

بررسی ارتباط سطح هموسیستئین سرم با تراکم استخوانی در خانم‌های یائسه مبتلا به استئوپروز

دکتر علیرضا مهدی زاده^۱، دکتر میرامیر آغداشی^۲، دکتر ندا ولی زاده^۳، دکتر پویا اسلامپور^۴، نگار حسین زاده^{۵*}

تاریخ دریافت: 91/04/24 تاریخ پذیرش: 91/05/12

چکیده

پیش زمینه و هدف: استئوپروز شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان است که با کاهش استحکام استخوان مشخص می‌شود. این مطالعه به منظور ارزیابی ارتباط سطح هموسیستئین سرم با تراکم استخوانی در خانم‌های یائسه انجام شد.

مواد و روش کار: این مطالعه به صورت Case Control روی زنان بالای ۵۰ سال که از طریق بررسی پرونده در دو گروه بیماران $BMI T Score < -2.5$ و کنترل $BMI T. Score \geq -1$ جای گرفتند انجام شد. سطح هموسیستئین در هر دو گروه چک و نتایج آزمایشگاه و اطلاعات دموگرافیکی بیماران با نرم افزار SPSS-18 و آزمون‌های آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: ۲۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند. نتایج نشان می‌دهند که شدت ارتباط بین سن و هموسیستئین و گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نیست ($P = 0/65$) همچنین در گروه بیماران این ضریب همبستگی نیز معنی‌دار نمی‌باشد ($P = 0/24$). به ازای یک سال افزایش سن فرد $0/51 \mu mol/dl$ به میزان هموسیستئین اضافه می‌شود که از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P = 0/32$) همچنین میزان اثر بیماری در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود ($P = 0/01$). میانگین و انحراف استاندارد هموسیستئین در گروه بیماران به ترتیب $10/5$ و $0/43$ و در گروه کنترل $7/57$ و $0/3$ میکرومول در دسی لیتر می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/01$) میانگین و انحراف استاندارد BMD در گروه بیماران به ترتیب $-2/95$ و $0/11 \pm$ و در گروه کنترل $0/128 \pm 0/085$ گرم در سانتی‌متر مربع می‌باشد. میانگین و انحراف استاندارد BMI در بیماران به ترتیب $28/04 \pm 0/54$ و در گروه کنترل $30/41 \pm 0/43$ بود که از نظر آماری نیز معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/01$).

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که هموسیستئین می‌تواند به عنوان یک Risk factor برای استئوپروز در زنان سالمند یائسه در نظر گرفته شود. **کلید واژه‌ها:** تراکم استخوان، استئوپروز، منوپوز (یائسگی)، هموسیستئین

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره چهارم، ص ۴۳۱-۴۲۷، مهر و آبان ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، تلفن: ۰۴۴۱-۲۹۳۷۲۹۶

Email: negar.hoseinzade@yahoo.com

مقدمه

آمار دقیقی از شیوع و بروز استئوپروز در دسترس نیست اما مطالعات انجام شده شیوعی از حدود ۲۹/۶ درصد تا ۴۳ درصد را گزارش کرده‌اند (۵،۴). با توجه به عدم وجود روش‌هایی در جهت اندازه‌گیری کیفیت استخوان تشخیص استئوپروز بر اساس دانسیته معدنی آن انجام می‌شود و اندازه‌گیری تراکم معدنی استخوان (BMD)^۶ در حال حاضر به

استئوپروز اختلالی استخوانی است که خود را به صورت کاهش تراکم استخوانی نشان می‌دهد (۲،۱) حدود ۲۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند (۳). شیوع پوکی استخوان با افزایش سن فزونی می‌یابد و نسبت ابتلا زنان به مردان حدود ۳ به ۱ می‌باشد (۲). در کشور ما

^۱ فوق تخصص غدد و متابولیسم، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۲ استادیار متخصص داخلی، فوق تخصص روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ فوق تخصص غدد و متابولیسم، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ رزیدنت طب داخلی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۵ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۶ Bone Mineral Densitometer

مواد و روش کار

پس از تصویب طرح در شورای پژوهشی، دریافت تأییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه و اخذ رضایت آگاهانه کتبی از تمامی افراد شرکت کننده پیش از ورود به مطالعه، تمامی بیماران زنی که سن بالای ۵۰ سال داشته و به درمانگاه داخلی غدد بیمارستان امام خمینی مراجعه نموده بودند وارد مطالعه شدند. بیمارانی که سابقه‌ی بیماری استخوانی، اختلال کلیوی با GFR کمتر از ۶۰، هر نوع بدخیمی، CVD، دیابت ملیتوس، اختلالات پاراتیروئید، تیروئید، و یا کبدی داشته و یا تحت درمان مداوم با داروهای کاهنده‌ی کلسترول و فشار خون بودند و یا زنانی که به دنبال یائسگی طی یک سال گذشته درمان جایگزین هورمونی دریافت کرده بودند و یا سابقه‌ی مصرف کورتیکواستروئید، بیسفسفونات یا کلسیتونین را داشتند از مطالعه خارج شدند.

موارد نمونه از میان پرونده‌های بیماران دارای بیمه‌ی نیروهای مسلح و یا تأمین اجتماعی که تحت BMD قرار گرفته‌اند و تشخیص استئوپوروز در آن‌ها مسجل شده است، به طور تصادفی انتخاب شدند. موارد شاهد نیز از بین بیمارانی که تحت BMD قرار گرفته و نتایج نرمال داشته‌اند به صورت تصادفی انتخاب و دو گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک یکسان سازی شدند. از هر دو گروه پیش از بررسی سطح هموسیستئین سرم، BMD مجدد جهت بررسی وضعیت فعلی از نظر استئوپوروز انجام شد.

ابتدا مشخصات دموگرافیک نظیر سن، قد، وزن و سابقه‌ی شکستگی مرتبط با استئوپوروز به صورت اولیه از بیمار اخذ و در پرسشنامه ثبت شد. سپس تمامی افراد عضو مطالعه به روش dual energy absorbiometry تحت بررسی از نظر BMD به عنوان گلداستاندارد تشخیصی استئوپوروز قرار گرفتند. تشخیص استئوپوروز در این افراد با کمک مقادیر T-score که حداقل ۲/۵ انحراف معیار کمتر از میزان نرمال و استئوپنی با مقادیر T-score که ۱ تا ۲/۵ انحراف معیار کمتر بوده انجام شد.

BMD در این بیماران در مناطق زیر اندازه گیری شد: (۱) مهره‌های کمری (L_۱-L_۴) و در هیپ چپ؛ (۲) ناحیه تروکانتر بزرگ (۳) ناحیه اینترتروکانتریک (۴) گردن فمور (۵) Ward's triangle (۶) Total hip

همچنین سطوح هموسیستئین سرمی این افراد نیز به دنبال ناشتایی شبانه اندازه گیری شد. پس از اخذ نمونه خون از افراد به صورت ناشتا، این نمونه یک ساعت سانتریفوژ شده و پس از استخراج پلاسما سطح هموسیستئین پلاسما توسط کیت ایمونواسی اندازه گیری شد. آنالیز آماری توسط نرم افزار SPSS10 انجام شد. از آزمون همبستگی پیرسون برای تعیین ارتباط بین داده‌های کمی استفاده گردید.

عنوان روش استاندارد برای تشخیص استئوپوروز و تخمین شانس خطر شکستگی استفاده می‌شود (۴). در این روش استئوپوروز زمانی اطلاق می‌شود که BMD ۲/۵ انحراف معیار کمتر از میانگین BMD جمعیت جوان سالم باشد (۴). پیشگیری از استئوپوروز و شکستگی‌های ناشی از آن اساس سلامت، کیفیت زندگی و استقلال افراد مسن است (۴) و با توجه به عوارض فراوان و غالباً جبران ناپذیری که این اختلال بر سیستم سلامت جامعه تحمیل می‌کند، تلاش‌های فراوان در سطح جهانی برای تشخیص ریسک فاکتورهایی که افراد را مستعد این عارضه می‌کند انجام گرفته است (۶).

هموسیستئین اسید آمینه‌ی واسطه‌ای است که در سیر متابولیسم متیونین ایجاد می‌شود. مقادیر هموسیستئین سرمی مختصری بیش از حدود عادی که اصطلاحاً هموسیستئینمی نامیده می‌شود، یافته‌ی نسبتاً شایعی در جامعه‌ی عمومی است و ریسک فاکتور مهمی برای اختلالاتی نظیر آترواسکلروز، ترومبوآمبولی و آلزایمر در نظر گرفته می‌شود (۹-۷) و سطوح هموسیستئین با افزایش سن به ویژه در خانم‌های یائسه افزایش می‌یابد (۱۰) همچنین مقادیر بسیار بالای هموسیستئین در سرم، هموسیستئینوری، با شیوع بالاتر اختلالات استخوانی به خصوص استئوپوروز همراه است (۱۳-۱۱).

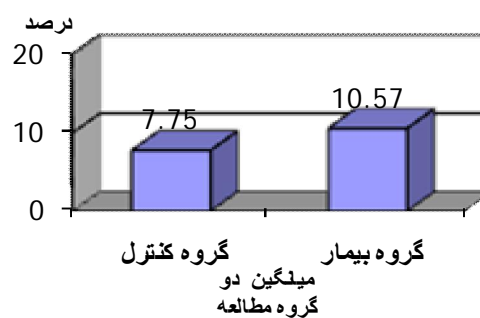
اینکه آیا سطوح بالای هموسیستئین یا کمبود فاکتورهای ضروری برای متابولیسم متیونین بر روی استخوان تأثیر دارد هنوز مشخص نیست. (۱۰) مطالعات in vitro نشان داده‌اند که هموسیستئین در تشکیل تقاطع متقابل در کلژن تداخل ایجاد کرده، قابلیت حلالیت فیبریل‌ها را کاهش می‌دهد. همچنین به نظر می‌رسد که هموسیستئین تولید و فعالیت استئوکلاست‌ها را افزایش داده و فعالیت استئوبلاست‌ها را مختل می‌کند (۱۰، ۱۴، ۱۵، ۱۶).

در مطالعات انگشت شماری که در زمینه‌ی ارتباط هموسیستئینمی و استئوپوروز انجام شده نقش هموسیستئین در این پروسه همچنان ناشناخته باقی مانده است و برخلاف افزایش خطر شکستگی هنوز در ارتباط بین هموسیستئین و BMD تردید وجود دارد و در اکثر این مطالعات نتوانسته‌اند ارتباط بین سطح هموسیستئین پلاسما و BMD را نشان دهند (۹-۷).

با توجه به مورتالیتته و موربیدیتته ی بالای ناشی از استئوپوروز و نقش مهم شناسایی عوامل پیشگیری کننده در کنترل عوارض ناشی از این پروسه، در این مطالعه بر آن شدیم تا ارتباط بین سطح هموسیستئین سرمی و بروز استئوپوروز را در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ارومیه بررسی نماییم.

نتایج

در این مطالعه ۲۰۰ نفر در قالب دو گروه ۱۰۰ نفری بیمار و کنترل بررسی شدند. نتایج نشان می‌دهد که میانگین و انحراف استاندارد هموسیستئین در گروه بیماران به ترتیب 10.57 ± 0.42 و در گروه کنترل 7.75 ± 0.30 و میکرومول در لیتر $\mu\text{mol/lit}$ می‌باشد که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P < 0.001$).



نمودار شماره (۱): مقایسه میانگین هموسیستئین در دو گروه مورد مطالعه

جدول شماره (۱): مقایسه میانگین BMD و هموسیستئین در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	میانگین گروه مطالعه	میانگین گروه کنترل	t	d.f	P.value
هموسیستئین	10.57 ± 0.42	7.75 ± 0.30	5.79	198	< 0.001
BMI	28.04 ± 0.54	30.41 ± 0.43	-3.43	198	0.001
Age	62.32 ± 0.94	55.54 ± 0.71	5.799	198	< 0.001

میانگین و انحراف معیار BMD در گروه بیماران به ترتیب $2.94 - 0.11$ و در گروه کنترل 0.128 و 0.085 می‌باشد که مبنای تقسیم بندی افراد گردد بیمار و کنترل می‌باشد. میانگین و انحراف استاندارد BMI در گروه بیماران ($BMD < 2.5$) به ترتیب 28.06 و 0.54 و گروه کنترل 30.41 است که از نظر آماری نیز معنی‌دار است $P = 0.001$. حال با حذف اثر BMI در بررسی ارتباط اختلاف میانگین هموسیستئین بر روی دو گروه بیمار و کنترل از مدل رگرسیونی استفاده می‌شود.

$$Y = a + b_1(\text{BMI}) + b_2$$

ضریب رگرسیون BMI در مدل فوق $b_1 = -0.19$ می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار است $P = 0.049$ میزان اثر بیماری در مقایسه با گروه کنترل بعد از حذف اثر BMI در مدل رگرسیونی با ضریب $b_2 = 2.25$ می‌باشد که این اثر نیز از نظر آماری معنی‌دار است ($P < 0.001$).

به منظور بررسی ارتباط سن با هموسیستئین در هر گروه از بیماران و کنترل، ضریب همبستگی را جداگانه محاسبه کردیم. نتایج نشان می‌دهد که شدت ارتباط بین سن و هموسیستئین در گروه کنترل، $r = 0.06$ بود که از نظر آماری معنی‌دار نیست $P = 0.65$ همچنین در گروه بیماران این ضریب همبستگی $r = 0.118$ که با $P = 0.24$ نیز معنی‌دار نمی‌باشد.

به منظور بررسی ارتباط سن با هموسیستئین در حضور بیماری از مدل رگرسیون خطی استفاده کردیم که نتایج نشان داد: ضریب $b_1 = 0.51$ که با افزایش یکسال از سن فرد به میزان 0.51 میلی مول در لیتر بر میزان هموسیستئین اضافه می‌شود که از نظر آماری نیز معنی‌دار نمی‌باشد. $P = 0.32$ همچنین میزان اثر بیماری در مقایسه با گروه کنترل بعد از حذف از سن در مدل رگرسیونی $B_2 = 2.68$ می‌باشد که این اثر از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.001$).

بحث

سطوح افزایش یافته tHcy (هموسیستین توتال) و کمبود ویتامین‌های فولات و B12 (مرتبط با متابولیسم) با بیماری‌های مختلفی همراهی دارد که از جمله این‌ها می‌توان به بیماری‌های قلبی عروقی و آلزایمر اشاره کرد (۱-۴). در رابطه با استئوپوروز، هیپروهوموسیستینوری به عنوان RF برای شکستگی مطرح شده است. به نظر می‌رسد که Hcy باعث مهار Collagen cross-linkins و مهار مینرالیزاسیون استخوان شود.

با افزایش امید به زندگی، مسائل اقتصادی و اجتماعی استئوپوروز به عنوان هدف اصلی خود را برجسته‌تر نمایان می‌سازد به همین دلیل شناسایی ریسک فاکتورهای استئوپوروز به خصوص اگر قابل اصلاح باشند بسیار مهم می‌باشد (۱۷) مطالعه حاضر به منظور بررسی ارتباط بین BMD و سطح tHcy انجام شد. البته قابل ذکر است که مطالعه به منظور بررسی ارتباط BMD و سطح

در مطالعه ما BMD و BMI با ضریب همبستگی $r = 0.09$ و $P = 0.005$ ارتباط مستقیم معنی داری دارد که در مقایسه با مطالعه گل بهار با $P < 0.001$ مشابه بود. در مطالعه M.Basines با $P < 0.001$ و $r = 0.37$ ارتباط معنی داری داشت که مشابه مطالعه ما و گل بهار بود ولی در مطالعه Amanay.k (۱۹) که تغییرات معدنی دانسیته استخوانی زنان یائسه را در طول ۵ سال بررسی کرده بود ارتباط BMD با BMI $P = 0.29$ معنی دار نبود.

در مطالعه ما هموسیستئین سرم ارتباط معکوس با BMD ناحیه فقرات کمری و Hip داشت که این ارتباط همچنان با عامل سن در گروه بیماران معنی دار بود ($P < 0.001$) درباره‌ی این یافته‌ها همان‌طور که ذکر شد نتایج مطالعات اختلافاتی با هم دارند به عنوان مثال Vanmesurs (۹) ملاکی برای اثبات ارتباط بین هموسیستئین و BMD نیافت. Cagancci (۱۰) ارتباط بین اسیدفولیک سرم و نه هموسیستئین سرم با BMD در فقرات کمری خانم‌های ایتالیایی یافت، با این حال گل بهار (۱۴) وجود ارتباط معنی داری بین هموسیستئین سرم و BMD گردن فمور و فقرات کمری در ۲۷۱ زن یائسه ایرانی را نشان داد. در توجیه این اختلافات می‌توان گفت احتمالاً به علت وجود اختلافات ژنتیکی در جمعیت‌های مورد مطالعه می‌باشد.

سطوح ویتامین B12 و فولات دو کوفاکتور ضروری برای متیلاسیون مجدد هموسیستئین به متیونین هستند و کمبود ویتامین‌های گروه B می‌تواند یکی از علل هموسیستئینمی است (۱۰). اما چون نمونه‌ها به طور تصادفی از بین پرونده‌های از قبل موجود بوده انتخاب شده‌اند به طور مسلم انجام آزمایشات مربوط به ویتامین‌های گروه B و حذف اثر مخدوش کنندگی آن‌ها امکان‌پذیر نبود که این موضوع را می‌توان محدودیت اصلی مطالعه به حساب آورد؛ لذا مطالعات آینده نگر و یا مقطعی و اندازه‌گیری پارامترهای اثر گذار پیشنهاد می‌شود.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان دهنده افزایش سطح tHcy در افراد با استئوپوروز در مقایسه با افراد گروه کنترل می‌باشد. در صورتی که مطالعات بزرگ‌تر بتواند این ارتباط را به صورت علت و معمولی نشان دهند ممکن است اضافه کردن فولات و ویتامین‌های گروه B در (B12 - ریبولابین) رژیم غذایی بتواند در کاهش شیوع استئوپوروز موثر باشد.

tHcy اندک است و عمده مطالعات روی شیوع شکستگی‌ها در افراد با سطح افزایش tHcy انجام شده است.

این مطالعه که روی ۲۰۰ نفر شامل ۱۰۰ نفر افراد بیمار و ۱۰۰ نفر مورد کنترل انجام شد نشان داد سطح Hcy سرم به طور معنی داری ($P < 0.001$) در افراد با استئوپوروز (مورد مطالعه) بیشتر از افراد گروه سالم می‌باشد. مطالعاتی که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارند عمدتاً این ارتباط را در زنان بعد یائسگی نشان داده‌اند (۱۹). همچنین مطالعاتی وجود دارد که نتوانستند ارتباطی را بین سطح Hcy و BMD پیدا کنند (۱۴،۹). البته بیشتر مطالعات شیوع افزایش یافته شکستگی را در افراد با هیپرهوموسیستئینمی نشان داده‌اند (۱۴،۱۰).

Jamal Golbahar و همکارانش (۱۴) در سال ۲۰۰۴ در شیراز مطالعه‌ای جهت بررسی ارتباط بین فولات پلاسما، هموسیستئین توتال پلاسما، ویتامین B12 و همچنین پلی مورفیسم متیلن تتر ایدروفولات ردوکتاز (MTHFR) C667T با تراکم معدنی استخوان بر روی زنان یائسه ایرانی انجام دادند. در این مطالعه تراکم معدنی استخوان در گردن فمور ($r = -0.18, P = 0.003$) و مهره‌های کمری ($r = -0.16, P = 0.01$) به طور معنی داری با لگاریتم هموسیستئین پلاسما ارتباط معکوس داشت. این مطالعه نشان می‌دهد که هایپر هموسیستئینمی در نتیجه کمبود فولات ولی نه ناشی از پلی مورفیسم متیلن تتر ایدروفولات ردوکتاز، به طور مستقل با کاهش تراکم معدنی استخوان مرتبط می‌باشد که ممکن است بتواند منجر به استئوپوروز در خانم‌های یائسه ایرانی گردد، چنین تفسیری می‌تواند یافته‌های ما که مطابق با نتایج مطالعه‌ی فوق است را نیز توجیه کند. از جمله مطالعاتی که با یافته‌های ما هم‌خوانی ندارد می‌توان به مطالعه‌ای که M.baine و همکارانش (۱۸) با هدف بررسی ارتباط هموسیستئین توتال پلاسما و مشتقات آن فولات، ویتامین B12، ویتامین B6 با تراکم معدنی استخوان در ۳۲۸ خانم یائسه انگلیسی انجام دادند اشاره کرد. در کل جامعه آماری این مطالعه ارتباط معنی داری بین تراکم معدنی استخوان با هموسیستئین ($r = -0.13, P = 0.033, \log tHcy$) و فولات 132 ($r = -0.025, P = 0.025, \log folate$) وجود داشت. ارتباط بین فولات و BMD پس از تصحیح سن، وزن و قد همچنان باقی ماند ($r = 0.124, P = 0.042, \log folate$) ولی ارتباط هموسیستئین با BMD پس از تصحیح سن، قد، وزن و کراتینین تضعیف شد ($r = -0.117, P = 0.059, \log tHcy$). در این مطالعه فولات سرمی پایین ریسک فاکتور مهمی برای استئوپوروز بود در حالی که هموسیستئین توتال پلاسما تأثیر کمتری داشت.

References:

1. Mohebbian M. Osteoporosis in elder females. Iran Surg J 2006; 14: 36-9. (Persian)
2. Aghamohammadzade A. Cases of decrease in bone density in patients with osteoporosis and osteopenia. J Guilan Univ Med Sci 2009; 11: 76-80. (Persian)
3. Soltani A. Evaluation of geometric factors of the neck of the femur and its relationship with bone density. Metabol Endocrinol J Iran 2008; 10: 557-62. (Persian)
4. Habbibian D. Evaluation of osteoporosis in elder patients in Iran. Iran Surg 2001 ;16: 134-7 (Persian)
5. Eghbali S, Dehghani Z. Prevalance of osteoporosis in women older than 50 years in Bandar-Boshehr. Iran South Med J 2008; 12: 112-14. (Persian)
6. Auer J, Lamm G. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Eng J Med 2004;351:1027-30
7. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. N Eng J Med 2004; 350(20):2042-9.
8. Raisz LG. Homocysteine and osteoporotic fractures -culprit or bystander? N Eng J Med 2004; 350(20):2089-90.
9. Van- Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, vander KM, Jonge R, Lindemans J, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Eng J Med 2004; 350(20):2033-41.
10. Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, Arangino S, Volpe A. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. Bone J. 2003; 33(6):956-9.
11. Meurs JB. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Eng J Med 2004; 350(20):2033-41.
12. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Drevon CA, Gjessing HK. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. Arch Intern Med 2006; 166(1):88-94.
13. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease. Am J Med 2005; 118(11):1250-5.
14. Levasseur R. Bone tissue and hyperhomocysteinemia Joint Bone Spine 2009; 76(3):234-40.
15. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland homocysteine study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. J Nutr 2006; 136 (6Suppl):1731S-40S.
16. Soyupek F, Cerci S, Yildiz S, Yildiz M, Gumus B. Effect of homocysteine on bone mineral density of rats. Biol Trace Elem Res 2007; 118(3):255-9.
17. Fraser WD. The burden of osteoporosis and the case for disease management. Dis Manage Health Outcomes 2004; 12(3); 409-18.
18. Baines M. The association of homocysteine and its determinants MTHFR genotype, folate, vitamin B12 and vitamin B6 with bone mineral density in postmenopausal British women. Bone 2007; 40(3): 730-6.
19. Haliloglu B, Aksungar FB, Ilter E, Peker H, Akin FT, Mutlu N. Relationship between bone mineral density, bone turnover markers and homocysteine, folate and vitamin B12 levels in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet 2010; 281(4):663-8.