

Algengi og orsakir afleidds kalkvakaóhófs meðal fullorðinna á höfuðborgarsvæðinu

Ágrip

**Snorri Laxdal
Karlsson¹**
LÆKNANEMI

**Ólafur Skúli
Indriðason²**
SÉRFRÆÐINGUR
Í LYFLÆKNINGUM
OG NÝRNASJÚKDOMUM

Leifur Franzson³
LYFJAFRÆÐINGUR

**Gunnar
Sigurðsson^{1,2}**
SÉRFRÆÐINGUR
Í INNKIRTLA- OG
EFNASKIPTASJÚKDOMUM

Inngangur: Afleitt kalkvakaóhóf (secondary hyperparathyroidism) má rekja til lækkunar á styrk jónaðs kalsíum í blóði sem getur stafað af ýmsum orsökum. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna algengi og orsakir afleidds kalkvakaóhófs meðal fullorðinna á höfuðborgarsvæðinu og tengsl kalkkirtlahormóns við breytur sem kunna að skýra aldursbundna hækkun þess. Slík þekking hefði klíniska þýðingu við túlkun á niðurstöðum mælinga á PTH (parathyroid hormone – kalkvakaóhóf).

Efniviður og aðferðir: Gögn voru fengin úr þversniðsrannsókn á slembiúrtaki af fullorðnum einstaklingum á höfuðborgarsvæðinu sem framkvæmd var frá febrúar 2001 til janúar 2003. Þátttakendur svöruðu ítarlegum spurningalista varðandi heilsufar, lífsstíl og matarvenjur. Teknar voru blóðprufur, hæð og þyngd mæld og líkamssamsetning. PTH var mælt með ECLIA aðferð (Roche Diagnostics). Líkamssamsetning var mæld með DXA (dual energy X-ray absorptiometry). Greiningarskilmerki fyrir afleiddu kalkvakaóhófi voru PTH >65 ng/l og jónað kalsíum <1,25 mmól/l. Ónóg

D-vítamín var skilgreint sem 25(OH)D milli 25 og 45 nmól/l (RIA), D-vítamínskortur skilgreindur sem 25(OH)D <25 nmól/l, ónóg kalkinntaka <800 mg/dag (samkvæmt spurningalista) og skert nýrnastarfsemi sem cystatín-C >1,55 mg/l. Við athuguðum fylgni PTH við aðrar breytur með fylgnistuðli Spearman og línulegri aðhvarfsgreiningu.

Niðurstöður: Alls var 2310 einstaklingum á aldrinum 30-85 ára boðin þátttaka, 1630 (um það bil 70%) mættu, þar af 586 karlar og 1023 konur. Af þessum hópi var 21 einstaklingur útilokaður frá þátttöku vegna frumkalkvakaóhófs. Við fundum 106 (6,6%) einstaklinga með afleitt kalkvakaóhóf, 79 (7,7%) konur og 27 (4,6%) karlar ($p < 0,01$ milli kynja). Hugsanleg skýring fannst í flestum tilfellum (90,6%) og var D-vítamínskortur eða ónóg D-vítamínneysla algengustu orsakirnar (73%). Aðrar mikilvægar orsakir voru hár líkamssþyngdarstuðull, ónóg kalkinntaka, skert nýrnastarfsemi og notkun fúrósemíðs. Margir höfðu fleiri en eina hugsanlega orsök. PTH hafði marktæk tengsl við aldur og marktæka hlutfyllni við jónað

ENGLISH SUMMARY

**Karlsson SL, Indriðason ÓS, Franzson L,
Sigurðsson G**

Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavík area

Læknablaðið 2005; 91: 161-9

Introduction: SHPT is a consequence of decreased concentration of ionized calcium in blood, which may have many causes. The purpose of this study was to assess the prevalence and contributing factors of SHPT in an adult Icelandic population and explore the relationship between PTH and other variables which might explain age related increase in PTH. Such knowledge might be helpful in evaluating the results of PTH measurements.

Methods and Study Group: The study group was a random sample of men and women in the Reykjavík area, 30-85 years of age. Serum PTH was measured by ECLIA (Roche Diagnostics), serum 25(OH)D by RIA (DiaSorin), and body composition by DXA. SHPT was defined as PTH >65 ng/l and ionized calcium <1.25 mmol/l. Inadequate vitamin D was defined as serum 25(OH)D 25-45 nmol/l and vitamin D deficiency <25 nmol/l, inadequate calcium intake <800 mg/day (from questionnaire) and reduced kidney function as serum cystatin-C >1.55 ng/l. The relationship between PTH and other variables was assessed by Spearman's correlation coefficient and linear regression.

Results: Of 2,310 individuals invited 1,630 attended (70%), 586 men and 1,023 women. Further 21 were excluded because of primary hyperparathyroidism. Of the total group 6.6% did have SHPT, 7.7% of the women and 4.6% of men ($p < 0.01$ by gender). Underlying causes were identified in 90% of cases, most commonly inadequate vitamin D (73%). Other important causes were obesity, inadequate calcium intake, reduced kidney function and furosemide intake. Many individuals did have more than one possible underlying cause.

The concentration of PTH was found in a multivariate linear regression to be associated with age, ionized calcium, 25(OH)D, cystatin-C, smoking, and BMI, especially fat mass. Testosterone did have a weak negative relationship with PTH in men.

Conclusions: Most cases of SHPT could be explained by known causes and far the commonest was inadequate vitamin D. The prevalence of SHPT in Iceland is probably higher than described elsewhere, possibly due to less sunlight exposure. These results would suggest that a greater intake of vitamin D is needed in Iceland. The relationship of PTH with body composition, especially fat mass, sex hormones and smoking, needs further evaluation.

Keywords: Parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism, calcium, vitamin D, epidemiology.

Correspondance: Gunnar Sigurðsson, gunnars@landspitali.is

¹Læknadeild Háskóla Íslands,
²lyflækningadeild Landspítala,
³rannsóknarstofnun Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Gunnar Sigurðsson
innkirtla- og efnaskiptasjúk-
dómadeild, E-7
Landspítala Fossvogi,
108 Reykjavík.
Sími: 543-1000,
fax: 543-6568.
gunnars@landspitali.is

Lykilord: kalkkirtlahormón,
afleitt kalkvakaóhóf, kalsíum,
D-vítamín, faraldsfræði.

kalsíum, 25(OH)D, cystatín-C, líkamspyngdarstuðul, reykingar, fitumassa og fitulausan massa, leiðrétt fyrir aldri. Testósterón hafði veik markverð neikvæð tengsl við PTH hjá körlum, leiðrétt fyrir aldri.

Ályktanir: Unnt var að skýra flest tilfelli afleidds kalkvakaóhófs með þekktum orsökum. Líklega er algengi hærra hér en annars staðar, meðal annars vegna minna sólarljóss. Ónógt D-vítamín var langalgengasta orsökinn og því mikilvægt að herða áróður fyrir aukinni D-vítamínneyslu. Tengsl PTH við líkamssamsetningu, kynhormón og reykingar þarf að kanna nánar.

Inngangur

Afleitt kalkvakaóhóf (secondary hyperparathyroidism, SHPT) er aukin seytun PTH (Parathyroid hormone – kalkvakaóhóf) vegna lækkaðs styrks jónaðs kalsíums í blóði, hækkunar á styrk fosfats eða vegna langvarandi annarra boða um seytun þess (1). Áhrif PTH á bein, nýru og meltingarveg stuðla að leiðréttingu á styrk jónaðs kalsíums. Algengustu orsakir SHPT hafa verið taldar nýrnabilun og D-vítamín-skortur (1). Aðrir þættir eru ónóg inntaka eða skert frásog kalsíums, tap á kalsíum um nýru eða görn eða aukin upptaka kalsíums í bein (1). Aukning á framleiðslu PTH við SHPT dugar oft til að halda styrk jónaðs kalsíums innan viðmiðunarmarka en styrknum er hins vegar haldið uppi á kostnað beina sem eru við þetta ástand aðaluppspretta kalsíums. Afleiðing þess er að stöðugt er gengið á beinin sem stuðlar að beinþynningu (osteoporosis). Aðrar afleiðingar SHPT eru aukin hætta á hjarta- og æðasjúkdómum hjá nýrnasjúklingum (2) og vöðvarýrnun (sarcopenia) hjá eldri einstaklingum (3).

Ýmsar rannsóknir hafa sýnt fram á hækkun á styrk PTH með aldri (4, 5). Hluti af skýringunni virðist vera skerðing á nýrnastarfsemi með aldri, minnkuð framleiðslugeta húðar á D-vítamíni og minni útsetning fyrir sólarljósi (5). Einnig getur verið að frásog kalsíums í meltingarvegi versni með aldri (6). Rannsóknir hafa einnig bent til þess að munur sé á aldursbundnum breytingum á PTH milli kynja (7, 8). Estrógen og testósterón hafa hins vegar að því er virðist svipuð áhrif á kalsíumefnaskipti. Estrógen hefur ýmis beinverndandi áhrif, til dæmis með því að auka upptöku kalsíums í meltingarvegi (9) og auka endurupptöku þess í nýrunum (10). Þá hamlar estrógen þroskarferli osteoclasta (11) og dempar áhrif PTH á bein (12). Áhrif testósteróns eru að hluta til fengin með umbreytingu þess yfir í estrógen en einnig með beinni verkun testósteróns á bein (13, 14). Aukin þekking á tengslum þéttni PTH við ákveðnar breytur sem skýrt gætu aldursbundna hækkun þess hefði hagnýta klíníská þýðingu við túlkun á niðurstöðum PTH mælinga sem er hluti af uppvinnslu sjúklinga með beinavandamál, svo sem beinþynningu.

Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna algengi og orsakir SHPT meðal fullorðinna á höfuðborgarsvæðinu á aldrinum 30-85 ára og kanna tengsl þéttni PTH (intact parathyroid hormone) við ákveðnar breytur sem skýrt gætu aldursbundna hækkun þess.

Efniviður og aðferðir

Úrtak

Slembiúrtak var tekið úr íbúaskrárm Reykjavíkur og nágrennasveitarfélaga og samanstóð upprunalega úrtakið af 2640 einstaklingum á aldrinum 30-85 ára. Í úrtakinu voru 1584 konur en 1056 karlar. Úrtakinu hefur verið lýst áður (15, 16). Rannsóknin var framkvæmd á tímabilinu febrúar 2001 til janúar 2003 með samþykki Tölvunefndar og Vísindasíðanefndar.

Spurningalisti

Þátttakendur svöruðu ítarlegum, stöðluðum spurningalista frá Manneldisráði um mataræði eins og áður er lýst (15, 16).

Rannsóknir

Blóðsýni voru tekin fastandi á milli kl. 08:00 og 10:00. Með þessu voru útilokuð áhrif dægursveiflna og fæðu á niðurstöður. Blóðsýnin voru skilin innan klukkustundar og fryst við -80°C fram að mælingu. Mælingarnar voru framkvæmdar af sama meinatækninum. PTH í blóði var mælt með ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay, Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Sviss). Breytistuðull aðferðarinnar (coefficient of variation, CV%) er 2,9% fyrir 67,97 ng/l. Viðmiðunarmörk mælingarinnar eru 10-65 ng/l. Jónað kalsíum var mælt með kalsíumsérhæfðu rafskauti (Radiometer, Danmörk). Breytistuðlar aðferðarinnar voru 1,37% og 2,65% fyrir 1,62 og 0,52 mmól/l. Viðmiðunarmörk mælingarinnar eru 1,13-1,33 mmól/l. 25(OH)D í sermi var mælt með RIA (radioimmunoassay, DiaSorin, USA). Breytistuðlar aðferðarinnar voru 6,9% og 8,5% fyrir 37,0 og 126,9 nmól/l. Viðmiðunarmörk eru 25-100 nmól/l. Sex hormone-binding globulin (SHBG) var mælt með Delfia aðferð (Wallac, Finnland). Testósterón og estradíol voru mæld með ECLIA aðferð (Roche Diagnostics, Sviss) og frítt testósterón og estradíol reiknað með aðferð Södergård (17). Cystatín-C var mælt með PEIA (particle enhanced immunoturbidometric assay, Dako, Danmörk) en cystatín-C var notað sem mælikvarði á nýrnastarfsemi vegna þess að styrkur þess í sermi er óháður vöðvamassa, ólíkt kreatíníni.

Við komu í rannsóknina var mæld hæð (m) og líkamspyngd (kg). Þá var líkamssamsetning mæld með DXA (dual energy X-ray absorptiometri, Hologic QDR 4500 Hologic, USA) sem gefur upplýsingar um hlutfallslegt magn fitu og annarra mjúkvefja.

Tafla I. Helstu breytur alls rannsóknarhópsins.						
	Konur			Karlur		
	30-49 ára	50-69 ára	70-89 ára	30-49 ára	50-69 ára	70-89 ára
	n=275	n=429	n=317	n=140	n=245	n=203
PTH (ng/l)	37,4	42,5	46,3	33,6	36,6	42,5
Jónað kalsíum (mmól/l)	1,225	1,237	1,251	1,243	1,235	1,232
25(OH)D (nmól/l)	43,9	45,0	50,9	39,8	46,9	50,7
Kreatínín (µmól/l)	68	70	81	86	87	95
Cystatín-C (mg/l)	0,89	0,99	1,24	0,94	1,01	1,21
Magnesium (mmól/l)*	0,776	0,787	0,783	0,803	0,799	0,803
F-Kalk (mg/dag)	1166	1216	1277	1201	1237	1359
F-D-vítamín (µg/dag)	9,3	12,3	15,7	10,9	15,1	18,0
Frítt estrógen (mmól/l)	16,38	6,35	1,95	4,20	3,84	3,57
Frítt testósterón (pmól/l)	–	–	–	0,423	0,346	0,302
Líkamsþyngdarstuðull (BMI)	25,4	27,2	26,9	26,6	27,7	26,1
Fitumassi (kg)	25,1	29,1	28,0	20,9	24,0	22,4
Fitulaus massi (kg)	48,5	47,4	43,6	68,0	67,1	59,4

Marktækur munur ($p < 0,05$) milli aldurshópa á öllum breytum nema*. Taflan sýnir meðalgildi. F: Fæðu.

Tafla II. Helstu breytur „heilbrigða“ hópsins.						
	Konur			Karlur		
	30-49 ára	50-69 ára	70-89 ára	30-49 ára	50-69 ára	70-89 ára
	n=228	n=100	n=129	n=138	n=215	n=136
PTH (ng/l)	37,2	39,7	43,7	33,2	36,3	40,1
Jónað kalsíum (mmól/l)	1,224	1,244	1,251	1,244	1,235	1,232
25(OH)D (nmól/l)	43,7	44,1	50,8	40,0	47,2	50,7
Kreatínín (µmól/l)	68	70	79	87	85	91
Cystatín-C (mg/l)	0,89	1,02	1,18	0,94	1,00	1,16
Magnesium (mmól/l)	0,773	0,792	0,795	0,802*	0,803*	0,799*
F-D-vítamín (µg//dag)	9,0	11,9	15,4	10,8	15,0	18,1
F-Kalk (mg/dag)*	1162	1218	1260	1197	1252	1362
Frítt estrógen (mmól/l)	16,08	4,42	1,66	4,15	3,86	3,59
Frítt testósterón (pmól/l)	.	.	.	0,41	0,35	0,30
Líkamsþyngdarstuðull (BMI)	25,2	27,5	26,2	26,6	27,4	25,7
Fitumassi (kg)	24,6	30,0	26,7	20,8	23,3	21,7
Fitulaus massi (kg)	48,2	48,0	42,9	68,1	66,7	59,7

Marktækur munur ($p < 0,05$) milli aldurshópa á öllum breytum nema*. Taflan sýnir meðalgildi. F: Fæðu.

Skilgreiningar

SHPT var skilgreint sem PTH >65 ng/l (efri mörk framleiðanda og rannsóknarstofu LSH) og jónað kalsíum $<1,25$ mmól/l sem er nokkurn veginn um miðbik viðmiðunarmarka og valið til þess að draga úr líkum á að einstaklingar með frumkalkvakaóhóf á byrjunarstigi veldust með. Frumkalkvakaóhóf var skilgreint sem PTH >65 ng/l og jónað kalsíum $\geq 1,30$ mmól/l. Einstaklingar með 25(OH)D <25 nmól/l voru skilgreindir með D-vítamínskort en einstaklingar með 25(OH)D <45 nmól/l en >25 nmól/l voru skilgreindir með ónógt D-vítamín samkvæmt áður birtum niðurstöðum úr okkar rannsóknarhópi (15). Ónóg kalkinntaka var skilgreind sem <800 mg/dag og skert nýrnastarfsemi sem cystatín-C $>1,55$ mg/l.

Tölfræði

Skilgreindir voru tveir hópar innan rannsóknarinnar, annars vegar rannsóknarhópurinn þar sem teknir voru allir einstaklingar sem komu til rannsókna utan þeirra sem greindust með frumkalkvakaóhóf og hins vegar „heilbrigður“ hópur þar sem útilokaðir voru allir úr rannsóknarhópi sem tóku lyf (svo sem sykurstera, bisfosfónöt, fúrósemíð eða hormónalyf) eða höfðu sjúkdóma sem áhrif geta haft á beinabúskap.

Þátttakendum var skipt niður í aldurshópa 30-45 ára, 50-65 ára og 70-85 ára. Lýsandi tölfræði var notuð til að kanna algengi og orsakir SHPT, chi-square var notað til samburðar á flokkunarbreytum og analysis of covariance (ANCOVA) við samanburð á meðalgildum samfelldra breyta. Til að kanna tengsl milli breyta

Tafla III. Algengi hugsanlegra skýringa afleidds kalkvakaóhófs.		
	Konur	Karlar
Hugsanleg skýring	n=79	n=27
D-vítamínskortur (S-25(OH)D <25 nmól/l)	27 (34%)	8 (30%)
Ónógt D-vítamín (S-25(OH)D 25-45 nmól/l)	30 (38%)	12 (44%)
Ónóg kalkinntaka (<800 mg/dag)	18 (23%)	4 (15%)
Fúrósemíð þvagræsilyf	10 (13%)	5 (19%)
Hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)	16 (20%)	10 (37%)
Skert nýrnastarfsemi (S-cystatín-C >1,55 mg/l)	11 (14%)	6 (22%)
Annað*	11 (14%)	6 (22%)
Óútskýrt	8 (10%)	2 (7%)

*Brottnám hluta meltingarvegjar, laktósaóþol, mikil saltneysla, bisfosfónöt og krampastillandi lyf. Flestir höfðu fleiri en eina hugsanlega skýringu á SHPT og skýrir það misræmi milli fjölda einstaklinga og skýringa.

Tafla IV. Algengi einstakra orsaka SHPT.		
	Konur	Karlar
Hugsanleg skýring	n=32	n=7
D-vítamínskortur (S-25(OH)D <25 nmól/l)	11	2
Ónógt D-vítamín (S-25(OH)D 25-45 nmól/l)	14	3
Ónóg kalkinntaka (<800 mg/dag)	1	0
Fúrósemíð þvagræsilyf	2	0
Hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)	3	1
Skert nýrnastarfsemi (S-cystatín-C >1,55 mg/l)	1	1
Annað*	0	0

*Brottnám hluta meltingarvegjar, laktósaóþol, mikil saltneysla, bisfosfónöt og krampastillandi lyf. Aðeins teknir einstaklingar sem höfðu einungis eina hugsanlega skýringu á SHPT.

Tafla V. Samanburður á einstaklingum með 25(OH)D <45 nmól/l eftir PTH gildum.				
	Konur		Karlar	
	PTH innan viðmiðunarmarkna (n=426)	Hækkað PTH (n=80)	PTH innan viðmiðunarmarkna (n=276)	Hækkað PTH (n=23)
Aldur (ár)	56,3*	60,9	55,9*	69,3
PTH (ng/l)	38,8*	85,1	36,6*	77,0
Jónað kalsíum (mmól/l)	1,237*	1,220	1,237*	1,208
25(OH)D (nmól/l)	30,8*	27,4	31,7	28,3
F-Kalk (mg/dag)	1185	1120	1233	1228
S-Cystatín-C (mg/l)	1,02*	1,09	1,02*	1,30
Líkamsþyngdarstuðull (BMI)	27,3*	28,7	27,1	27,1
Fitumassi (kg)	28,7*	32,1	23,0	24,7

*marktækur munur miðað við hækkaða PTH hópinn (p<0,05). PTH = Parathyroid hormone.

notuðum við fylgnistuðul Spearman, hlutfylgni (partial correlation) og línulega þrepa-aðhvarfsgreiningu (linear regression, stepwise). Marktækar niðurstöður voru miðaðar við p-gildi <0,05. Við notuðum línulega aðhvarfsgreiningu til að leiðrétta PTH fyrir BMI (Body Mass Index, líkamsþyngdarstuðull), miðað við „eðlilegt“ BMI, gildið 25. Þannig áætluðum við hversu stór hluti PTH væri vegna hækkaðs BMI yfir viðmiðunarmörkum og ef PTH leiðréttest við þetta í gildi undir 65 ng/l var sá einstaklingur talinn hafa SHPT vegna hækkaðs BMI. Öll tölfræðileg úrvinnsla fór fram í SPSS tölfræðiforritinu (útgáfa 12,0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Niðurstöður

Af 2310 manna endanlegu úrtaki mættu 1630 (70,6%) til þátttöku í rannsókninni. Af þessum hópi var 21 einstaklingur útilokaður vegna frumkalkvakaóhófs þar sem sá sjúkdómur raskar eðlilegri stjórnun beinabúskapar. Eftir stóðu því 1609 einstaklingar sem mynduðu rannsóknarhópinn. Konur voru 1021, meðalaldur 59,1±14,8 ár, og karlar 588, meðalaldur 60,4±14,9 ár. Alls svöruðu 1494 (92,9%) þessara einstaklinga mataræðisspurningalista. Eftir útilokun einstaklinga sem tóku lyf eða höfðu sjúkdóma sem áhrif hafa á kalsíumbúskap líkamans stóðu eftir 1005 einstaklingar, 516 konur, meðalaldur 54,0±16,7 ár, og 489 karlar, meðalaldur 58,1±14,7 ár í „heilbrigða“ hópnum. Tölur I og II sýna meðalgildi helstu breyta fyrir rannsóknarhóp og „heilbrigðan“ hóp.

Orsakir afleidds kalkvakaóhófs meðal fullorðinna á höfuðborgarsvæðinu

Alls fundust 106 einstaklingar sem uppfylltu sett skilyrði fyrir SHPT (PTH >65 ng/l og jónað kalsíum <1,25 mmól/l), 6,6% af heildarhópi. Þar af voru 79 konur, eða 7,7% kvenna í rannsóknarhópnum. Þær voru á aldrinum 29-86 ára og var meðalaldur þeirra 62,3±15,6 ár. Tuttugu og sjö karlar, eða 4,6%, höfðu SHPT og var meðalaldur þeirra 70,5±12,1 ár, sá yngsti 41 árs. Munur á algengi SHPT hjá konum og körlum var marktækur (p<0,01). Engin skýring fannst hjá einungis 10 einstaklingum, átta konum og tveimur körlum og voru því 90,6% tilfella SHPT með hugsanlega skýringu (tafla III).

Af einstaklingum sem höfðu SHPT voru 72,6% með 25(OH)D gildi <45 nmól/l en 48,5% einstaklinga sem ekki höfðu SHPT (p<0,001). Þá höfðu 33,0% einstaklinga með SHPT 25(OH)D gildi <25 nmól/l en 13,2% þeirra sem ekki höfðu SHPT (p<0,001). Loks höfðu 16,0% einstaklinga með SHPT skerta nýrnastarfsemi en einungis 3,0% annarra (p<0,001). Hvað varðar fúrósemíð þvagræsilyf þá notuðu 14,2% einstaklinga með SHPT slík lyf miðað við 2,8% annarra (p<0,001). Tafla IV sýnir algengi orsaka hjá þeim einstaklingum þar sem aðeins fannst ein skýring á SHPT.

Átta hundruð og fimm einstaklingar í rannsóknarhópnum höfðu 25(OH)D gildi lægra en 45 nmól/l. Til að kanna betur hvers vegna sumir fá hækkað PTH við lágt 25(OH)D en aðrir ekki bárum við saman þá einstaklinga með D-vítamínskort eða ónógt D-vítamín (25(OH)D <45 nmól/l, n=805) sem hafa hátt PTH (n=103) við þá sem hafa PTH innan viðmiðunarmarkna (n=702). Tafla V gefur til kynna að þeir sem hafi hækkað PTH séu eldri, með verri nýrnastarfsemi, lægra jónað kalsíum og hafi aukinn fitumassa (að minnsta kosti hjá konunum). Þá notuðu einnig marktækt fleiri í hópnum með hækkað PTH fúrósemíð þvagræsilyf (11,6% miðað við 3,1% p<0,01) en færri

Tafli VI. Tengsl PTH við ákveðnar breytur – leiðrétt fyrir aldri.						
	Jónað kalsíum	25(OH)D r+	Cystatín-C r+	BMI r+	Fitumassi r+	Fitulaus massi r+
Karlar	-0,23*	-0,26*	0,16*	0,26*	0,27*	0,18*
Konur	-0,16*	-0,28*	0,13*	0,21*	0,21*	0,14*

r+hlutfyllingstuðull. *p<0,01. PTH = Parathyroid hormone.

reyktu (6,8% miðað við 25,9% p<0,01) samanborið við hópinn sem hafði PTH innan viðmiðunarmarka. Ekki var marktækur munur á laktósaóþoli, brotnámi meltingarvegar eða öðrum breytum milli hópanna.

Aldursbundin hækkun PTH

Tengsl PTH og ýmissa breyta voru fundin út frá „heilbrigða“ hópnum nema þegar um var að ræða kynhormón og þvagræsilyf. Í „heilbrigða“ hópnum hafði PTH jákvæð tengsl við aldur hjá körlum ($r=0,20$, $p<0,01$) og konum ($r=0,17$, $p<0,01$). PTH hafði marktæka jákvæða hlutfyllingni við cystatín-C, líkamsþyngdarstuðul, fitumassa og fitulausan massa, en neikvæða hlutfyllingni við styrk jónaðs kalsíums og 25(OH)D hjá báðum kynjum, leiðrétt fyrir aldri (tafli VI). Styrkur magnesíums í sermi og kalsíuminntaka reyndust ekki hafa marktæk tengsl við PTH.

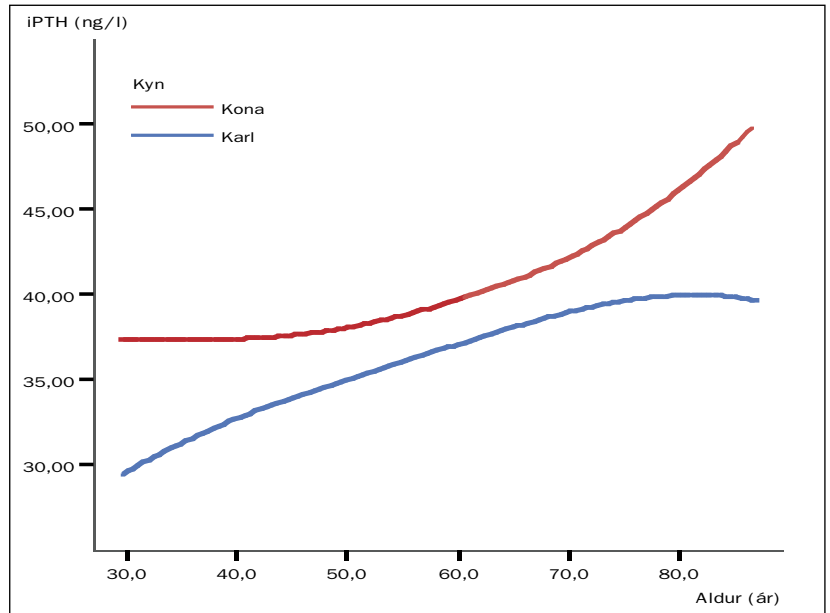
Fitumassi reyndist hafa neikvæð tengsl við 25(OH)D (karlar; $r=-0,11$ $p<0,01$, konur; $r=-0,17$ $p<0,01$). Til að kanna nánar tengsl PTH og fitumassa skiptum við hópnum upp eftir fitumassa, það er ofan og neðan við miðgildið, og könnuðum mun á PTH gildum hópanna þegar leiðrétt var fyrir aldri, 25(OH)D, cystatín-C og reykingum. Niðurstaðan var marktækt hærra PTH hjá hópnum með hærri fitumassan, hjá konum (ANCOVA: $41,5\pm 1,1$ miðað við $38,0\pm 1,1$ ng/l, $p<0,05$) og körlum (ANCOVA: $38,1\pm 0,8$ miðað við $35,0\pm 0,8$ ng/l, $p<0,01$).

Konur höfðu marktækt hærra PTH en karlar (mynd 1). Þessi munur hélst þrátt fyrir að leiðrétt væri fyrir aldri, 25(OH)D, BMI, cystatín-C og reykingum og höfðu konur 13,0% hærra PTH-gildi (ANCOVA, $42,5\pm 0,5$ miðað við $37,6\pm 0,7$ ng/l, $p<0,001$).

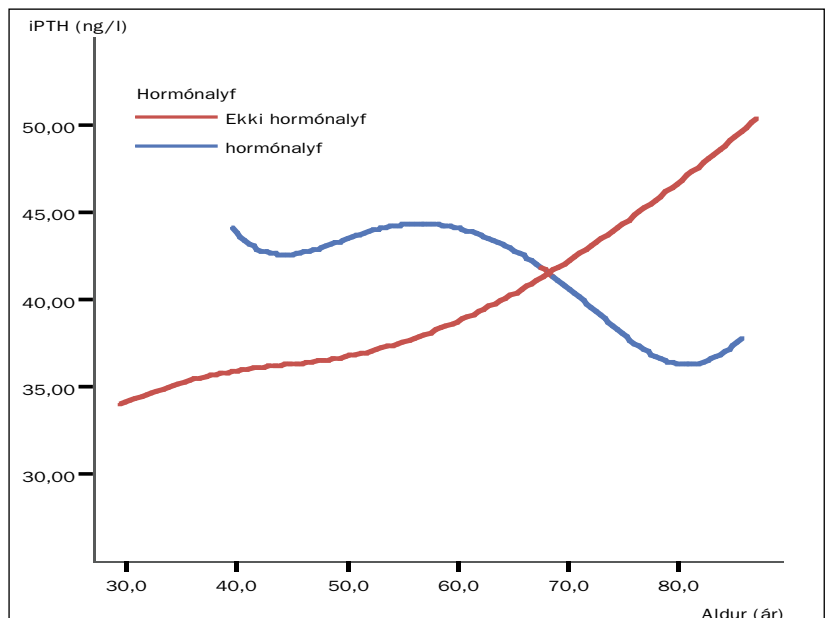
Tengsl PTH við kynhormón

Niðurstöður fyrir tengsl PTH og kynhormóna voru fengnar úr öllum rannsóknarhópnum. Ekki fannst marktæk fylgni milli estrógens og PTH hjá konum er leiðrétt var fyrir aldri. Hjá körlum var hins vegar marktæk neikvæð fylgni við heildartestósterón ($r=-0,09$ $p<0,05$) en ekki frítt testósterón.

Alls voru 10,9% kvenna á aldrinum 30-49 ára á hormónalyfjum, 54,5% kvenna á aldrinum 50-69 ára og 12,6% á aldrinum 70-89 ára. Konur á hormónalyfjum höfðu marktækt hærra meðalgildi PTH en þær sem ekki tóku slík lyf að teknu tilliti til aldurs, 25(OH)D, cystatín-C, reykinga og BMI (ANCOVA, $44,8\pm 1,1$ miðað við $41,3\pm 0,7$ ng/l, $p<0,01$). Mynd 2 sýnir hins vegar aldursbundnar breytingar PTH eftir því



Mynd 1. Tengsl aldurs og þétni PTH í sermi. Línurnar sýna staðbundna bestun.



Mynd 2. Aldurstengdar breytingar PTH. Myndin sýnir hvernig PTH breytist með aldri hjá konum á hormónalyfjum miðað við konur sem ekki taka slík lyf. Línurnar sýna staðbundna bestun.

hvort konur eru á hormónalyfjum eða ekki og sýnir að hormónalyf virðast hindra aldursbundna hækkun PTH en að konur á hormónalyfjum hafa hærra PTH upp undir 70 ára aldur.

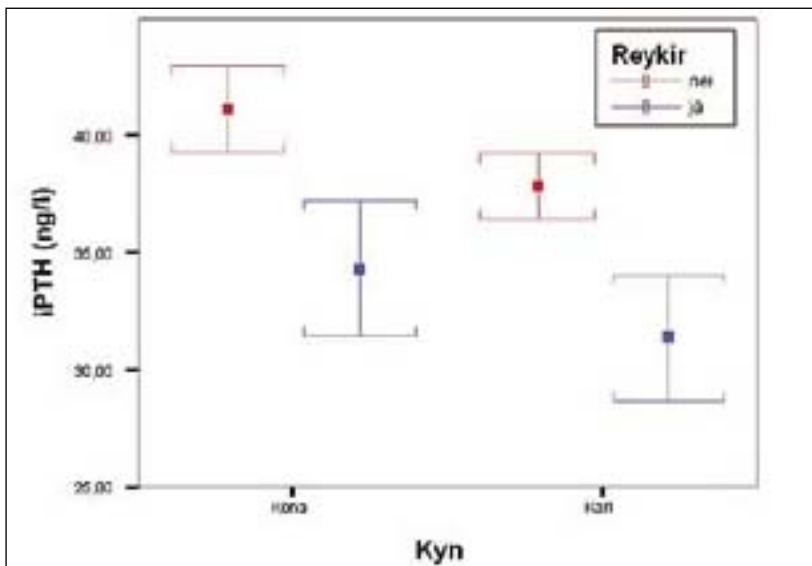
Tengsl ýmissa þátta við þétni PTH í sermi

Til að kanna hvort breytur, sem margar eru innbyrðis tengdar, hefðu sjálfstæð tengsl við PTH gerðum við línulega aðhvarfsgreiningu þar sem lnPTH

Tafla VII. Tengsl PTH við marktækar breytur – línuleg aðhvarfsgreining.

Konur	β^*	p-gildi	Karlar	β^*	p-gildi
25(OH)D	-0,273	<0,01	25(OH)D	-0,252	<0,01
Reykingar	-0,199	<0,01	Reykingar	-0,216	<0,01
Fitumassi	0,122	<0,01	Fitumassi	0,188	<0,01
Cystatín-C	0,129	<0,01	Cystatín-C	0,139	<0,01
Aldur	0,109	<0,01	Aldur	0,159	<0,01
Magnesium	0,087	<0,05			

R²=0,19 hjá konum og 0,21 hjá körlum.
* – staðlaður, β -stuðull úr aðhvarfsgreiningu.



Mynd 3. PTH styrkur meðal reykingamanna og þeirra sem ekki reykja. Hókin sýna 95% öryggisbil.

var notað sem háð (dependent) breyta en óháðar breytur voru aldur, 25(OH)D, cystatín-C, reykingar, fitumassi, fitulaus massi, serum magnesium og kynhormónar (estrógen hjá konum og testósterón hjá körlum). Tafla VII sýnir þá þætti sem höfðu sjálfstæð marktæk tengsl við PTH.

Tengsl reykinga við PTH

Reykingar voru algengari í aldurshópnum 30-49 ára (26,5% kvenna og 25,7% karla) heldur en í aldurshópnum 50-69 ára (20,3% kvenna og 22,4% karla) og 70-89 ára (12,3% kvenna og 9,9% karla). Reykingafólk hafði lægra PTH gildi en þeir sem ekki reykja (mynd 3). Ekki var marktækur munur á jónuðu kalsíum eftir því hvort fólk reykir eða ekki. Reykingamenn höfðu lægra 25(OH)D en þeir sem ekki reykja að teknu tilliti til aldurs. Marktækur munur var á PTH milli hópanna bæði hjá konum (ANCOVA, 33,5±1,9 miðað við 41,8±0,9 ng/l, p<0,001) og körlum (ANCOVA, 31,5±1,3 miðað við 37,8±0,6 ng/l, p<0,001), þegar tekið var mið af 25(OH)D, cystatín-C, BMI og aldri.

PTH og þvagræsilyf

Einstaklingar á fúrósemíð þvagræsilyfjum höfðu marktækt herra meðalgildi PTH en þeir sem voru á þíasíðum eða tóku ekki þvagræsilyf, eftir að tekið hafði

verið tillit til aldurs (ANCOVA, konur: 59,9±3,5 samanborið við 43,0±1,7 og 41,5±0,7 ng/l, p<0,01; karlar: 47,5±3,2 samanborið við 2,0±39,7 og 37,3±0,7 ng/l, p<0,01). Ekki var marktækur munur á milli þeirra sem taka ekki þvagræsilyf og þeirra sem voru á þíasíðum.

Umræða

Í þessari rannsókn könnuðum við algengi og orsakir afleidds kalkvakaóhófs á aldrinum 30-85 ára á höfuðborgarsvæðinu og fundum að 7,7% kvenna og 4,6% karla í rannsóknarhópnum höfðu SHPT. Í langflestum tilvikum var unnt að finna hugsanlega orsök fyrir SHPT og voru D-vítamínskortur eða ónógt D-vítamín algengustu orsakirnar. Við skoðuðum einnig tengsl PTH og ýmissa breyta og fundum að PTH hafði marktæk tengsl við aldur, 25(OH)D, cystatín-C, BMI og fitumassa. Við vitum ekki um aðra rannsókn sem sýnt hefur þessi marktæku tengsl PTH við fitumassa fremur en fitulausan massa. Hvað kynhormónin varðar voru tengslin marktæk við estrógen hjá konum og testósterón hjá körlum. Þá var PTH marktækt herra hjá konum en körlum, hjá konum á hormónalyfjum miðað við konur sem ekki taka slík lyf og hjá þeim sem ekki reykja miðað við reykingafólk, þrátt fyrir að leiðrétt væri fyrir öðrum breytum. Línuleg aðhvarfsgreining sýndi að 25(OH)D, reykingar, cystatín-C, líkamsþyngdarstuðull, jónað kalsíum og aldur höfðu sjálfstæð marktæk tengsl við PTH hjá báðum kynjum. Að auki hafði magnesium marktæk sjálfstæð tengsl hjá konum.

Algengi og orsakir SHPT

Okkur er ekki kunnugt um aðrar rannsóknir þar sem markmiðið var að leita orsaka SHPT á víðum grunni og því ekki unnt að bera saman okkar niðurstöður við aðrar. Visser et al (3) fundu að 3,8% eldri einstaklinga (55-85 ára) hefðu kalkvakaóhóf sem er töluvert lægra en þau 6,6% sem við fáum sem heildaralgengi. Rannsókn þeirra var framkvæmd í Hollandi og skilgreindu þeir kalkvakaóhóf einungis út frá PTH (>70 ng/l) en tóku ekki inn jónað kalsíum eins og í okkar rannsókn. Við fengum því mun herra algengi í okkar rannsókn þrátt fyrir að því er virðist þrengri skilmerki fyrir SHPT. Líklega er því afleitt kalkvakaóhóf algengara hér en víðast annars staðar vegna minni áhrifa sólarljóss hér á landi, sem hefur áhrif á styrk PTH í gegnum áhrif sín á D-vítamínþátt (15). Aðrar rannsóknir um algengi kalkvakaóhófs í almennu þýði fundust ekki, flestar rannsóknir á þessu sviði hafa verið á afmörkuðum hópum, til dæmis nýrnabiluðum einstaklingum eða eldri einstaklingum með mjaðmargrindarbrot. Kannaðir hafa þó verið (18) áhættuþættir SHPT í heimilisfólki á öldrunarstofnunum og fundið að notkun fúrósemíð þvagræsilyfja væri

sterkasti einstaki áhættuþátturinn, næst kom D-vítamínskortur. Við fundum einnig að einstaklingar á fúrósemíð þvagræsilyfjum höfðu hærri PTH en þeir sem ekki taka slík lyf.

Niðurstöður okkar rannsóknar benda til þess að D-vítamínskortur eða ónógt D-vítamín sé langalgengasta orsök SHPT hjá körlum og konum í almennu þýði. Þar sem erfitt er að ákvarða tillegg hvers þáttar hjá þeim einstaklingum sem hafa margar hugsanlegar orsakir fyrir SHPT tókum við saman þá einstaklinga þar sem við fundum einungis eina skýringu. Í þeim hópi voru langflestir með annaðhvort D-vítamínskort eða ónógt D-vítamín sem styrkir enn fremur þá ályktun að skortur á D-vítamíni sé aðalorsök SHPT meðal fullorðinna á höfuðborgarsvæðinu. Við völdum S-25(OH)D gildið 45 nmól/l sem markgildi ónógs D-vítamíns þar sem það eru þau mörk sem Örvar Gunnarsson sýndi fram á að tengsl PTH og 25(OH)D hættu að vera marktæk (15). Sú niðurstaða bendir til þess að styrkur 25(OH)D í sermi fyrir neðan þessi mörk geti leitt til SHPT. S-25(OH)D <25 nmól/l hefur hins vegar oft verið talið mörk D-vítamínskorts hérlendis og víðar (19) en okkar rannsókn og annarra bendir til þess að það séu of lág mörk.

Ónóg kalsíuminntaka er annar mikilvægur orsakaþáttur, að minnsta kosti samverkandi með ónógru D-vítamíninntöku. Ráðlagður dagskammtur (RDS) kalsíums hefur verið mjög umdeildur og misjafn milli landa og heimsálfa (20). Hér á Íslandi er RDS Manneldisráðs 800 mg/dag fyrir fullorðna en ráðlögð kalsíuminntaka hefur verið að hækka undanfarna áratugi (20). Einnig má benda á að próteinneysla sem er rífleg á Íslandi og öðrum vestrænum löndum, eykur útskilnað kalsíum í þvagi og gæti leitt af sér aukna þörf fyrir kalsíum (21). Þess ber að geta að fimm einstaklingar af 16 í okkar hópi höfðu gildi milli 700 og 800 mg/dag, þar af einungis einn sem hefur ekki aðra skýringu.

Skert nýrnastarfsemi var nokkuð algeng orsök SHPT, sérstaklega hjá körlum. Við notuðum cystatín-C sem vísi um nýrnastarfsemina þar sem það er ekki háð vöðvamassa eins og kreatínín og virðist að minnsta kosti jafngóður mælikvarði á nýrnastarfsemi (22, 23). Samkvæmt rannsókn (24) eru það niðurbrotsefni PTH sem skýra hækkun PTH í nýrnabilun og óljóst með líffræðileg áhrif þessara niðurbrotsefna. Því þarf hugsanlega að túlka niðurstöður á PTH mælingum hjá nýrnabiluðum á annan hátt eða nota mæliaðferðir sem einungis mæla styrk líffræðilega virks PTH.

Tengsl PTH við aðrar breytur

Rannsóknin sýndi marktæk tengsl PTH við aldur. Einnig marktæk tengsl PTH við jónað kalsíum, 25(OH)D, cystatín-C, BMI, fitumassa og fitulausan massa, leiðrétt fyrir aldri. Mismunandi er hvaða tengsl aðrir rannsakendur hafa fengið. Souberbielle fann einungis marktæk tengsl við 25(OH)D en ekki til dæmis við

aldur (25) en Jorde (5) og Khosla fundu sterk marktæk tengsl við aldur (26).

Samband kynhormóna og PTH

Samkvæmt okkar niðurstöðum voru ekki marktæk tengsl PTH og estrógens hjá konum að teknu tilliti til aldurs en veik marktæk neikvæð tengsl við testósterón hjá körlum. Hins vegar hafa konur á hormónalyfjum marktækt herra PTH en þær sem ekki taka hormónalyf, þrátt fyrir að leiðrétt sé fyrir öðrum breytum. Ef mynd 1 er skoðuð sést að konur á hormónalyfjum hafa herra PTH gildi upp undir 65-70 ára aldur. Einnig sést að aldursbundin hækkun PTH á sér ekki stað hjá þessum konum eins og hjá konunum sem ekki taka hormónalyf. Þetta eru sambærilegar niðurstöður við sumar aðrar rannsóknir (26).

Fyrstu 10 árin eftir tíðahvörf missa konur beinmassa mjög hratt. Eftir þann tíma heldur beintap áfram en mun hægar. Prince (6) komst að þeirri niðurstöðu að áhrif estrógenskorts væru ekki í gegnum PTH eða D-vítamín þar sem þessar breytur breyttust ekki á fyrstu 10 árunum eftir tíðahvörf. Það er vel þekkt að konur á estrógen hormónamedferð eftir tíðahvörf sýna mun minni beinumsetningu og tapa minna beini (27). Því hefur verið haldið fram (26) að estrógen hormónamedferð hjá konum löngu eftir tíðahvörf (>20 ár) valdi lækkun á styrk PTH en hormónamedferð fyrir valdi hækkun. Þetta er í samræmi við okkar niðurstöður þar sem PTH gildið var herra hjá konunum á hormónalyfjum upp undir sjötugt, eða um það bil 20 árum eftir tíðahvörf. Út frá þessu má álykta að aldursbundin hækkun á styrk PTH hjá konum meira en 20 árum eftir tíðahvörf megi rekja til skorts á áhrifum estrógens á kalsíummeðhöndlun í nýrum og meltingarvegi og dempunaráhrifum estrógens á verkun PTH á bein. Þannig sé estrógenskortur beinn valdur að beintapi hjá konum skömmu eftir tíðahvörf en hjá þeim eldri sé estrógenskorturinn óbeinn valdur þar sem estrógenmedferð geti snúið við þessari aldursbundnu breytingu á PTH (26). Hvers vegna PTH er herra meðal kvenna á hormónalyfjum fram undir sjötugt er hins vegar ekki gott að skýra. Hugsanlegt er þó að þessi dempunaráhrif estrógens á virkni PTH valdi aukinni seytun eins og algeng er í líkamanum þegar um minnkað næmi er að ræða. Þessi tengsl kynhormóna og PTH þarfnast hins vegar nánari skoðunar og rannsókna.

Tengsl reykinga og PTH, áhrif þess á beinabúskap

Reykingar eru tengdar lægra PTH samkvæmt niðurstöðum rannsóknarinnar og svipaðar niðurstöður hafa fengist í rannsókn á konum eftir tíðahvörf (28). Lífeðlisfræðin á bak við þessi tengsl er hins vegar óljós. Hugsanlegt er að bein áhrif reykinga á beinvef valdi hækkun á jónuðu kalsíum sem aftur dregur úr seytun á PTH. Við fundum ekki marktækan mun á

jónuðu kalsíum milli þeirra sem reykja og hinna en það getur verið að hækkunin sé ekki sýnileg vegna þess að líkaminn finnur strax nýtt jafnvægisástand með lægra PTH vegna neikvæðrar afturvirkni. Einnig hafa rannsóknir sýnt að þrátt fyrir þessi áhrif reykninga til lækkunar PTH hafa reykningamenn lægri beinþéttni en þeir sem ekki reykja (28, 29). Þessar sömu rannsóknir sýna reyndar einnig að reykningar valda minnkaðri upptöku kalsíum úr meltingarvegi (28, 29). Rannsaka þarf því betur áhrif reykninga á bein og PTH.

Tengsl líkamssamsetningar við PTH

Nokkrar rannsóknir hafa sýnt fram á jákvæð tengsl PTH og offitu (5, 30, 31). Þessi tengsl haldast þrátt fyrir að leiðrétt sé fyrir öðrum breytum (5, 31). Niðurstöðurnar styðja þetta, PTH hafði jákvæð tengsl við BMI og fitumassa hjá báðum kynjum en hins vegar voru tengslin við fitulausan massa veik og einungis marktæk fyrir karla. Fitumassi hafði neikvæð tengsl við 25(OH)D en það útskýrir ekki tengsl PTH og fitumassa eingöngu eins og sést á niðurstöðum þar sem leiðrétt var fyrir ýmsum breytum, meðal annars 25(OH)D en samt sem áður hafði hópurinn með hærri fitumassa hærra PTH. Þetta virðist benda til þess að fitumassi sem slíkur leiði til hækkunar á PTH fremur en heildarþyngd og að sú hækkun sé ekki eingöngu vegna tengsla fitumassa við aldur og 25(OH)D. Við fundum ekki aðrar rannsóknir sem sýna þessi tengsl PTH við fitumassa fremur en fitulausan massa. Þrátt fyrir að valda þessari hækkun á PTH er vitað að hár líkamspyngdarstuðull veldur aukinni beinþéttni (32) og þarfnast þessi tengsl nánari athugunar.

Styrkleikar og veikleikar rannsóknarinnar

Þessi rannsókn er ein sú fyrsta sem kannar orsakir og algengi SHPT í svo stórum hópi einstaklinga af báðum kynjum og spannar jafnframt svo breitt aldersbil. Rannsóknarhópurinn er stór og einsleitur og telst um það bil eitt prósent íbúa höfuðborgarsvæðisins. Hins vegar er ekki unnt að fullyrða að þessar tíðnitölur eigi við um íbúa landsbyggðarinnar. Ekki er hætta á skekkjum vegna líffræðilegs misræmis, svo sem ólíkrar framleiðslugetu D-vítamíns í húð milli kynþátta en rannsóknir hafa til dæmis sýnt fram á mismun milli svartra og hvíttra hvað varðar 25(OH)D og PTH (19).

Takmarkanir rannsóknarinnar eru nokkrar. Þar sem þetta er þversniðsrannsókn er ekki verið að mæla sömu einstaklinga á mismunandi tímum og því ekki verið að skoða raunverulegar breytingar hjá sama fólki. Langtímarannsókn myndi vinna bug á þeim vanda en slíka rannsókn er ekki auðvelt að framkvæma. Samanburður rannsóknahópa er þeim annmörkum háður að ósamræmi getur verið milli rannsóknastofa í mælingum.

Ályktanir

Heildaralgengi afleidds kalkvakaóhófs meðal fullorðinna á höfuðborgarsvæðinu á aldrinum 30-85 ára var 6,6%, meðal kvenna var það 7,7% og 4,6% meðal karla og algengara hjá eldri einstaklingum en þeim yngri. Líklegt er að algengi sé hærra hér en í öðrum sólríkari löndum. Unnt var að finna skýringu á flestum tilfellum afleidds kalkvakaóhófs og er algengasta orsök þess ónóg D-vítamínneysla. Því er mikilvægt að auka fræðslu um aukna neyslu D-vítamíns. Áhrif kynhormóna, reykninga og líkamssamsetningar á PTH og beinabúskap þarfnast nánari athugunar. Betri þekking gæti aukið skilning okkar á hvaða forvörnum, auk góðrar D-vítamínneyslu, er best að beita gegn aldursbundnu beintapi.

Þakkir

Verðskuldaðar þakkir fá Guðrún Kristinsdóttir ritari fyrir yfirumsjón rannsóknarinnar, Edda Halldórsdóttir meinataeknir fyrir söfnun blóðsýna og blóðrannsóknir, Díanna Óskarsdóttir geislafræðingur fyrir framkvæmd DXA mælinga á líkamssamsetningu, Laufey Steingrimsdóttir forstöðumaður og Hólmfríður Þorgeirsdóttir Manneldisráði Íslands fyrir úrvinnslu og umsjón mataræðisspurningalista. Maríu Henley er þakkað fyrir ritvinnslu þessarar greinar. Höfundar þakka Roche Diagnostics fyrir rannsóknarefni og Styrktarsjóði St. Jósefsspítala, Landakoti og Vísindasjóði Landspítala fyrir veittan styrk.

Heimildir

1. Prince R. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2003: 242-6.
2. Moe SM, Drueke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. Am J Nephrol 2003; 23: 369-79.
3. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5766-72.
4. Kotowicz MA, Melton LJ 3rd, Cedel SL, O'Fallon WM, Riggs BL. Effect of age on variables relating to calcium and phosphorus metabolism in women. J Bone Miner Res 1990; 5: 345-52.
5. Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Population based study on serum ionized calcium, serum parathyroid hormone, and blood pressure. The Tromsø study. Eur J Endocrinol 1999; 141: 350-7.
6. Prince RL, Dick I, Devine A, Price RI, Gutteridge DH, Kerr D, et al. The effects of menopause and age on calcitropic hormones: a cross-sectional study of 655 healthy women aged 35 to 90. J Bone Miner Res 1995; 10: 835-42.
7. Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of parathyroid hormone in mediating nocturnal and age-related increases in bone resorption. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3304-10.
8. Kennel KA, Riggs BL, Achenbach SJ, Oberg AL, Khosla S. Role of parathyroid hormone in mediating age-related changes in bone resorption in men. Osteoporos Int 2003; 14: 631-6.
9. Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, Civitelli R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in oophorectomized women. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1288-93.
10. McKane WR, Khosla S, Burritt MF, Kao PC, Wilson DM, Ory

- SJ, et al. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3458-64.
11. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-51.
 12. Cosman F, Shen V, Xie F, Seibel M, Ratcliffe A, Lindsay R. Estrogen protection against bone resorbing effects of parathyroid hormone infusion. Assessment by use of biochemical markers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 337-43.
 13. Kearns AE, Khosla S. Potential anabolic effects of androgens on bone. *Mayo Clin Proc* 2004; 79/Suppl. 4: 14-8.
 14. Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 271-86.
 15. Gunnarsson Ö, Indriðason ÓS, Franzson L, Halldórsdóttir E, Sigurðsson G. D-vítamínþúskapur fullorðinna Íslendinga. *Læknablaðið* 2004; 90: 29-36.
 16. Indriðason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2004; Published online: 20 July 2004.
 17. Södergård R, Backström T, Shanbhag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 801-10.
 18. Stein MS, Scherer SC, Walton SL, Gilbert RE, Ebeling PR, Flicker L, et al. Risk factors for secondary hyperparathyroidism in a nursing home population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 375-83.
 19. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.
 20. Nordin BC. Calcium requirement is a sliding scale. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1381-3.
 21. Heaney RP. Protein intake and the calcium economy. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 1259-60.
 22. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-95.
 23. Delanaye P, Chapelle JP, Gielen J, Krzesinski JM, Rorive G. [Cystatin C in the evaluation of renal function]. *Nephrologie* 2003; 24: 457-68.
 24. Jóhannesson JP, Indriðason ÓS, Franzson L, Sigurðsson G. Aldursbundnar breytingar á þéttni kalkkirtlahormóns kannaðar með mismunandi rannsóknaraðferðum. *Læknablaðið* 2003; 89: 191-7.
 25. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3086-90.
 26. 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.
 27. Yasui T, Uemura H, Takikawa M, Irahara M. Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Med Invest* 2003; 50: 136-45.
 28. Need AG, Kemp A, Giles N, Morris HA, Horowitz M, Nordin BE. Relationships between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 83-8.
 29. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 215-20.
 30. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985; 76: 470-3.
 31. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosen T, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 104-8.
 32. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002; 31: 547-55.