TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA BÖLGESİNDE YAŞAYAN, ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ DAHİLİYE POLİKLİNİKLERİ'NE BAŞVURAN POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ GÖRÜLME ORANI

DR. ZEYNEP KENDİ ÇELEBİ

İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ RIZA UYSAL

ANKARA
2009

ÖNSÖZ

Beni bu günlere getiren sevgili babama başta olmak üzere, bu çalışmamızın her anında bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Ali Rıza Uysal'a ve ihitsas eğitimime katkıda bulunan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Kendi Çelebi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay
Önsöz ii
İçindekiler iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini iv
Şekiller Dizini v
Tablolar Dizini vi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Epidemiyoloji 3
2.2. Etyopatogenez 4
3. GEREÇ ve YÖNTEM 10
3.1 Örneklem Seçimi 10
3.2 Laboratuar Testleri ve Kemik Dansitometresi 10
3.3 İstatistiksel Değerlendirme 11
4. BULGULAR 12
5. TARTIŞMA 18
6. SONUÇ 22
ÖZET 23
SUMMARY 24
KAYNAKLAR 25

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Dexa	Dual Energy X ray Absorbsiometri
25-OH-D	25-hidroksivitamin D
$1,25(OH)_2D_3$	1-25 dihidroksivitamin D
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
DPD	Deoksipiridinolin
ECLİA	Elektrokemolüminisans
HPLC	Yüksek performaslı likit kromatografi
PTH	Parathormon
Oc	Osteokalsin
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
ALP	Alkalen fosfataz
pCA	Kalsiyum için p değeri
pALP	Alkalen fosfataz için p değeri
pOc	Osteokalsin için p değeri
pP	Fosfor için p değeri
pDPD	Deoksipiridinolin için p değeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Vitamin D'nin ciltten sentezi ve oral yolla alımı sonrası metabolizmasının düzenlenmesi

Şekil 4.1 Postmenapozal kadınların D vitamini seviyesine göre dağılımı

Şekil 4.2 PTH ve D vitamini ilişkisi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre DEXA ile Osteoporoz Tanısı

Tablo 2.2 Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Tablo 2.3 Vitamin D etkisinin yetersiz olma nedenleri

Tablo 4.1 Osteopeni , osteoporoz ve kontrol grubundaki kadınların yaş ve ortalama D vitamini değerleri

Tablo 4.2 D vitamini eksikliği derecesine göre kadınların osteoporoz , osteopeni ve kontrol grubuna dağılımı

Tablo 4.3 Giyim skoruna göre osteoporoz , osteopeni ve kontol grubunun dağılımı

Tablo 4.4 Giyim skoruna ve D vitamini seviyelerine göre dağılım

Tablo 4.5 Güneş skoruna göre osteoporoz , osteopeni ve kontrol grubunun dağılımı

Tablo 4.6 Güneş skoru ve D vitamini seviyelerine göre dağılım

Tablo 4.7 D vitamini sınırı 16,3 ng/ml alındığında osteoporoz ve osteopeni oranları

Tablo 5.1 Dünyada D vitamini eksikliği prevalansı üzerine yapılmış çalışmalardan bazıları

1. GİRİŞ

Osteoporoz, günümüzde hem kadınlarda hem erkeklerde oldukça sık karşımıza çıkan metabolik bir kemik hastalığıdır. Yaşam beklentisi arttıkça osteoporoz ve osteoporoza bağlı kırık riski giderek artmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı tanımlamaya göre osteoporoz; azalmış kemik kütlesi ve mikromimaride bozulma ile karakterize, iskelet sisteminde kırılganlığa yol açan bir hastalıktır.

Osteoporoz tanısı Dual Energy X ray Absorbsiometri(DEXA) ile koyulmaktadır. Tanımlamada T skoru kullanılmaktadır. T skoru kişinin kemik mineral içeriğinin genç yaş grubuna göre standart deviasyonunu göstermektedir. T skoru -1 ile -2,5 arasında olan hastalar osteopeni, -2,5'un altında olan hastalar ise osteoporoz tanısı almaktadır.

Osteoporoz primer ya da sekonder olabilir. Sekonder osteoporoz etyolojisinde ilaçlar, bağ doku hastalıkları, bazı endokrin hastalıklar, kalsiyum ve D vitamini alım azlığı, bulunmaktadır. Primer osteoporoz, kadınlarda menapoz sonrası östrojen yetmezliğine bağlı, erkeklerde ise ileri yaşla androjen yetmezliğine bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya genelinde yapılmış birçok çalışmada primer osteoporozda D vitamini eksikliğinin de önemli rolü olduğu gösterilmektedir (1,2,3,4,5,6,7,8).

D vitamininin bulunduğu besin yelpazesi geniş değildir ve vücutta esas olarak ultraviyole B ışınları aracılığıyla ciltte 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. Ciltte sentezlenen ya da oral yolla alınan D vitamini karaciğere gelerek burada 25-hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksillenir ve vücutta D vitamini deposu olan 25-hidroksivitamin D (25-OH-D) meydana gelir. 25-OH-D kan yoluyla böbreğe gelir ve burada 1 α hidroksilaz enzimi ile hidroksillenerek 1-25 dihidroksivitamin D ($1,25(OH)_2D_3$) haline gelir. $1,25(OH)_2D_3$ D vitamininin aktif halidir ve bu basamak sıkı kontrol altındadır.

$1,25(OH)_2D_3$ bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emiliminin artışını sağlar. D vitamini özellikle kan kalsiyum seviyesinin normal sınırlar içerisinde kalmasını sağlamaktadır. D vitamini eksikliğinde kan iyonize kalsiyum seviyesinde geçici düşmeler meydana gelir. Bunun sonucunda parathormon salınımı artar. Parathormon osteoklastları uyararak kemikten kana kalsiyum salınmasını sağlar. Bu durumun sürekliliği ciddi kemik kaybına yol açar. Parathormonun fosfatürik etkisi nedeniyle hipokalsemi gelişmese de hipofosfatemi meydana gelir.

Yapılan çalışmalar osteoporozlu kadınlarda yaş, enlem, güneşe çıkma, besinlerle alınan kalsiyum ve D vitamini miktarına ve eksiklik olarak kabul edilecek sınır değerine göre değişik prevalanslar bildirmektedir (1,2,3,4,5,7,9,10,11,12,13,14).

Ülkemizde 2006 yılında uluslarası bir çalışma dahilinde 150 postmenapozal osteoporozlu kadında D vitamini eksikliği taranmış ve sınır 75 nmol/L (30 ng/ml) olarak alındığında kadınların %76,7'sinde eksiklik saptanmıştır (1).

Ülkemizde yaşlılarda yapılan bir çalışmada da D vitamini eksikliği için sınır 15ng/ml=37,5nmol/L olarak alınmış, huzurevinde yaşayan yaşlılarda %40.1 ve kendi evinde yaşayan yaşlılarda %24,4 D vitamini eksikliği saptanmıştır (15).

Bizim çalışmamızdaki amaçlarımız:

1- Kliniğimize başvuran postmenapozal osteoporozu ya da osteopenisi olan kadınlarda D vitamini eksikliği sıklığını belirlemek,

2- D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizmin geliştiği eşik değerini belirlemek,

3- D vitamini, parathormon ve kemik belirteçleri arasındaki ilişkiyi göstermek,

4- Güneş maruziyeti ve giyimin D vitamini sentezine etkisini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

Osteoporoz günümüzde hem kadınlarda hem erkeklerde oldukça sık karşılaşılan bir kemik hastalığıdır. Yaşam beklentisi arttıkça osteoporoz sıklığı ve osteoporoza bağlı kırıkların sayısı giderek artmaktadır.

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma ile karakterize, kemik frajilitesinde ve sonucunda kırık riskinde artışa neden olan bir hastalıktır (16).

Osteoporoz tanısı en sık DEXA ile koyulmaktadır. DEXA dışında kantitatif bilgisayarlı tomografi ve kalkaneus ultrasonografisi kullanılabilmektedir. Kantitatif tomografi radyasyon maruziyetinin fazla olması ve maliyetin yüksekliği nedeniyle tercih edilmemektedir. Kalkaneus ultrasonografisi için deneyim gerekmektedir. Bu nedenle günümüzde en yaygın kullanılan yöntem DEXA'dır.

DEXA'nın değerlendirilmesinde T ve Z skorları kullanılır. Z skoru kişinin kendi yaş grubuna göre kemik mineral dansitesinin standart deviasyonudur, postmenapozal osteoporoz tanısından ziyade sekonder osteoporoz tanısında kullanılır (6). T skoru ise kişinin genç yaş grubuna göre kemik mineral dansitesinin standart deviasyonudur. Postmenapozal osteoporoz tanısında kullanılır. T skorlarının tanısal olarak değerlendirilmesi Tablo2.1'de gösterilmektedir.

Tablo 2.1 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre DEXA ile Osteoporoz Tanısı

	T skoru
Normal	>-1
Osteopeni	-2,5<T skoru≤ -1
Osteoporoz	T skoru ≤-2,5
Ciddi-yerleşmiş osteoporoz	T skoru ≤ -2,5 ve beraberinde bir ya da daha fazla frajilite kırığı

* Frajilite kırığı tanısı radyolojik olarak koyulmaktadır. DEXA bu anlamda tanısal bilgi vermemektedir.

D vitamini eksikliği postmenapozal osteoporozlu kadınlarda oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Ancak şu ana kadar hangi seviyenin altının eksiklik olarak kabul edileceği kesinleştirilememiştir, çünkü D vitamini eksikliğine bağlı gelişen parathormon yüksekliğinin D vitamini hangi değerin altına indiğinde ortaya çıktığı net değildir. Bu değeri belirleyebilmek için dünya üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

2.1. Epidemiyoloji

Osteoporoz ve buna bağlı meydana gelen kırıklar morbidite, yetersizlik, mortalitede artış ve hayat kalitesinde azalmaya bağlı olarak gün geçtikçe daha önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir. Kadınlarda menapozla birlikte ovaryan fonksiyonların kaybı sonucu kemik kaybı artmaktadır ve 70-80'li yaşlarda birçok kadında osteoporoz ve frajilite kırıkları ortaya çıkmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 yılında yayınladığı bir bildiride Avrupa Birliği ülkelerinde günde yaklaşık 1700 adet yani yılda yaklaşık 650,000 adet osteoporoza bağlı kırık olduğu bildirilmiştir.(17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri'ne göre 9 milyondan fazla kadında osteoporoz saptanmış ve bunların yarısından fazlasında osteoporotik kırık olduğu gösterilmiştir. Ek olarak 17 milyon kadında da osteopeni saptanmıştır (18).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 300,000 kalça kırığı, 700,000 vertebra kırığı, 250,000 Colles kırığı meydana gelmektedir. Kalça kırıklarında derin ven trombozu ve pulmoner emboli insidansı %20 ile %50 arasında değişmektedir. Cerrahi sonrası mortalite ise %5-20 civarındadır (16).

Osteoporozlu kadınlarda D vitamini eksikliği oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda ülkemizde yapılmış bir çalışma mevcuttur. Uluslararası bir araştırma dahilinde Türkiye'de 2004 ile 2005 yılları arasında osteoporozlu 150 kadın çalışmaya alınmış ve D vitamini seviyeleri ölçülmüştür. Kadınların %76,7'sinde D vitamini 30 ng/ml'nin altında, %57,3'ünde 20 ng/ml'nin altında, %8,7'sinde 9 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Tüm dünyada 2589 kadın çalışmaya katılmış ve kadınların %63,9'unda D vitamini seviyesi 30 ng/ml'nin altında, %30,8'inde 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur (1).

Dünya genelinde de bu konuda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Belçika'da yapılmış bir çalışmada 1195 postmenapozal osteoporozlu kadında D vitamini seviyesine bakılmış ve kadınların %91,3'ünde D vitamini seviyesi 30 ng/ml altında, %43,1'inde 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur (2). İngiltere'de 421 kadında yapılan çalışmada D vitamini eksikliği için sınır 30 ng/ml olarak alındığında D vitamini eksikliği %39 olarak saptanmıştır (3). Fransa'da yapılmış bir çalışmada 669 kadında D vitamini seviyesi ölçülmüş, kadınların %73'ünde D vitamini seviyesi 30ng/ml'nin altında, %35'inde 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur (11).

2.2 Etyopatogenez

Osteoporoz, primer ve sekonder olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Primer osteoporoz, postmenapozal kadınlarda ve düşük seks hormon düzeyine bağlı olarak erkeklerde meydana gelen osteoporozu tanımlamak için kullanılır. Sekonder osteoporoz tanımı ise etyolojide bu iki durum dışında bir patoloji olduğunda kullanılır. Sekonder osteoporoza neden olan birçok durum mevcuttur ve bunlar Tablo 2,2'de gösterilmiştir.

Osteoporoz patogenezinde doruk kemik kütlesine ulaşamama, artmış kemik rezorbsiyonuna bağlı kemik kaybı, kaybolan kemiğin yerine yetersiz yeni kemik yapımı sonucu azalmış kemik kütlesi ve artmış frajilite bulunmaktadır (12).

D vitamininin osteoporozdaki etkisi parathormon ve kalsiyum üzerinden olmaktadır. D vitamini eksikliği durumunda bağırsaktan kalsiyum emilimi azalır, bu da iyonize kalsiyum seviyesinde geçici bir düşmeye neden olarak dolaşıma parathormon salınımının artmasına neden olur. Parathormonun fosfatürik etkisi nedeniyle D vitamini eksikliği olanlarda kan kalsiyuım seviyesi normal olabilmesine karşın kan fosfor seviyesi düşüktür. Parathormon osteoblastlar üzerindeki reseptörleri ile etkileşerek RANKL ekspresyonunu arttırır ve osteoklastogenezi uyarır. Osteoklastlar hidroklorik asit ve bazı litik enzimler salarak kemiğin matriks yapısından kalsiyumu ayırır, bunun sonucu olarak da kemikteki mineral yoğunluğu azalır. Tüm bunların sonucunda D vitamini eksikliği osteoporoz ve osteopeniye neden olur (19).

Tablo 2.2 Sekonder Osteoporoz Nedenleri (Larsen PR ve Davies TF. Williams Textbook of Endocrinology 10. baskısından adapte edilmiştir.)

Endokrin Nedenler
Hiperparatiroidizm
Cushing sendromu
Hipogonadizm
Hipertiroidizm
Prolaktinoma
Diabetes mellitus
Akromegali
Gebelik ve emzirme
Hematopoetik Hastalıklar
Plazma hücre diskrazileri
Sistemik mastositoz
Lösemi ve Lenfomalar
Orak hücreli anemi ve Talasemi minör
Lipidozlar: Gaucher hastalığı
Myeloproliferatif hastalıklar: polisitemi
Bağ Doku Hastalıkları
Osteogenesis imperfekta
Ehler Danlos Sendromu
Marfan Sendromu
Homosistinüri ve lizinüri
Menkes Sendromu
Skorbüt
İlaca bağlı Nedenler
Glukokortikoidler
Heparin
Antikonvülzanlar
Metotreksat, siklosporin
Luteinizan hormon salgılayıcı hormon(LHRH) agonist ve antagonistleri ile tedavi
Aluminyum içeren antiasidler
İmmobilizasyon
Renal Hastalıklar
Kronik böbrek yetmezliği
Renal tübüler asidoz
Gastrointestinal hastalıklar ve diyet
Malabsorbsiyon
Total parenteral beslenme
Gastrektomi
Hepatobiliyer hastalık
Kronik hipofosfatemi
Diğer
Familyal disotonomi, refleks sempatetik distrofi

D vitamini tam olarak bir vitamin olarak kabul edilmemektedir, çünkü diğer vitaminlerden farklı olarak ciltte güneş ışığı aracılığıyla sentezlenebilmektedir .

D vitamininin esas kaynağı ultraviyole ışınlardır, çünkü çok az besin D vitamini içermektedir. Başlıca D vitamini içeren besinler uskumru ve somon gibi yağlı balıklar, balık yağları, yumurta ve mantardır (6,19).

D vitamini bitkisel kaynaklarda D2 (ergokalsiferol), hayvansal kaynaklarda D3 şeklinde bulunmaktadır, ciltte sentez edilen D vitamini de D3 şeklindedir ve bu formların biyolojik etkinlikleri benzerdir (19).

Ultraviyole ışınlarla ciltte 7-dehidrokolesterolden sentezlenen ya da besinlerle oral yoldan alınan D vitamini dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteine (karaciğerde sentezlenen bir α globulindir.) bağlanarak karaciğere gelir. D vitamini karaciğerde sitokrom p450 benzeri bir enzim sistemiyle hidroksillenerek 25-hidroksi-D [25(OH)D=kalsifediol] meydana gelir. 25 hidroksilaz aktivitesi çok sıkı denetlenmemektedir ve 25(OH)D vücutta D vitamininin deposudur. 25(OH)D'nin yaklaşık %88'i D vitamini bağlayıcı proteine bağlı olarak taşınır, %0,03'ü serbesttir, kalan kısım ise albumine bağlı olarak taşınır. 25(OH)D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. Nefrotik sendrom gibi D vitamini bağlayıcı proteinin atılımının arttığı durumlarda 25(OH)D'nin yarı ömrü kısalır (20).

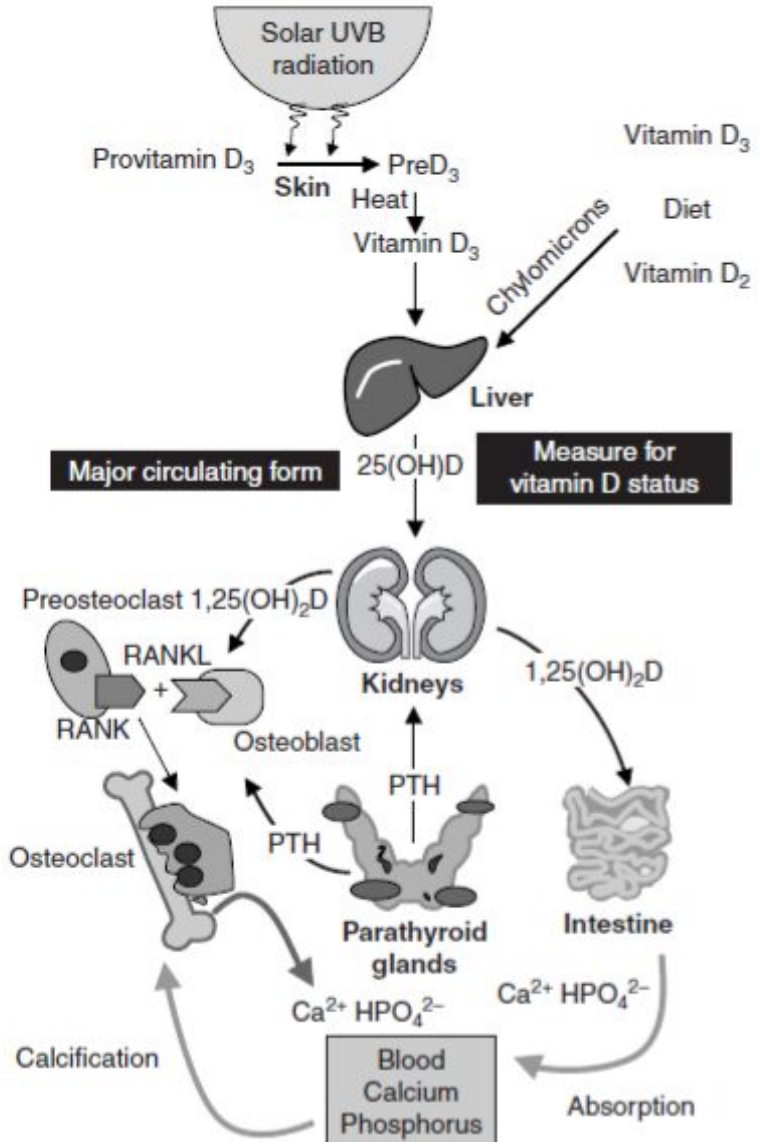
Aktif D vitamininin oluşması için gereken son basamak böbrekte meydana gelir. Bu basamakta 25(OH)D proksimal kıvrımlı tübülde bulunan sitokrom p450 benzeri karışık oksidaz fonksiyonu olan 1α-hidroksilaz ile hidroksillenerek aktif D vitamini olan $1,25(OH)_2D_3$ meydana gelir. Bu basamak sıkı şekilde kontrol altındadır. Parathormon bu enzimi uyarırken, kalsiyum ve $1,25(OH)_2D_3$ bu enzimi inhibe eder. Şekil 2.1'de D vitamini sentezi ve sonrasındaki metabolizması şematik olarak gösterilmiştir.

D vitamininin inaktivasyonu birçok dokuda bulunan 24-hidroksilaz enzimiyle olur. İnaktive olan vitamin safrayla salgılanır ve tekrar emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Bu döngüdeki herhangi bir bozulma D vitamini metabolitlerinin hızlanmış kaybına neden olur (6,16,19,21,22,23).

D vitamini eksikliği yapım ya da alım azlığına, aşırı D vitamini kaybına, azalmış 25-hidroksilasyona, azalmış 1α-hidroksilasyona ya da hedef organ direncine bağlı olabilir. Tablo 2.3'te nedenler gösterilmektedir.

Tablo 2.3 D vitamini etkisinin yetersiz olma nedenleri (Kasper LD , Fauci AS, Braunwald E, Harrison's Principles of İnternal Medicine 16. basımdan uyarlanmıştır.)

D vitamini Eksikliği	**Azalmış 1 α-hidroksilasyon**
Ciltte azalmış yapım	Hipoparatiroidizm
Diyette eksiklik	Böbrek yetmezliği
Malabsorbsiyon	Ketokonazol kullanımı
D vitamininin artmış kaybı	1 α-hidroksilaz mutasyonu
Artmış metabolizma(barbituratlar, fenitoin, rifampin)	Onkojenik osteomalazi
	X'e bağlı hipofosfatemik rikets
Bozulmuş enterohepatik dolaşım	
Azalmış 25 hidroksilasyon	**Hedef organ direnci**
Karaciğer hastalığı	D vitamini reseptör mutasyonu
İzoniazid kullanımı	Fenitoin



Şekil 2.1 D vitamininin ciltten sentezi ve oral yolla alımı sonrası metabolizmasının düzenlenmesi (Hollick MF. Optimal Vitamin D Status for the Prevention and Treatment of Osteoporosis'ten alınmıştır , 19).

Yaşlanmayla ciltte 7-dehidrokolesterol miktarının azalmasına bağlı olarak D vitamini sentezi azalır (24). Ciltte pigment fazlalığı da D vitamini sentezi negatif yönde etkilemektedir . Yapılan çalışmalar siyah ırkın aynı miktarda D vitamini sentezlemek için daha uzun süre ultraviyole ışığa ihtiyaç duyduğunu göstermiştir (25).

D vitamininin vücuttaki etkileri esas olarak kalsiyum metabolizması üzerinedir. Amaç kalsiyum seviyesini vücut için kabul edilebilir seviyelerde tutmaktır. $1,25(OH)_2D_3$ nükleer D vitamini reseptörü ile etkileşerek kalsiyum emiliminin artmasını sağlar. D vitamini olmadan diyetteki kalsiyumun sadece %10-15'i emilebilmekte iken D vitamini ile bu oran %30-40'a kadar çıkmaktadır. Yine D vitamini etkisi ile fosfor emilimi %20 oranında artarak diyetteki fosforun yaklaşık

%80'inin emilmesi sağlanır (19). Bu mineraller kemik inorganik yapısının en önemli kısmını oluşturmaktadır.

25-OH-D ve $1,25(OH)_2D_3$ böbrek, bağırsak ve kıkırdak gibi birçok dokuda bulunan 24-hidroksilaz ile hidroksillenerek $24,25-(OH)_2$-D ve $1,24,25-(OH)_3$-D haline gelir ve inaktifleşir. $1,25(OH)_2D_3$ metabolitleri safrayla atılır ve bağırsakta dekonjuge olarak enterohepatik dolaşıma geçer. 24-hidroksilaz geni bulunmayan farelerde hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis gibi ölümcül D vitamini toksisitesi görülmüştür (26) .

D vitamini eksikliği, çocuklarda rikets ve yetişkinlerde osteomalazi olarak tanımlanan ağrılı kemik hastalıklarına neden olmaktadır. Bu hastalıklar, yeni sentezlenmiş kemik organik matriksinin yetersiz mineralizasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yetişkinlerde hastalık sadece kemikleri etkilerken çocuklarda hem kemikleri, hem de büyüme plakları ve kıkırdakları etkileyerek karakteristik deformitelere neden olur.

Osteoporozda karşımıza çıkan D vitamini eksikliği rikets ve osteomalaziden farklıdır ve daha çok D vitamini yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım 1990'lı yıllarda ortaya çıkmıştır ve hipovitaminozis D olarak adlandırılmıştır (27). Hastalarda osteomalaziden farklı olarak kalsiyum ve fosfor seviyeleri normal sınırlardadır. Osteomalazi kliniğinden farklı olarak eğer osteoporotik kırık yoksa ağrı bulunmamaktadır.

Tüm bu bilgilerin ışığında yapılan çalışmalara rağmen kesin bir D vitamini eksikliği sınırı yoktur. Optimal 25-OH-D düzeyi, parathormonun maksimum baskılandığı, kalsiyum emiliminin en iyi olduğu, kemik mineral dansitesinin en yüksek olduğu, kemik kaybının en az olduğu, düşmenin ve kırık riskinin azaldığı değerdir (28). Çalışmalarda sınır 20-37 ng/ml arasında değişmektedir (6). Bu sınır eksikliğe yanıt olarak meydana gelen sekonder hiperparatiroidizm ile tanımlanmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda hipovitaminozis D olmasına rağmen hiperparatiroidizm gelişmediği görülmüştür ve bu fonksiyonel hipoparatiroidizm olarak adlandırılmıştır (3). Bunun nedenleri arasında paratiroid bezlerinin disfonksiyonu ya da kalsiyum ya da D vitamini reseptör düzeyinde bir anormallik olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle hipovitaminozis D varlığında fonsiyonel hipoparatiroidizm denilebilmesi için paratiroid hormon üst sınırının üst 1/3'lük kısım olarak kabul edilmesi önerilmiştir (3).

D vitamininin nonkalsiotropik(kalsiyum metabolizmasını etkilemeden ortaya çıkan) etkileri de mevcuttur; bunların arasında nöromüsküler fonksiyonları ve immun fonksiyonları iyileştirme, Tip 1 Diabetes Mellitus ve kronik kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkları engelleme etkileri bulunur (1). D vitamininin nöromüsküler fonksiyonu iyileştirerek düşme ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (12,29,30).

Birçok çalışmada femur total ya da boyun T skoru ile D vitamini seviyesi arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bunun açıklaması şu şekilde yapılmaktadır: Kalça kemiği lomber vertebraya göre daha çok kortikal kemik içermektedir ve hipovitaminoz D'ye bağlı meydana gelen sekonder hiperparatiroidizm daha çok kortikal kemik kaybına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak da vertebraya oranla daha çok femurda özellikle boyun kısmında osteoporoz meydana gelmektedir (2,3).

Sonuç olarak D vitamininin kemik yapımında önemli etkileri vardır. Eksikliğinde çocuklukta rikets ya da yetişkinde osteomalazi karşımıza çıkmaktadır. Ancak tüm bu kliniklerden farklı olarak osteoporozda da önemli bir rolü bulunmaktadır. Besinlerle alınabildiği ve güneş yoluyla vücutta endojen

sentezlenebildiği halde D vitamini eksikliği günlük hayatta çok sık karşımıza çıkmaktadır. D vitamini postmenapozal osteoporoz tedavisinde de önemli bir rol oynamaktadır, çünkü eksikliğinde osteoporoz tedavisine yanıt azalmaktadır (31).

Eksikliğin endemik olduğu bazı Kuzey Avrupa Ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde D vitamini eksikliğini engellemek için devlet tarafından günlük tüketilen besinlere D vitamini eklenmektedir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Örneklem Seçimi

Çalışma prospektif kesitsel çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Poliklinikleri'ne başvuran 140 postmenapozal kadın alındı. Kadınlara son menstruasyon tarihleri sorularak son menstruasyonunun üzerinden en az 2 yıl geçmiş kadınlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Ankara'da yaşıyor olmak.
- Daha önce osteoporoz tedavisi almamış olmak.
- Kalsiyum ya da D vitamini metabolizmasını etkileyecek ilaçlar kullanmamak(antikonvülzanlar , GnRH-gonadotropin salgılayıcı hormon- analogları , siklosporin , östrojen preparatları, kalsiyum ve D vitamini içeren preparatlar...).
- Böbrek ya da karaciğer hastalığı olmamak .
- Bilinen metabolik kemik hastalığı bulunmamak .
- Sekonder osteoporoza neden olabilecek sağlık probleminin bulunmaması (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, steroid kullanımı,...).

Çalışmaya alınan hastalara hasta viziti esnasında güneşe çıkma skoru için şu sorular soruldu ve derecelendirme aşağıdaki şekilde yapıldı (15):

1. Direk güneşe çıkmama: 1 puan
2. Saat 11.00-15.00 dışında güneşe çıkanlar: 2 puan
3. Saat 11.00-15.00 arasında sürekli güneşte olanlar: 3 puan
4. Tüm gün güneşte olanlar: 4 puan

Hasta viziti esnasında giyimin D vitamini sentezine etkisini değerlendirmek amacıyla sorulan sorular ve derecelendirme şu şekildeydi (15):

1. Günlük kıyafette yüz , kafa , boyun , kollar , eller , bacaklar açık , yazın 1 hafta mayoyla güneş banyosu yapma : 1 puan
2. Günlük kıyafette yüz , kafa , boyun , kollar , eller , bacaklar açık: 2 puan
3. Günlük kıyafette yüz , boyun , el , bazen kollar açık : 3 puan
4. Günlük kıyafet kapalı : 4 puan

Çalışmaya alınan kadınlardan kan örnekleri D vitaminin mevsimsel değişikliğini engellemek amacıyla 2007-2008 yıllarının Mart-Nisan-Mayıs aylarında (kış sonu) toplandı (9,14,27,32,33). Hastalardan Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu alındı.

3.2 Laboratuar Testleri ve Kemik Dansitometresi :

Örneklem seçimindeki kriterlere uygun olan hastaların giyim ve güneş skorları hesaplandı. Hastalardan sabah aç karnına kan tahlili alındı ve 24 saat idrar biriktirtildi. Dexa ile kemik dansitometresi ölçümleri yapıldı.

Kan tahlillerinde kreatinin , kalsiyum , fosfor , aspartat aminotransferaz , alanin aminotransferaz , gama glutamil transferaz , alkalen fosfataz , tiroid stimulan hormon

(TSH) , osteokalsin , parathormon , 25-OH-D , 24 saatlik idrarda ise deoksipiridinolin (DPD) bakıldı.

Hastaların kemik dansitometresi ölçümleri Dexa cihazı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Kemik dansitometresi sonuçları Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine uygun şekilde T skoruna göre osteoporoz , osteopeni ve normal olarak üç gruba ayrıldı. Vertebra ve/veya femur T skoru ≤ -2,5 olan kadınlar osteoporoz grubuna , -2,5 < T skoru ≤ -1,0 olan kadınlar osteopeni grubuna , T skoru > -1,0 olanlar kontrol grubuna alındı.

Parathormon , osteokalsin , TSH , Roche Modular Analitics E170 cihazı ile ve ECLİA (elektrokemolüminisans) yöntemiyle çalışıldı. Parathormon için normal sınır 15-65 pg/ml , osteokalsin için postmenapozal kadınlarda normal sınır 15-46 ng/ml , TSH için normal sınır 0,3-4,5 μIU/ml olarak belirlendi.

DPD ve 25-OH-D_3 Shimadzu cihazı ile ve HPLC(yüksek performaslı likit kromatografi) yöntemiyle çalışıldı. DPD için normal sınır postmenapozal kadında 9-20 ng/ml , 25-OH-D_3 için normal sınır 30-120 ng/ml alındı.

3,3 İstatistiksel Değerlendirme :

Verilerin analizi için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± ve standart sapma olarak verildi. Karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi , Ki-kare testi , Nonparametrik korelasyon testi ; D vitamininin eşik değerini belirlemede Roc eğrisi ve Youden indeksi kullanıldı. $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

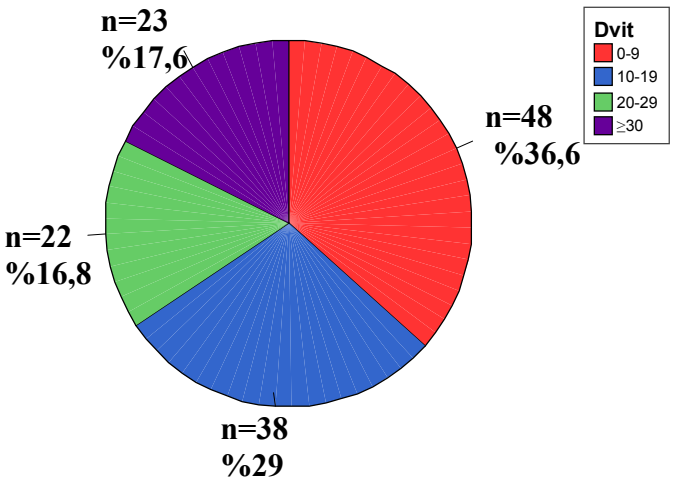
Ankara'da ikamet eden 140 postmenapozal kadın çalışmaya alındı. Hastaların 8'i kendi isteğiyle çalışmadan ayrıldı. Hastalardan 1'i hiperkalsemisi ve PTH yüksekliği olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan kadınların %45,8'inde osteopeni, %29,8'inde osteoporoz saptandı.Yaş ortalaması 59,6 ± 8,8 idi. Osteoporozlu kadınların yaş ortalaması 61,5 ± 8,6, osteopenili kadınların yaş ortalaması 58,6 ±9,2, kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması 59,1 ± 8,9 saptandı. Yaşa göre kadınlar karşılaştırıldığında osteoporoz ve osteopeni gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.1 Osteopeni , osteoporoz ve kontrol grubundaki kadınların yaş ve ortalama D vitamini değerleri.

Grup	Ortalama yaş	N	Ortalama D vitamini değeri (ng/ml)
Osteopeni	58,6±9,2	60	**18,0±12,7**
Osteoporoz	61,5±8,6	39	**17,8±13,6**
Kontrol	59,1±8,3	32	**20,6±17,4**
Toplam	59,64±8,9	131	**18,6±14,2**

Çalışmaya alınan 131 kadının 48'inde (%36,6) ağır D vitamini eksikliği (<10 ng/ml), 38'inde (%29) orta dereceli D vitamini eksikliği (10-20 ng/ml arası), 22'sinde (%16,8) hafif D vitamini eksikliği (20-30 ng/ml) saptandı. Vakaların sadece 23'ünde (%17,6) D vitamini seviyesi 30 ng/ml'nin üzerinde saptandı. Vakaların %82,4'ünde çeşitli derecelerde D vitamini eksikliği olduğu görüldü. Ağır - orta - hafif D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliği olmayanlar kendi aralarında ve birbirleriyle yaş açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,378).

Şekil 4.1 Postmenapozal kadınların D vitamini seviyesine göre dağılımı



Osteoporoz , osteopeni ve kontrol grubunda ortalama D vitamini değerlerine bakıldığında osteoporoz grubunda ortalama D vitamini değeri 17,8±13,6 ng/ml, osteopeni grubunda 18,0±12,7 ng/ml, kontrol grubunda 20,6±17,4 saptandı. Toplam çalışma grubunda ortalama D vitamini değeri 18,6±14,2 saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,550) . D vitamini için sınır 30 ng/ml alındığında osteoporoz grubunda D vitamini eksikliği 39 kadından 33'ünde (%84,6), osteopeni grubunda 60 kadından 48'inde (%80), kontrol grubunda ise 32 kadından 27'sinde (%84,3) D vitamini eksikliği saptandı. Çalışmaya alınan kadınların 48'inde (%36,6) ise ağır D vitamini eksikliği saptandı. Gruplara göre bakıldığında osteoporozlu kadınların %35,4'ünde, osteopenili kadınların %47,9'unda, kontrol grubunun %16,7'sinde ağır D vitamini eksikliği saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında ağır D vitamini eksikliği (p=0,416) ve D vitamini eksikliği (p=0,796) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.2 D vitamini eksikliği derecesine göre kadınların osteoporoz , osteopeni ve kontrol grubuna dağılımı

D vitamini değeri (ng/ml)	Osteoporoz	Osteopeni	Kontrol	Toplam
0-9 Ağır D vitamini eksikliği	17 (%35,4)	23 (%47,9)	8 (%6,7)	48 (%36,6)
10-19 Orta dereceli D vitamini eksikliği	8 (%21,1)	16 (%42,1)	14 (%36,8)	38 (%29,0)
20-29 Hafif dereceli D vitamini eksikliği	8 (%36,4)	9 (%40,90)	5 (%22,7)	22 (%16,7)
≥30 D vitamini eksikliği olmayan	6 (%26,1)	12 (%52,2)	5 (%21,7)	23 (%17,5)
Toplam	39	60	32	131

Giyim skoruna bakıldığında kontrol grubunda giyim skoru 1 olan 28 kadın (%21,4), 2 olan 3 kadın (%2,3) , 3 olan 18 kadın (%13,7), 4 olan 82 kadın (%62,6) saptandı. Giyim skoru 1 olan 28 kadının 7'sinde (%25,0) osteoporoz, 17'sinde (%60,7) osteopeni saptandı. Giyim skoru 2 olan 3 kadının 1'inde (%33,3) osteoporoz, 1'inde (%33,3) osteopeni saptandı. Giyim skoru 3 olan 18 kadının 7'sinde (%38,9) osteoporoz, 7'sinde (%38,9) osteopeni saptandı. Giyim skoru 4 olan 82 kadının 24'ünde (%29,3) osteoporoz, 35'inde (%42,7) osteopeni saptandı. . Gruplarda vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle giyimin osteoporoz ve osteopeni gelişimine etkisi hesaplanamadı.

Tablo 4.3 Giyim skoruna göre osteoporoz , osteopeni ve kontol grubunun dağılımı

Giyim skoru	Osteoporoz	Osteopeni	Kontrol	Toplam
1	7(%17,9)	17(%28,3)	4(%12,5)	28
2	1(%5,1)	1(1,6)	1(%3,1)	3
3	7(%17,9)	7(%11,6)	1(%3,1)	15
4	24(%61,5)	35(%58,3)	23(%71,8)	82
Toplam	39	60	32	131

Tablo 4.4 Giyim skoruna ve D vitamini seviyelerine göre dağılım

Giyim skoru	Ağır D vitamini eksikliği (0-9 ng/ml)	Orta dereceli D vitamini eksikliği (10-19 ng/ml)	Hafif dereceli D vitamini eksikliği (20-29 ng/ml)	D vitamini eksikliği olmayan (≥30 ng/ml)	Toplam
1	6(%12)	7(%18)	7(%31,8)	8(%34,7)	28
2	1(%2)	0	2(%4,5)	0	3
3	6(%12,5)	8(%21)	2(%4,5)	2(%8,6)	18
4	35(%72,9)	23(%60,5)	11(%50)	13(%56,5)	82
Toplam	48	38	22	23	131

Giyim skorları ve D vitamini eksikliği karşılaştırıldığında giyim skoru 1 olan 28 kadının 6'sında (%21,4) ağır D vitamini eksikliği, 20'sinde (%71,4) D vitamini eksikliği saptandı. Giyim skoru 2 olan 3 kadının 1'inde(%33,3) ağır D vitamini eksikliği, 3'ünde (%100) D vitamini eksikliği saptandı. Giyim skoru 3 olan 18 kadının 6'sında (%33,3) ağır D vitamini eksikliği, 16'sında (%88,8) D vitamini eksikliği saptandı. Giyim skoru 4 olan 82 kadının 35'inde (%42,7) ağır D vitamini eksikliği, 69'unda (%84,1) D vitamini eksikliği saptandı. Gruplarda vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle giyimin D vitamini seviyesine olan etkisi hesaplanamadı. Bu nedenle giyim skoru 1 veya 2 olanlar ile 3 veya 4 olanlar birleştirilerek iki grup oluşturuldu. D vitamini seviyeleri karşılaştırıldığında giyim skoru ile D vitamini değeri arasında anlamlı fark saptandı (p=0,014). Ağır D vitamini eksikliği açısından bu iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,064). Giyim skoru ile parathormon karşılaştırıldığında giyim skoru arttıkça parathormonun arttığı görüldü (p=0,023).

Güneş skoru ve osteoporoz gelişimi incelendiğinde güneş skoru 1 olan 52 kadın (%39,7), 2 olan 46 kadın (%35,1), 3 olan 25 kadın (%19,1), 4 olan 8 kadın (%6,1) saptandı. Güneş skoru 1 olan 52 kadının 16'sında (%30,8) osteoporoz, 22'sinde (%42,3) osteopeni saptandı. Güneş skoru 2 olan 46 kadının 11'inde (%23,9) osteoporoz, 24'ünde (%52,2) osteopeni saptandı. Güneş skoru 3 olan 25 kadının 8'inde (%32) osteoporoz, 12'sinde (%48) osteopeni saptandı. Güneş skoru 4 olan 8 kadının 4'ünde (%50) osteoporoz, 2'sinde (%25) osteopeni saptandı. Güneş skoruna göre osteoporoz ve osteopeni gelişimine bakıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,763). Güneş skorlari ile serum parathormon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,816).

Güneş skorları ve D vitamini eksikliği karşılaştırıldığında güneş skoru 1 olan 52 kadından 18'inde (%34,6) ağır D vitamini eksikliği, 41'inde(%78,8) D vitamini

eksikliği saptandı. Güneş skoru 2 olan 46 kadından 15'inde (%32,6) ağır D vitamini eksikliği, 39'unda (%84,8) D vitamini eksikliği saptandı. Güneş skoru 3 olan 25 kadından 11'inde (%44) ağır D vitamini eksikliği, 21'inde (%84) D vitamini eksikliği saptandı. Güneş skoru 4 olan 8 kadından 4'ünde (%50) ağır D vitamini eksikliği, 7'sinde D vitamini eksikliği saptandı. Güneş skorları ve D vitamini değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,844).

Tablo 4.5 Güneş skoruna göre osteoporoz , osteopeni ve kontrol grubunun dağılımı

Güneş skoru	Osteoporoz	Osteopeni	Kontrol	Toplam
1	16(%41)	22(%36,6)	14(%43,7)	52
2	11(%28,2)	24(%40)	11(%34,3)	46
3	8(%20,5)	12(%20)	5(%15,6)	25
4	4(%10,3)	2(%3,3)	2(%6,2)	8
Toplam	39	60	32	131

Tablo 4.6 Güneş skoru ve D vitamini seviyelerine göre dağılım

Güneş skoru	Ağır D vitamini eksikliği (0-9 ng/ml)	Orta dereceli D vitamini eksikliği (10-19 ng/ml)	Hafif dereceli D vitamini eksikliği (20-29 ng/ml)	D vitamini eksikliği olmayan (≥30 ng/ml)	Toplam
1	18(%37,5)	14(%36,8)	9(%40,9)	11(%47,8)	52
2	15(%31,2)	18(%47,6)	6(%27)	7(%30,4)	46
3	11(%22,9)	6(%15,7)	4(%18)	4(%17,3)	25
4	4(%8,3)	0	3(%13,5)	1(%4,3)	8
Toplam	48	38	22	23	131

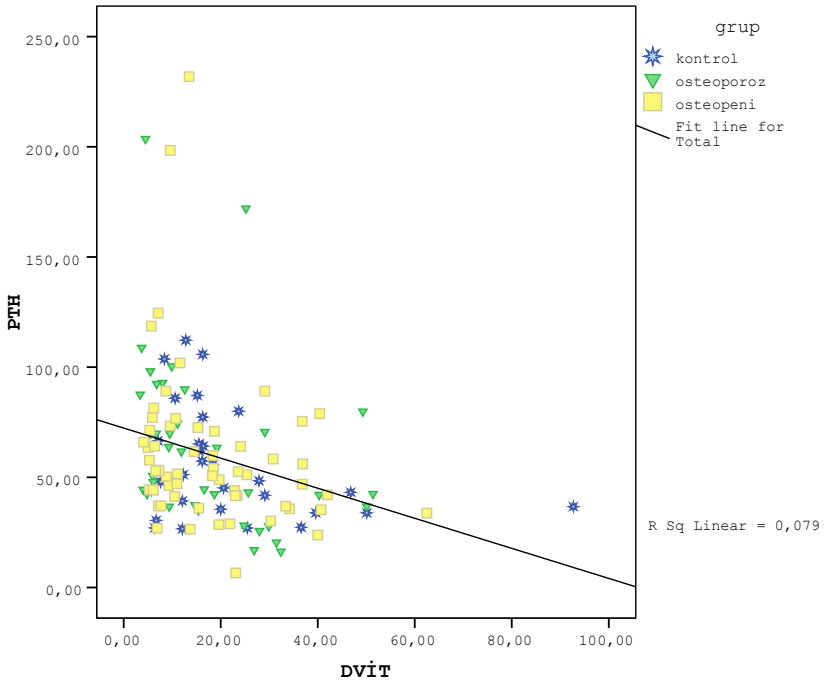
Çalışmaya katılan kadınlarda güneş skoru , giyim skoruna bölünerek ultraviyole indeksi hesaplandı ve D vitamini grupları ile karşılaştırıldı. Ağır D vitamini eksikliği olanlarda ultraviyole indeksi ortalaması 0,753±0,734 , orta dereceli D vitamini eksikliği olanlarda ultraviyole indeksi ortalaması 0,747±0,603 , hafif dereceli D vitamini eksikliği olanlarda ultraviyole indeksi ortalaması 1,136±1,072 , D vitamini eksikliği olmayanlarda ultraviyole indeksi ortalaması 1,054±1,047 olarak hesaplandı. Tüm kadınların ortalama ultraviyole indeksi ortalaması 0,869±0,835 olarak saptandı. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0,585).

Parathormon (PTH) ve D vitamini ilişkisi incelendiğinde aralarında negatif korelasyon saptandı (r: -0,382). Ağır D vitamini eksikliği varlığında PTH 60,7±36,6 pg/ml, orta dereceli D vitamini eksikliği varlığında PTH 58,6±35,4 pg/ml, hafif D vitamini eksikliği varlığında 43,6±33,6 pg/ml, D vitamini eksikliği yokluğunda ise 36,7±17,2 pg/ml saptandı ve D vitamini seviyesi düştükçe PTH artışı istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,00). PTH>65 pg/ml sekonder hiperparatiroidizm için alt sınır kabul edildiğinde D vitamini eksikliği için eşik değer 16,3 ng/ml olarak saptandı. Literatürde bahsedildiği gibi bir fonksiyonel hipoparatiroidizm gözönüne alınırsa (yani PTH>42 pg/ml) eşik değer 19,4 ng/ml olarak hesaplandı (3,29,30).

Ultraviyole indeksi kabul edilen eşik değer 16,3 ng/ml'ye göre değerlendirildiğinde D vitamini eksikliği olan(D vitamini < 16,3 ng/ml) ve olmayan (D vitamini > 16,3 ng/ml) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,379).

Vertebra ve femur T skorları D vitamini grupları ve eşik değerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı (D vitamini grupları için vertebra p=0,432 , femur p=0,226 ; değeri için vertebra p=0,288 , femur p=0,787).

Şekil 4.2 PTH ve D vitamini ilişkisi



D vitamini değeri 16,3 ng/ml'nin altında ve üstünde olan kadınlar osteoporoz ve osteopeni gelişimi açısından karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,962)

Tablo 4.7 D vitamini sınırı 16,3 ng/ml alındığında osteoporoz ve osteopeni oranları

D vitamini	Osteoporoz	Osteopeni	Kontrol	Toplam
< 16,3 ng/ml	22(%56,4)	33(%55,0)	17(%53,1)	72
≥ 16,3 ng/ml	17(%43,6)	27(%45,0)	15(%46,9)	59

Serum D vitamini düzeyi ile serum osteokalsin düzeyi arasında negatif bir ilişki saptandı (pOc=0,01 , r=-0,225). Serum D vitamini düzeyi ile idrar DPD, serum

kalsiyum , serum fosfor ve serum alkalen fosfataz düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(pDPD=0,246 , pCa=0,656 , pP=0,949 , pALP=0,763).

PTH ile alkalen fosfataz ve osteokalsin arasında pozitif bir ilişki gösterildi (pALP=0,049 , r=0,172 , pOc<0,05 , r=0,409). PTH düzeyi ile serum kalsiyum , fosfor düzeyi ve idrar DPD arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (pCa=0,488 , pP=0,235 , pDPD=0,130).

5.TARTIŞMA

Ankara ili 32 derece 52 dakika kuzey enleminde ve 39 derece 56 dakika doğu boylamında bulunmaktadır. 23 derecenin üzerindeki ülkelerde yaşayan kadınlar D vitamini eksikliği açısından ekvatora yakın ülkelerden daha büyük bir risk altındadır. Ekvator etrafında olmayan ülkelerde yaşayan kadınlarda kış sezonunun D vitamini eksikliği ile alakalı olmadığı düşünülmektedir , çünkü genel olarak D vitamini eksikliğine çok sık rastlanmaktadır (34). 35 derece kuzey ve güney enlemlerinden daha büyük enlemlerde yaşayanlarda D vitamini sentezinin ciddi anlamda kısıtlandığı ve kış aylarında sentezin olmadığı gösterilmiştir (35).

Osteoporoz özellikle yaşlı populasyonlarda giderek daha önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir. Dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak osteoporozla ilişkili sosyal ve ekonomik yük giderek artmaktadır (36). 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak yapılmış bir çalışmada 9 milyondan fazla kadında osteoporoz saptanmış ve bu kadınların yarısında osteoporoz, kırık sonrası saptanmıştır. Buna ek olarak 17 milyon kadında da osteopeni saptanmıştır (18).

Bizim örneklemimizde ortalama yaşı 59,6±8,9 olan 131 kadının 39'unda yani %29,8'inde osteoporoz saptandı. Türkiye'de 2007 yılında yapılan nüfus sayımına göre 59 yaş üstü kadınların sayısı 4,109,454'tür. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1994'te yayınladığı bir araştırmada dünyada ortalama menapoz yaşının 60 olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada Avrupa , Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 75 milyon kadının yani 3 kadından birinin osteoporozdan etkilendiği gösterilmiştir (37). Bizim çalışmamızdaki osteoporoz sıklığı da bu oranlarla uyumlu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan 131 kadının 60'ında osteopeni saptanmıştır. Bu kadınlarda D vitamini eksikliği açısından anlamlı fark saptanmamakla beraber 60 kadından sadece 12 kadının D vitamini değeri optimal seviyededir ve 23 kadında ağır D vitamini eksikliği mevcuttur.

Dünyada postmenapozal kadınlarda D vitamini eksikliği ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablodaki çalışmaların büyük bir kısmında postmenapozal osteoporozlu kadınlar bisfosfonat, D vitamini ve kalsiyum içeren tedavileri kullanmaktadır (1,2,3,5,11,34,38,39). Bu nedenle genel olarak bakıldığında ortalama D vitamini değerleri bizim araştırmamızdakinden daha yüksek bulunmuştur, ancak ağır D vitamini eksikliği Belçika ve İngiltere'de yüksek bulunmuştur (2,3).

Tabloda da gösterilmiş olan Lips ve arkadaşlarının yaptığı uluslararsı çalışmanın Türkiye'deki kısmında 150 kadın incelenmiş, bu kadınların ortalama D vitamini değeri 21,8 ng/ml saptanmış, %8,7'sinde ağır D vitamini eksikliği, %76,7'sinde ise D vitamini değeri 30ng/ml'nin altında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama D vitamini seviyesi 18,6 ng/ml, ağır D vitamini eksikliği %36,6, D vitamini eksikliği (<30 ng/ml) %82,5 saptandı. Lips'in çalışmasında Türkiye'de örnek toplama zamanı Nisan-Ekim ayları ile Kasım-Mart ayları arasındadır. Bizim araştırmamızda ise örnekler D vitamini seviyesinin yıl içerisinde en düşük olduğu mart-nisan-mayıs aylarında toplanmıştır. Kış aylarında güneş ışığının ultraviyole etkisinin en aza indiğini ve hatta tamamen ortadan kalktığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (34,35). Bizim çalışmamızdaki ortalama değerin düşüklüğü bu şekilde açıklanabilir.

Tablo 5.1 Dünyada D vitamini eksikliği prevalansı üzerine yapılmış çalışmalardan bazıları.

YAZAR	POPULASYON	SAYI	YAŞ (ORTALAMA)	D VİTAMİNİ DEĞERİ ng/ml (ORTALAMA)	<10 ng/ml %	<20 ng/ml %	<30 ng/ml %
Neuprez A. Belçika (2)	Postmenapozal osteoporoz tedavi alan ve almayanlar	1195	76,9	21,4	15,9	43,1	91,3
Sahota O. İngiltere (3)	Postmenapozal osteoporozlu ve vertebral kırığı olan kadınlar	421	71,2	-	39	-	-
Gilberto G. Şili (4)	Postmenapozal premenapozal sağlıklı kadınlar	60 30	63,7 32,6	- -	12 0	60 27	- -
Bruyere O. Avrupa (5)	Postmenapozal osteoporozlu ve osteopenili kadınlar	8532	62	27,2	-	32,1	79,6
Hill R. İrlanda (7)	51-75 yaş arası kadınlar	101	65,2	19,3	7	41	79
Ono Y. Japonya (8)	Sağlıklı kadın	102	43,4	15,1	-	86,7	-
Garnera P. Fransa (11)	Postmenapozal osteoporoz tedavi alan ve almayanlar	669	-	-	11	35	73
Bhattoa HP. Macaristan (13)	Yeni tanı alan tedavi almamış postmenapozal osteoporozlu kadınlar	319	64,9	16,9	-	56,7	-
Rizzoli R. Uluslararası (34)	Postmenapozal osteoporoz tedavi alan ve almayanlar	2589	67,1	26,8	-	-	64
Lips P. Çok merkezli , (38)	Postmenapozal osteoporoz tedavi alan ve almayanlar	7564	66,5	28,3	4,1	24,3	
Holick MF. Kuzey Amerika (39)	Postmenapozal osteoporoz tedavi alanlar	1536	71,1	30,4	1,1	18,2	52
Van Schoor. Hollanda (41)	55 yaş üstü kadın ve erkek	1311	75,4	21,5	11,3	48,4	82,4
Guardia G. ABD(42)	Osteoporoz merkezine tavsiye için başvuran kadın ve erkekler	2924	68,3	24,6	-	32	72

Bizim çalışmamıza benzer şekilde dizayn edilmiş Macaristan'da yapılmış olan çalışmada kadınların %56,7'sinde orta ve ağır D vitamini eksikliği saptanmıştır (13). Ortalama değer bizim çalışmamızdan daha düşüktür, bu seçilen örneklemin yaş ortalamasının bizim örneklemimizden daha yaşlı olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği ile yaş arasında ilişki gösterilemiştir, çünkü çalışma dizaynı bu şekilde yapılmamıştır, ancak yaşın artması ile ciltte D vitamini sentezi kapasitesi azalmaktadır (2,6,8,11,13,24,39,40,41,43,).

Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada topuk ultrasonografisi ile osteoporoz taranmış, kadınların %41,77 sinde D vitamini değeri 15 ng/ml'nin altında, %8,3'ünde D vitamini değeri 8 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Bizim araştırmamızda ise eşik değeri değeri 16,3 ng/ml alındığında kadınların %54,9'unda D vitamini değeri bu değerin altında bulunmuştur (44).

İspanya'da 2003 yılında yapılmış bir çalışmada 268 postmenapozal kadın D vitamini eksikliği açısından incelenmiş ve D vitamini ölçümleri RIA ile yapılan bu çalışmada ortalama D vitamini seviyesi 16,4±8,72 ng/ml olarak bulunmuştur. Kadınların %27'sinde D vitamini 10 ng/ml'nin altında, %40'ında ise 18 ng/ml'nin altında bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda ortalama D vitamini değeri 18,6±14,2 ng/ml saptanmıştır. Bu da dünya genelinde ülkemize yakın enlem ve boylamda bulunan ülkelerle benzerdir (5).

Hastaneye başka nedenlerle başvuran yaş ortalaması 62 olan hastaların incelendiği bir çalışmada %22 hastada ağır D vitamini eksikliği(<8ng/ml), %34 hastada orta dereceli D vitamini eksikliği (8-15ng/ml arası) saptanmıştır. Bu hastalarda D vitamini eksikliğine neden olan faktörler incelendiğinde yetersiz D vitamini alımı , güneş ışığından faydalanmanın azlığı , kış sezonu , eve bağımlı olma gibi faktörler ortaya çıkmıştır. İlginç olan bu faktörlerin tamamının düzeltilebilir olduğudur (27).

Giyimin D vitamini sentezine etkisi olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (25,44). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada genç kadınlar, giyim tarzları bizim çalışmamızdaki giyim skoruna göre 4 olanlarla (sadece eller ve yüz açık), 1 olanlar karşılaştırılmıştır. Giyimi kapalı olan kadınlarda ortalama D vitamini değeri 6,0±4,7 ng/ml, giyimi açık olan kadınlarda ise 22,2±10,9 ng/ml bulunmuştur. Bu kadınlara yapılan DEXA'da D vitamini ile femur boynu kemik mineral dansitesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (46). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada geleneksel (giyim skorunda 4'e dek gelen) kıyafetlerin yeterli D vitamini sentezine engel olduğu gösterilmiştir. Yeterli D vitamini sentezi için haftada 2-3 kez eller, yüz, kollar ve bacaklar açık olarak minimal eritemal doza maruz kalınması önerilmektedir (47).

Ürdün'de yapılan benzer bir çalışmada kadınlar batı tarzı giyimi olanlar, giyim skoru 4 olanlar ve tamamen kapalı olanlar(eller ve yüz dahil) şeklinde gruplandırılmıştır. Batı tarzı giyinen kadınlarda D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) %99, giyim skoru 4 olanlarda ve tamamen kapalı olanlarda %100 olarak saptanmıştır. Ağır D vitamini eksikliği batı tarzı giyinen kadınlarda %75, giyim skoru 4 olanlarda %77,6 ve tamamen kapalı olanlarda %81,8 olarak saptanmıştır. Hem yaz aylarında hem de kış aylarında benzer oranlar korunmuştur ve neredeyse kadınların tamamı D vitamini eksikliğinden etkilenmiştir. D vitamini eksikliğinin bu kadar fazla olması havanın aşırı sıcak olması, bu nedenle güneş ışığından fazla faydalanılamadığı ve geleneksel kıyafetler ile açıklanmıştır (48).

Almanya'da yaşayan Türkler'de yapılan bir çalışmada da kapalı giyinen, özellikle başörtüsü kullanan kadınlarda D vitamini eksikliği daha sık görülmüştür (49).

Birçok çalışmada güneşe çıkmanın D vitamini sentezine etkisi gösterilmiştir. Günün hangi saatlerinde dışarı çıkıldığı, ne kadar süre ile güneş ışığına maruz kalındığı D vitamini sentezinin önemli belirleyicilerindendir. Bizim çalışmamızda vaka sayısı yeterli olmadığından bu ilişki gösterilememiştir (13,23,47,50,51,52).

D vitamini ile parathormon arasındaki negatif ilişki bilinmektedir, ancak D vitamininin hangi değerinin altında parathormonun yükselmeye başladığı hakkında kesin bir ortak görüş yoktur. Yapılan çalışmalar çok farklı değerler bildirmektedir. D vitamini için bildirilen eşik değerleri 16 - 33,9 ng/ml arasında değişmektedir (1,41,43). D vitamini ile parathormon arasında r=-0,15'den r=-0,40'a kadar değişen oranlarda negatif korelasyon saptanmıştır(3,8,11,25,39,40,53). Bizim çalışmamızda ortaya çıkan D vitamini değeri 16,3 ng/ml ve r=-0,382 katsayısı dünyadaki çalışmalarla benzerdir.

Korelasyon katsayıları ve D vitamini eşik değerleri arasında bu kadar fark bulunması etnik köken , yapılan çalışmalardaki hasta gruplarının farklı yaş ortalamaları , değişen günlük kalsiyum alımı, parathormon konsantrasyonunu etkileyebilecek komorbiditelerin bulunması, renal yetmezlik ve D vitamini ölçümleri arasında bir standardizasyon bulunmaması ile açıklanmaktadır (53).

Hafif D vitamini eksikliği ya da D vitamini yetmezliği için henüz keskin sınırlar belirlenmemiştir ve belirlenmesi zordur. Gerekli D vitamini değeri çok yüksek belirlenirse tanı ve tedavi masrafları çok yüksek olacaktır. Gerekli D vitamini değeri çok düşük belirlendiğinde de gereksiz kemik kaybı ve buna bağlı kırıklar meydana gelecektir. Bu konuyla ilgili yayınlanan bir makalede D vitamini değeri 5 ng/ml'nin altına düştüğünde parathormonda %30 artış olduğu, kemik histolojisinde de mineralizasyon defekti ve osteomalazi görüldüğü saptanmıştır. D vitamini değeri 10-20 ng/ml arasındayken ise parathormonda %15'lik bir artış görülmüş ve kemik döngüsü normal ya da artmış olarak saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda D vitamini için saptadığımız 16,3 ng/ml değeri de sekonder hiperparatiroidizmi açıklayıcıdır.

Parathormon ile alkalen fosfataz ve osteokalsin arasında başka çalışmalarda da pozitif ilişki saptanmıştır (3,11,38,54,55). D vitamini ile osteokalsin arasında negatif ilişki bulunmaktadır (55). Bizim çalışmamızda total alkalen fosfataz ölçülmüştür. Yapılan çalışmalar D vitamini eksikliği ve kemik metabolizmasının izleminde kemik spesifik alkalen fosfatazın daha spesifik olduğunu göstermektedir. Bu fark çalışmalarda genellikle D vitaminin 20 ng/ml'nin altına indiği değerlerde daha anlamı bulunmuştur (56).

1994-2004 yılları arasında yapılmış 30 çalışmanın değerlendirilmesinde postmenapozal kadınlarda D vitamini değerlerinin 20 ng/ml'nin altında olma sıklığının %1,6 ile %86 arasında değiştiği ve bunun güneş maruziyetinin kısıtlı oluşu, diyetle D vitamini alımının azlığı, bakım evinde kalma, kış ayları ve artan yaş ile birliktelik gösterdiği saptanmış (57).

Sonuç olarak D vitamini eksikliği bizim çalışmamızda çok yüksek oranlarda saptanmıştır. D vitamininin düşme ve kırıklara karşı koruyucu olduğu, eksikliğinde hayat kalitesinde bozulma olduğu gösterilmiştir (58,59,60). Bu durumun geleneksel kıyafetlerin çok yaygın olarak kullanılmasının bir sonucu olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların günlük D vitamini alımı değerlendirilmemiştir.

Sadece postmenapozal kadınlar çalışmaya alınmıştır. Daha kapsamlı ve epidemiyolojik çalışmalar yapılarak D vitamini eksikliğinin nedenleri araştırılmalı, bu nedenler düzeltilmeli ve gerekirse eksik olan yerine koyulmalıdır.

6.SONUÇ

131 postmenapozal kadının dahil edildiği çalışmamızda eşik değer 30 ng/ml alındığında %82,5 eşik değer 16,3 ng/ml alındığında ise %55 kadında D vitamini eksikliği saptanmıştır. Ağır D vitamini eksikliği ise %36,6'dır.

Kadınların %29,8'inde osteoporoz, %45,8'inde osteopeni saptandı.

D vitamini eksikliğinin , giyim skorunun , güneş skorunun , osteoporoz ve osteopeni gelişimine etkisi gösterilemedi. Giyim skorunun D vitamini eksikliği ile ilişkisi saptandı. Giyim kapalı hale geldikçe D vitamini seviyesi düşmektedir ve PTH artmaktadır. D vitamini grupları arasında ultraviyole indeksi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

D vitamini seviyesi düştükçe parathormon seviyesi yükselmektedir. Sekonder hiperparatiroidizm için sınır değer 65 pg/ml kabul edildiğinde D vitamini eşik değeri 16,3 ng/ml , 42pg/ml (üst sınırın 1/3'ü) kabul edildiğinde 19,4 ng/ml saptandı.

16,3 ng/ml'ye göre kadınlar osteoporoz gelişimi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Eksiklik için sınır 16,3 ng/ml alındığında D vitamini eksikliği sıklığı %54,9 saptandı.

D vitamini seviyesi ile osteokalsin arasında negatif bir ilişki , serum PTH seviyesi ile alkalen fosfataz ve osteokalsin arasında pozitif bir ilişki saptandı.

Sonuç olarak ülkemizde yapılan birçok çalışmada ciddi oranlarda D vitamini eksikliğine rastlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar yapılarak genel nüfusta D vitamini eksikliği sıklığı ve D vitamini eşik değeri belirlenmelidir.

D vitamininin kalsiyum metabolizmasını düzenlemek dışında kanserden, multipl sklerozdan, kalp hastalığından, diabetes mellitustan, hipertansiyondan koruyucu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca iskelet sağlamlığını ve nörmüsküler fonksiyonları iyileştirmesi ile düşme ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Gerekirse Kuzey Avrupa Ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde olduğu gibi günlük besinlere D vitamini takviyesi yapılmalı, insanlar D vitaminin önemi hakkında bilgilendirilmeli ve güneşten faydalanma öğretilmelidir.

Eğer önlem alınmazsa kadın ve yaşlı nüfusumuzun artması ile birlikte osteoporoz ve D vitamini eksikliği ileride daha büyük bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkacaktır.

ÖZET

Ankara Bölgesinde Yaşayan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Poliklinikleri'ne Başvuran Postmenapozal Osteoporozlu Kadınlarda D Vitamini Eksikliği Görülme Oranı

Osteoporoz tedavisinin temel taşlarından biri olan D vitamini vücutta kalsiyum metabolizmasında rol alır. Eksikliğinde osteoporoz, osteopeni ve osteomalazi gelişir.

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda postmenapozal osteoporozlu kadınlarda D vitamini seviyesi yaş, enlem, mevsim, besinlerle alınan D vitamini miktarından etkilenmekle birlikte değişik oranlarda D vitamini eksiliği bildirlmektedir.

Postmenapozal kadınlarda D vitamini eksikliği sıklığını belirlenmesi için yaptığımız bu çalışmada 131 kadın çalışmaya alındı ve kadınlar Dexa ile taranarak Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği tanı kriterleri doğrultusunda osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubu olarak 3'e ayrıldı. Hasta viziti sırasında hastaların giyimleri ve günlük aldıkları güneş ışığı miktarı 1'den 4'e kadar skorlandı. Bu kadınlarda D vitamini, PTH, osteokalsin, DPD, kalsiyum, fosfor, ALP seviyeleri karşılaştırıldı.

Kadınların %29,8'inde osteoporoz, %45,8'inde osteopeni saptandı. 48 kadında (%36,6) ağır D vitamini eksikliği (25-OH-D<10ng/ml), 38 kadında (%29) orta dereceli D vitamini eksikliği (10≤25-OH-D<20 ng/ml arası), 22 kadında (%16,8) hafif D vitamini eksikliği (20≤25-OH-D<30 ng/ml arası) saptandı. Kadınların sadece %17,6'sında D vitamini 30 ng/ml'nin üzerinde bulundu. Giyim skoru arttıkça D vitaminin azaldığı ve PTH'nın arttığı gösterildi. Vaka sayısının az gelmesi nedeniyle güneş maruziyetinin D vitamini seviyesine etkisi gösterilemedi.

D vitamini seviyesi azaldıkça PTH seviyesinde artış olduğu gösterildi. D vitamini eksikliği için eşik değer 16,3 ng/ml saptandı. Bu eşik değerine göre D vitamini eksikliği prevalansı %54,9 olarak bulundu.

Kemik belirteçleri ve D vitamini ilişkisi incelendiğinde D vitamini ile osteokalsin arasında negatif ilişki saptandı. Kemik belirteçlerinde ALP ve osteokalsin ile PTH arasında pozitif ilişki saptandı.

Epidemiyolojik olarak D vitamini eksikliği olan ülkeler bulunmaktadır. D vitaminin kanser , hipertansiyon , diabetes mellitus gibi kronik hastalıklardan koruyucu etkileri araştırılmaya devam ederken , düşme ve kırık riskini azalttığı bilinirken ülkemizde de D vitamini eksikliği ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar sürdürülmelidir. Ortaya çıkacak verilere göre besinlere, örneğin süte D vitamini takviyesi yapılmasına karar verilebilir.

Anahtar Sözcükler : D Vitamini Eksikliği, Giyim, Güneş Işığı, Postmenapozal Osteoporoz, Sekonder Hiperparatiroidizm.

SUMMARY

Frequency of Vitamin D Deficiency in Women with Postmenopausal Osteoporosis Who Live in Ankara Region and Who Were Seen in the Outpatient Clinics of the Department of Internal Medicine Ankara University School of Medicine

Vitamin D, being one of the major elements of osteoporosis treatment, is involved in the calcium metabolism of the body. Vitamin D deficiency causes osteoporosis, osteopenia and osteomalacia.

In studies conducted all over the world, it has been reported that postmenopausal women with osteoporosis have various degrees of vitamin D deficiency; vitamin levels varying according to age, geographical latitude, seasons, the amount taken in through the diet.

In this study that we conducted to define the frequency of vitamin D deficiency in postmenopausal women, 131 were observed and in conformity with the diagnostic criteria of the World Health Organization, they were scanned with Dexa to be divided into 3 groups;namely osteoporosis, osteopenia, and the control group. During medical visits, patients' clothing habits, and daily sunlight exposure rates have been scored from 1 to 4. Vitamin D, PTH, osteocalcin, DPD, calcium, phosphorus, ALP levels of the groups were compared.

29.8 % of the women had osteoporosis, and 45.8 % had osteopenia. 48 women (36.6 %) were reported to have severe vitamin D deficiency (25-OH-D<10ng/ml), 38 women (%29) moderate vitamin D deficiency (10≤25-OH-D<20 ng/ml), and 22 women (%16,8) mild vitamin D deficiency (20≤25-OH-D<30 ng/ml). Only 17.6 % of the women were reported to have vitamin D levels higher than 30 ng/ml. It was also observed that the higher the clothing habits score(or in other words, the greater the area of skin covered by clothing), the lower vitamin D levels. Since the number of cases was insufficient, it was not possible to determine the impact of sun exposure to vitamin D levels.

It was observed that as the vitamin D levels dropped, PTH levels increased. The threshold 25-OH-D level under which secondary hyperparathyroidism occurs was estimated as 16,3 ng/ml. If this threshold level is accepted to denote vitamin D deficiency, the fraction of vitamin D deficient women amounts to the 54,9% of our sample of postmenopausal women.

When the relation between the bone markers and vitamin D was examined, a negative relation was observed between vitamin D and osteocalcin and a positive relation was observed between ALP, osteocalcin and PTH.

There are countries associated with vitamin D deficiency from an epidemiological point of view. Since the research to find out preventive effects of vitamin D on chronic diseases such as cancer, hypertension, diabetes mellitus are underway; and since it is already known that vitamin D reduces the risk of falls and fracture, further epidemiological studies concerning vitamin D should be done also in Turkey. Depending on the results, it may be concluded that nutrients such as milk should be enriched with vitamin D.

Key Words: Clothing, postmenopausal osteoporosis, secondary hyperparathyroidism, sunlight, vitamin D deficiency.

KAYNAKLAR

1. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med. 2006. Sep;260(3):245-54
2. Neuprez A, Bruyère O, Collette J, Reginster JY. Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. BMC Public Health. 2007 Apr 26;7(147):64.
3. Sahota O, Mundey MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. Bone. 2004 Jul;35(1):312-9.
4. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. Menopause. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):455-61
5. Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):1939-4
6. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Aug;50(4):640-6.
7. Hill TR, O'Brien MM, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Kiely M, Flynn A, Cashman KD. Vitamin D status of 51-75-year-old Irish women: its determinants and impact on biochemical indices of bone turnover. Public Health Nutr. 2006 Apr;9(2):225-33
8. Ono Y, Suzuki A, Kotake M, Zhang X, Nishiwaki-Yasuda K, Ishiwata Y, Imamura S, Nagata M, Takamoto S, Itoh M. Seasonal changes of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels in a normal Japanese populationJ Bone Miner Metab. 2005;23(2):147-51.
9. Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, Hollis B, Roos BA. Vitamin d deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1557-62.
10. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Horowitz M, Nordin BE. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1646-9.
11. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. Bone. 2007 Mar;40(3):716-22.
12. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest. 2005 Dec;115(12):3318-25.
13. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. Osteoporos Int. 2004 Jun;15(6):447-51.

14. Melin A, Wilske J, Ringertz H, Sääf M. Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but no detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. J Am Geriatr Soc. 2001 Sep;49(9):1190-6.
15. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. Arch Gerontol Geriatr. 2005 Jan-Feb;40(1):53-60.
16. Larsen PR , Kronenberg HM , Melmed S , Polonsky KS Williams Textbook of Endocrinology Tenth Edition USA 2002
17. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. Geneva, World Health Organization, 1994. (Technical Report Series,No. 843; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_843.pdf, accessed 22 March 2006).
18. Melton LJ 3rd . How many women have osteoporosis now?. J Bone Miner Res. 1995 Feb;10(2):175-7.
19. Holick MF. Optimal Vitamin D Status for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. Drugs Aging 2007; 24 (12): 1017-1029
20. Elder GJ Nephrotic syndrome: don't forget the bones! Nephrology (Carlton). 2008 Feb;13(1):43-4.
21. Kasper DL ,Braunwald E , Fauci AS , Hauser SL , Longo DL , Jameson JL , Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition McGraw-Hill Companies USA , 2005
22. Holick MF. Vitamin D and bone health. J Nutr. 1996 Apr;126(4 Suppl):1159S-64S
23. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S
24. MacLaughlin J ,Holick MF Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3. J Clin Invest. 1985 Oct;76(4):1536-8
25. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev. 2001 Aug;22(4):477-501
26. St-Arnaud R, Arabian A, Travers R, Barletta F, Raval-Pandya M, Chapin K, Depovere J, Mathieu C, Christakos S, Demay MB, Glorieux FH. Deficient Mineralization of Intramembranous Bone in Vitamin D-24-Hydroxylase-Ablated Mice Is Due to Elevated 1,25-Dihydroxyvitamin D and Not to the Absence of 24,25-Dihydroxyvitamin D. Endocrinology. 2000 Jul;141(7):2658-66
27. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients . N Engl J Med. 1998 Mar 19;338(12):777-83
28. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int. 2005 Jul;16(7):713-6.

29. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R; ICARO Study Group Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. J Bone Miner Res. 2006 Oct;21(10):1565-70.
30. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. QJM. 2007 Apr;100(4):185-92.
31. Mizunuma H, Shiraki M, Shintani M, Gorai I, Makita K, Itoga S, Mochizuki Y, Mogi H, Iwaoki Y, Kosha S, Yasui T, Ishihara O, Kurabayashi T, Kasuga Y, Hayashi K Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1alpha-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss. J Bone Miner Metab. 2006;24(1):11-5
32. Vecino-Vecino C, Gratton M, Kremer R, Rodriguez-Mañas L, Duque G. Seasonal variance in serum levels of vitamin d determines a compensatory response by parathyroid hormone: study in an ambulatory elderly population in Quebec. Gerontology. 2006;52(1):33-9.
33. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Kunii I, Hayashi LF, Corrêa MP, Lazaretti-Castro M. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil Osteoporos Int. 2005 Dec;16(12):1649-54
34. Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, Ljunggren O, Krishnarajah G, Lim SK, Chandler J. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. Int J Clin Pract. 2006 Aug;60(8):1013-9
35. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem. 2003 Feb 1;88(2):296-307
36. Cummings SR , Melton LJ 3rd. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002;359:1761-7
37. WHO Technical Report Series. Research on the Menopause in 1990s . Report of a wWHO Scientific Group 1994
38. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;86(3):1212-21. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab 2001 Jul;86(7):3008
39. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3215-24.
40. 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 Jun;71(6):1577-81
41. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. Bone. 2008 Feb;42(2):260-6.

42. Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G, Sudhaker Rao D. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. Osteoporos Int (2008) 19:13–19
43. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. Osteoporos Int. 2003 Jul;14(7):577-82.
44. Arasıl T , Uysal AR. , Güllü S. , İdil A. , Yalçın P. , Dinçer G. , Tunçbilek A. Türkiye'de Ankara Bölgesinde , Altmışbeş Yaş Üzerinde D vitamini Eksikliği Sıklığı. Yayınlanmamış Bildiri
45. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB.Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. Kidney Int Suppl. 2003 Jun;(85):S44-8
46. Budak N, Çiçek B,Şahin H ,Tutuş A . Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D level: is there any difference according to the dressing style of the female university students ? International Journal of Food Sciences and Nutrition, Volume 55, Number 7 (November 2004) 569 _/575
47. Güler T, Sivas F, Başkan BM, Günesen O, Alemdaroğlu E, Ozoran K. The effect of outfitting style on bone mineral density. Rheumatol Int. 2007 Jun;27(8):723-7.
48. Mishal A. Effects of Different Dress Styles on Vitamin D Levels in Healthy Young Jordanian Women. Osteoporos Int (2001) 12:931–935
49. M. Z. Erkal . J.Wilde . Y. Bilgin . A. Akinci . E. Demir .R. H. Bödeker . M. Mann . R. G. Bretzel . H. Stracke . M. F. Holick High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors Osteoporos Int (2006) 17: 1133–1140
50. Hayirlioglu DA , Gokaslan H, Cimsit C , Serin NO. The impact of clothing style on bone mineral density among women in Turkey. Rheumatol Int (2008) 28:521–525
51. Guzel R, Kozanoglu,ED, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T . Vitamin D Status And Bone Mineral Density Of Veiled And Unveiled Turkish Women . Journal Of Women's Health & Gender-Based Medıcıne Volume 10, Number 8, 2001
52. Mithal A , Wahl AD ,Bonjour JP, Burckhardt P , Dawson-Hughes B, Eisman JA , El-Hajj Fuleihan G, Josse RG , Lips P, Morales-Torres J, on behalf of the IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group , Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int (2009) 20:1807–1820
53. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. Am J Clin Nutr. 2006 Sep;84(3):602-9.
54. Grados F, Brazier M, Kamel S, Mathieu M, Hurtebize N, Maamer M, Garabédian M, Sebert JL, Fardellone P. Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov;88(11):5175-9

55. Najia Hajjaj-Hassouni, MD Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, Benyahia B, Saoud B, El Kabbaj S, Bahiri R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. Semin Arthritis Rheum. 2009 Jun;38(6):444-51.
56. Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O'Loughlin PD, Morris HA, Nordin BE. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. Bone. 2002 Nov;31(5):626-30
57. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. QJM. 2005 Sep;98(9):667-76.
58. Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. Qual Life Res. 2007 Nov;16(9):1491-9
59. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet. 2007 Aug 25;370(9588):657-66.
60. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA. 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.