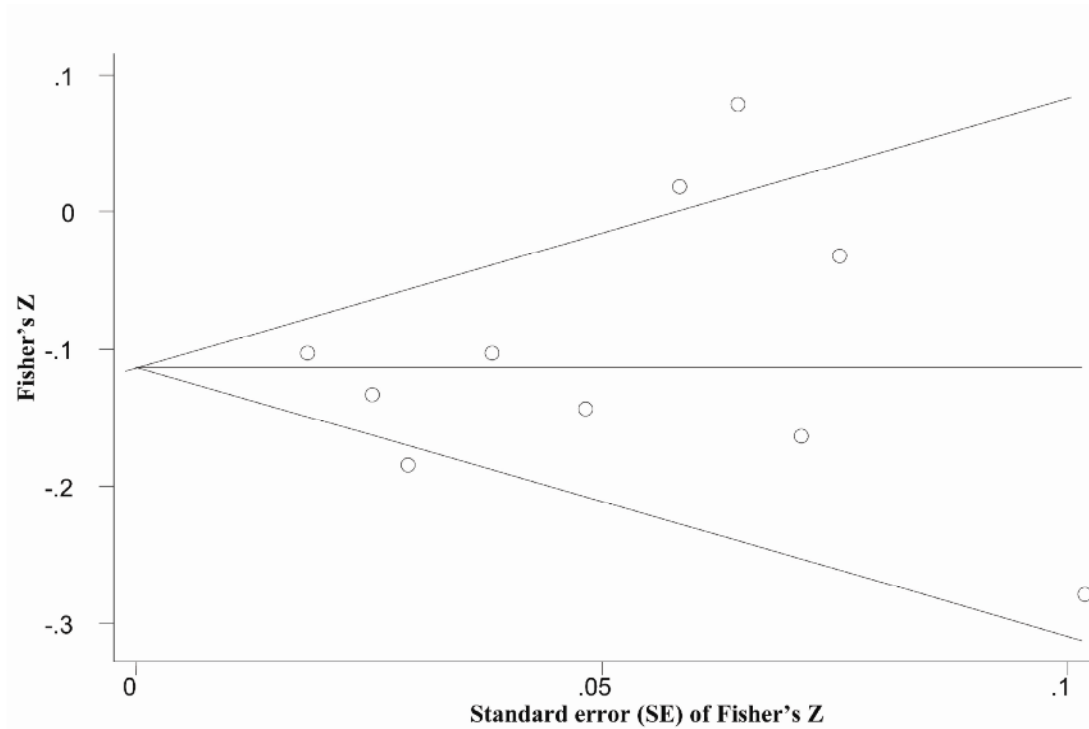
شکل ۱- دیاگرام چگونگی انتخاب مطالعات



شکل ۲- فیشر Z ترکیبی ضریب همبستگی‌ها مابین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی بر اساس جنسیت



شکل ۳- فیشر Z ترکیبی ضریب همبستگی‌ها مابین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی در زنان مورد مطالعه بر اساس محل تحقیق



شکل ۴- طرح قیف Begg's (با ۹۵٪ CI) برای ۱۰ ضریب همبستگی‌ها گزارش شده مابین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که در جمعیت بزرگسالان، سطوح ویتامین D سرم همبستگی معکوسی با نمایه توده بدنی داشتند؛ البته تغییرات بین مطالعات معنی‌دار بود. آنالیز زیر گروه‌ها براساس جنس مشخص ساخت که این همبستگی منفی در میان مردان و زنان همچنان معنی‌دار باقی ماند. در نظر گرفتن مطالعات به چاپ رسیده از کشورهای پیشرفته و در حال پیشرفت به صورت مجزا هم نشان داد که همبستگی منفی بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی در زنانی که در کشورهای پیشرفته زندگی می‌کنند معنی‌دار بود؛ در حالی که این مطالعه موفق نشد همبستگی معنی‌داری را در زنان کشورهای در حال پیشرفت نشان دهد. بر طبق اطلاعات در دسترس ما، این اولین متاآنالیزی است که همبستگی بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی را در بزرگسالان سالم جمع‌بندی می‌کند. ارتباط معکوس مابین سطوح خونی ویتامین D و چاقی در برخی مطالعات قبلی نیز دیده شده است [۶۹،۶۸]. با این وجود سازوکار دقیق این ارتباط به روشنی مشخص نشده است. عوامل زیادی پیشنهاد شده که می‌توانند توضیحی برای این ارتباط باشند: (۱) افراد چاق به علت کم تحرکی یا عادت به پوشاندن و استتار بدن خود کمتر در معرض نور خورشید قرار می‌گیرند [۶۸]. (۲) بدن آنها قادر نیست به آسانی ویتامین D را از ذخایر بدنی آزاد سازد، زیرا این ویتامین در قسمت چربی بدن ذخیره می‌شود. (۳) افراد چاق به خاطر نیاز به استخوان‌های قوی‌تر برای حمایت وزن بدنی بیشتر، احتیاجات ویتامین D بالاتری دارند؛ در حالی که زیست دسترسی این ویتامین در بدن آنها پایین‌تر است و نیاز آنها را مرتفع نمی‌سازد [۵]. (۴) افزایش سطوح متابولیت‌های فعال ویتامین D با فعال کردن کنترل بازخوراند منفی بر ساخت کبدی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، سبب کاهش سطوح خونی آن می‌شود [۵]. از سوی دیگر، افرادی که سطوح پایینی از ویتامین D سرمی دارند اغلب مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه بوده و سطوح بالایی از هورمون PTH دارند. این هورمون با افزایش خطر مقاومت

انسولینی، مانع از لیپولیز شده و باعث تجمع چربی در بدن و در نتیجه، چاقی می‌شود [۳۰]. یافته‌های این متاآنالیز تأیید کننده یک مطالعه مروری سیستماتیک بر روی اقلیت‌ها-که اخیراً به چاپ رسیده- می‌باشد [۳۶]. Renzaho و همکاران به علت وجود عدم تجانس در بین ویژگی‌های مطالعات مورد بررسی‌شان، تنها توانستند یک مرور توصیفی داشته باشند [۳۶]؛ و گزارش کردند که یافته‌های حاصل از ارتباط سطوح ویتامین D و چاقی ضد و نقیض هستند و فقط در گروه زنان یک ارتباط معکوس دیده می‌شود. همچنین پیشنهاد دادند که قومیت، جنسیت و سن، عواملی احتمالی هستند که رابطه بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و وزن را میانجی‌گری می‌کنند. یافته‌های مطالعه کنونی دال بر آن است که در بین زنان کشورهای پیشرفته و در حال پیشرفت رابطه بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی به گونه متفاوتی است. به علاوه بایستی این نکته را در نظر داشت که در مطالعه حاضر، مطالعاتی که نمایه توده بدنی را به عنوان شاخص وضعیت وزن افراد بزرگسال گزارش کرده بودند، گنجانده شدند؛ در صورتی که Renzaho و همکاران شاخص‌های مختلفی از وضعیت وزنی را هم در بزرگسالان و هم در کودکان به کار گرفته بودند. آنها در مطالعه مروری خود به ارتباط معکوسی بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و چاقی تنها در گروه کودکان و زنان رسیدند؛ در حالی که متاآنالیز حاضر نشان دهنده همبستگی منفی بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی در زنان کشورهای پیشرفته و مردان می‌باشد. یافته‌های مطالعه کنونی بر اهمیت منطقه جغرافیایی در این رابطه تأکید دارند، زیرا تمامی مطالعاتی که همبستگی معنی‌داری را نیافته‌اند از منطقه آسیای جنوب شرقی گزارش شده بودند. بنابراین این فرضیه به ذهن می‌رسد که وضعیت اقتصادی ملیت‌ها (پیشرفته در برابر در حال پیشرفت) به جای قومیت ممکن است پیش‌گویی کننده رابطه بین ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی باشد. باید این نکته را هم افزود که در مطالعه حاضر، زمانی که آنالیز زیر گروه‌ها بر اساس موقعیت مکانی مطالعه بر روی اطلاعات روی هم ریخته شده مربوط به هر دو جنس صورت

الویت‌بندی تهیه اطلاعات در بین مطالعات با طراحی‌های گوناگون، در سطح پایینی قرار دارند و مطالعات هم‌گروهی آینده‌نگر بزرگ، کارآزمایی‌های تصادفی شده و متآنالیز بر روی یافته‌های این مطالعات برای رسیدن به نتیجه قطعی لازم است. دوم آنکه تقریباً تمامی مطالعات ضریب همبستگی تعدیل نشده را گزارش کرده بودند؛ در صورتی که بسیاری از عوامل ممکن است رابطه بین ویتامین D و نمایه توده بدنی را مخدوش کنند. سوم آنکه مطالعات در بر گرفته شده توسط مطالعه مروری حاضر آزمون‌های آماری (همبستگی پیرسون در برابر اسپیرمن) و روش‌های اندازه‌گیری غلظت ۲۵- هیدروکسی ویتامین D (رادایوایمنوآسی در برابر دیگر روش‌ها) متفاوتی را به کار گرفته بودند. به علاوه، ۳ مطالعه موجود در این متآنالیز از کشورهای در حال پیشرفت، حجم نمونه کمی را شامل می‌شدند (۱۰۰ تا ۳۰۰ نفر).

در مجموع، یافته‌های این متآنالیز نشان دهنده رابطه معکوس معنی‌دار مابین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی در یک جمعیت نمایانگر بزرگسالان بود. این رابطه هم در گروه مردان و هم در گروه زنان -به جز زنان کشورهای در حال پیشرفت- معنی‌دار بود. اثبات رابطه علت-معلولی بین سطوح خونی ویتامین D و چاقی، نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از شورای تحقیقاتی مرکز امنیت غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بابت تقبل هزینه‌های مالی این مطالعه، اعلام می‌دارند. تمامی نویسندگان در امر طرح اولیه، طراحی، تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و نگارش مقاله دخیل بوده‌اند. در امر جستجو و آنالیز اطلاعات دو تن از نویسندگان دخالت داشته‌اند. مقاله نهایی به تأیید تمامی نویسندگان رسیده است.

گرفت، نتایج یکسانی را حاصل آورد ولی تجانس بین گروه‌ها معنی‌دار بود. یافته اخیر مطرح کننده این فرضیه است که وضعیت اقتصادی جمعیت مورد مطالعه نسبت به جنسیت، بر رابطه بین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی تأثیرگذارتر است. همچنین باید این مسئله را مد نظر قرار داد که متآنالیز حاضر تنها ۳ مطالعه با حجم نمونه کم را از منطقه آسیای جنوب شرقی در بر می‌گرفت؛ جمعیت مورد مطالعه در تحقیق انجام شده در ایران [۲۶،۲۷]، گروه زنان یائسه بودند که به صورت تصادفی از کل جمعیت انتخاب شده بودند و درصد بالایی از آنها دچار اضافه وزن (۴۰-۳۵ درصد) و یا چاقی (۴۴/۵-۳۳/۶ درصد) بودند. در حالی که نمونه جمعیت سوم زنان آورده شده در متآنالیز حاضر [۲۹]، دانشجویان جوان با محدوده نمایه توده بدنی طبیعی (۳/۳±۲۲) بودند. بنابراین به نظر می‌رسد توزیع چاقی در جمعیت مورد مطالعه نمی‌تواند توضیحی برای دیده نشدن ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و نمایه توده بدنی در زنان کشورهای در حال توسعه باشد. تحقیقات بیشتر در این قسمت از دنیا برای رسیدن به نتیجه قطعی مورد نیاز است. به علاوه، مطالعات بیشتر در کشورهای با فواصل متفاوت از خط استوا کمک می‌کنند تا به اهمیت تابش آفتاب در رابطه بین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی دست یابیم.

در متآنالیز حاضر، تنها مطالعاتی گنجانده شدند که از نمونه‌گیری تصادفی برای انتخاب نمونه مورد مطالعه استفاده کرده بودند. بنابراین یافته‌های حاصله، قابل تعمیم به کل جمعیت بزرگسالان می‌باشد. همچنین در این مطالعه تمرکز اصلی بر چاقی بزرگسالان بود و چاقی کودکان مد نظر نبود؛ در نتیجه سن به عنوان یک عامل مخدوشگر احتمالی نمی‌توانست بر ارتباط به دست آمده بین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی اثرگذار باشد. یافته‌های اخیر بایستی در سایه محدودیت‌های موجود تفسیر شوند. اول آنکه به علت طراحی مقطعی مطالعات گنجانده شده در این متآنالیز، یافته‌های حاصل نمی‌توانند دل بر رابطه علت-معلولی باشند. مطالعات مقطعی در

مأخذ

1. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:67-73.
2. WHO. World Health Organization (2008) Fact sheet: obesity and overweight. 2008; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>
3. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, Hairston KG, Haffner SM, Bryer-Ash M, et al. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3306-13.
4. Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:947-54.
5. Wortsman J, Matsuo LY, Chen TC, Lu ZR, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72:690-3.
6. Moschonis G, Tanagra S, Koutsikas K, Nikolaidou A, Androutsos O, Manios Y. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and body composition in postmenopausal women: the postmenopausal Health Study. *Menopause* 2009;16:701-7.
7. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.
8. Mai XM, Chen Y, Camargo CA, Jr., Langhammer A. Cross-Sectional and Prospective Cohort Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Obesity in Adults: The HUNT Study. *Am J Epidemiol* 2012 Feb 6.
9. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157-61.
10. Soares MJ, Chan She Ping-Delfos W, Ghanbari MH. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2011 Jul 6.
11. Jorde R, Sneve M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study. *Eur J Nutr* 2010 ;49:401-7.
12. Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burgess J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med* 2010;268:501-10.
13. Barengolts E, Benjamin A, Moriakova A, Akhter N, Rao D, Xie H, et al. Determinants of 25-hydroxyvitamin D levels in African-American and Caucasian male veterans. *Osteoporosis Int* 2009 ;20:1795-803.
14. Norris JM, Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, Hairston KG, Haffner SM, et al. Association of Plasma Vitamin D Levels with Adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocr Metab* 2009; 94:3306-13.
15. Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med* 2007;167:893-902.
16. Tremblay A, Major GC, Alarie FP, Dore J. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Brit J Nutr* 2009 14;101:659-63.
17. Shapses SA, Heshka S, Heymsfield SB. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in women. *J Clin Endocr Metab* 2004;89:632-7.
18. Major GC, Alarie FP, Dore J, Tremblay A. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Br J Nutr* 2009;101:659-63.
19. Kirsty Forsythe L, Livingstone MB, Barnes MS, Horigan G, McSorley EM, Bonham MP, et al. Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults. *Br J Nutr* 2011; 28:1-9.
20. Zhou J, Zhao LJ, Watson P, Zhang Q, Lappe JM. The effect of calcium and vitamin D supplementation on obesity in postmenopausal women: secondary analysis for a large-scale, placebo controlled, double-blind, 4-year longitudinal clinical trial. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:62.
21. Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:679-81.
22. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone* 2011;48:748-54.
23. Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, Wren TA, Kremer R. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1595-601.
24. Glew RH, Crossey MJ, Polanams J, Okolie HI, VanderJagt DJ. Vitamin D status of seminomadic Fulani men and women. *J Natl Med Assoc* 2010;102:485-90.
25. Sukumar D, Schluskel Y, Riedt CS, Gordon C, Stahl T, Shapses SA. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporosis Int* 2011;22:635-45.

26. Hosseinpanah F, Rambod M, Hossein-nejad A, Larijani B, Azizi F. Association between vitamin D and bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008;26:86-92.
27. Niafar M, Bahrami A, Aliasgharzadeh A, Aghamohammadzadeh N, Najafipour F, Mobasser M. Vitamin D status in healthy postmenopausal Iranian women. *J Res Med Sci* 2009;14:171-7.
28. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Elio I, Solano E, San Jose P, et al. Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? *Endocrine* 2010;38:235-42.
29. Gannage-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009;160:965-71.
30. Frost M, Abrahamsen B, Nielsen TL, Hagen C, Andersen M, Brixen K. Vitamin D status and PTH in young men: a cross-sectional study on associations with bone mineral density, body composition and glucose metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:573-80.
31. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-9.
32. Vanlint SJ, Morris HA, Newbury JW, Crockett AJ. Vitamin D insufficiency in Aboriginal Australians. *Med J Aust* 2011;194:131-4.
33. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioleta A, Policola C, Della Casa S, Pontecorvi A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1906-10.
34. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 2011;22:1389-99.
35. Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-hydroxyvitamin d levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1114-9.
36. Renzaho AM, Halliday JA, Nowson C. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: A systematic review. *Nutrition* 2011 Jun 24.
37. Tchernof A, Caron-Jobin M, Morisset AS, Tremblay A, Huot C, Legare D. Elevated Serum 25(OH)D Concentrations, Vitamin D, and Calcium Intakes Are Associated With Reduced Adipocyte Size in Women. *Obesity* 2011;19:1335-41.
38. Kaji H, Yamauchi MY, M., Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of Parathyroid Hormone in Bone Fragility of Postmenopausal Women with Vitamin D Insufficiency. *Calcified Tissue Int* 2011;88:362-9.
39. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin d status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:186-92.
40. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhaes MC, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr* 2010;29:784-8.
41. Chai W, Conroy SM, Maskarinec G, Franke AA, Pagano IS, Cooney RV. Associations between obesity and serum lipid-soluble micronutrients among premenopausal women. *Nutr Res* 2010;30:227-32.
42. Parra EJ, Gozdzik A, Barta JL, Wu HY, Wagner D, Cole DE, et al. Low wintertime vitamin D levels in a sample of healthy young adults of diverse ancestry living in the Toronto area: associations with vitamin D intake and skin pigmentation. *BMC Public Health* 2008 Sep 26;8.
43. Berenson AB, McKinney K, Breitkopf CR. Association of race, body fat and season with vitamin D status among young women: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 2008;69:535-41.
44. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Mason BH, Wattie DJ, et al. Age-, gender-, and weight-related effects on levels of 25-hydroxyvitamin D are not mediated by vitamin D binding protein. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:259-64.
45. Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, Saito T, Nishiwaki T, Ueno K, et al. Threshold value of serum 25-hydroxyvitamin D concentration in relation to elevated serum parathyroid hormone concentrations in elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2006;24:395-400.
46. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, et al. Determinants of vitamin D status in older men living in a subtropical climate. *Osteoporos Int* 2006;17:1742-8.
47. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:738-41.
48. Rahman SA, Chee WS, Yassin Z, Chan SP. Vitamin D status among postmenopausal Malaysian women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004;13:255-60.
49. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BC. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1577-81.
50. Nakamura K, Nashimoto M, Endoh K, Yamamoto M. Vitamin D nutritional status of women living on a solitary island in Japan: A population-based study. *Environ Health Prev Med* 2000;5:49-52.

51. Inderjeeth CA, Nicklason F, Al-Lahham Y, Greenaway TM, Jones G, Parameswaran VV, et al. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism: clinical and biochemical associations in older non-institutionalised Southern Tasmanians. *Aust N Z J Med* 2000;30:209-14.
52. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin BEC. Effects of Skin Thickness, Age, Body-Fat, and Sunlight on Serum 25-Hydroxyvitamin-D. *American Journal of Clinical Nutrition* 1993;58:882-5.
53. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *BMJ* 1992;305:273-7.
54. Lagunova Z, Porojnicu AC, Vieth R, Lindberg FA, Hexeberg S, Moan J. Serum 25-hydroxyvitamin D is a predictor of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in overweight and obese patients. *J Nutr* 2011;141:112-7.
55. Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Factors associated with elevated or blunted PTH response in vitamin D insufficient adults. *J Intern Med* 2009;265:488-95.
56. Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Wilms B, Schultes B. Seasonal variation in the deficiency of 25-hydroxyvitamin D(3) in mildly to extremely obese subjects. *Obes Surg* 2009;19:180-3.
57. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4.
58. Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, Heaney RP. Vitamin D status in a rural postmenopausal female population. *J Am Coll Nutr* 2006;25:395-402.
59. Vaidya A, Williams JS, Forman JP. The Independent Association Between 25-Hydroxyvitamin D and Adiponectin and Its Relation With BMI in Two Large Cohorts: The NHS and the HPFS. *Obesity (Silver Spring)* 2011 Jul 14.
60. Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med* 2009;122:1056-60.
61. Burgaz A, Akesson A, Michaelsson K, Wolk A. 25-hydroxyvitamin D accumulation during summer in elderly women at latitude 60 degrees N. *J Intern Med* 2009;266:476-83.
62. Lucas JA, Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, et al. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. *Osteoporos Int* 2005;16:1641-8.
63. Borenstein M. Introduction to meta-analysis. Chichester: John Wiley & Sons; 2009.
64. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
65. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002 15;21:1539-58.
66. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
67. Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care : meta-analysis in context. 2nd ed. London: *BMJ*; 2001.
68. Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:462-6.
69. Kirsty Forsythe L, Livingstone MB, Barnes MS, Horigan G, McSorley EM, Bonham MP, et al. Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults. *Br J Nutr* 2012;107:126-34.