

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

## OSTEOPOROZDA OSTEOMALAZİ SIKLIĞI

**Dr. Emin Murat AKBAŞ**

**Tez Yöneticisi**  
**Prof. Dr. GÜNGÖR AKÇAY**

**Uzmanlık Tezi**  
**ERZURUM 2007**

İÇİNDEKİLER	I
ONAY	II
ÖZET	III
SUMMARY	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Osteoporoz	2
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Osteoporozun Patogenezi ve Sınıflandırılması	5
2.1.3. Osteoporoz İçin Risk Faktörleri	7
2.1.4. Osteoporozun Klinik Bulguları	8
2.1.5. Osteoporozun Tanısı	9
2.1.6. Osteoporozun Biyokimyasal Olarak Gösterilmesi	10
2.1.7. Osteoporozun Tedavisi	12
2.2. Osteomalazi	13
2.2.1. Osteomalazinin Tanımı	13
2.2.2. Osteomalazinin Klinik Özellikleri	14
2.2.3. Rikets ve Osteomalazinin Nedenleri	15
2.2.4. Osteomalazide Biyokimyasal Bulgular	16
2.2.5. Vitamin D Eksikliği	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKLAR	34

## **ONAY**

“ **Osteoporozda Osteomalazi Sıklığı**” isimli çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.05.2005 tarih “5” sayılı oturumunun “20” sayılı kararı ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 20.06.2005 tarih “3” sayılı oturumunun “23” sayılı kararı ile Prof. Dr. Güngör AKÇAY denetiminde Araş. Gör. Dr. Emin Murat AKBAŞ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

## ÖZET

### OSTEOPOROZDA OSTEOMALAZİ SIKLIĞI

Güneş ışığına yetersiz maruz kalma vitamin D eksikliğine yol açar. Bu eksiklik; çocukluklarda riketse ve erişkinlerde osteomalaziye yol açan ve osteoporoz oluşumuna katkıda bulunabilen, bozulmuş kemik mineralizasyonu ile sonuçlanır. Tedavi genellikle oral vitamin D, kalsiyum ve fosfattan oluşur.

Osteopeni, düşük kemik kütlelidir. İki metabolik kemik hastalığı kemik kütlelerini azaltır: osteoporoz ve osteomalazi. Osteoporozda kemik kütlelerinde azalma varken, kemik mineralinin kemik matriksine oranı normaldir. Osteomalazide kemik mineralinin, kemik matriksine oranı artmıştır.

Osteoporoz, düşük kemik kütle piki, artmış kemik rezorpsiyonu ve bozulmuş kemik yapımının kombinasyonu sonucu oluşur. Osteomalazi; genellikle, ciddi vitamin D eksikliği ya da anormal D vitamini metabolizması sonucu, bozulmuş mineralizasyona bağlı olarak oluşur. Bu iki hastalık bir arada bulunabilir ve klinikleri benzerdir; buna ek olarak hafif ya da orta şiddette vitamin D eksikliği osteoporozda görülebilir.

Biz bu çalışmada, hastanemizde takip edilen osteoporozlu hastaların; eşlik eden osteomalazi açısından araştırılmasını amaçladık. Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile değerlendirilen hastaların lumbal 2. vertebralarının t değerlerini dikkate alarak  $-2 \text{ gr/cm}^2$ 'den düşük değerler osteoporoz olarak kabul ettik. 25-Hidroksi D (25OHDVit) vitamini seviyesi  $20 \text{ ng/mL}$ 'den düşük değerler osteomalazi olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza 205 hasta ve lumbal 2.vertebra t değeri  $-2 \text{ gr/cm}^2$ 'den büyük olan 145 kontrol vakası kabul edildi. Çalışmaya katılan hasta grubunun % 70.7'sinde 25OHDVit seviyesi eşik değerin altında iken, kontrol grubunda bu değer % 77.9 olarak tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Osteoporoz, D vitamini eksikliği, osteomalazi.

## SUMMARY

### OSTEOMALACIA FREQUENCY IN OSTEOPOROSIS

Inadequate exposure to sunlight predisposes to vitamin D deficiency. Deficiency impairs bone mineralization, causing rickets in children and osteomalacia in adults and possibly contributing to osteoporosis.

Osteopenia is decreased bone mass. Two metabolic bone diseases decrease bone mass: osteoporosis and osteomalacia. In osteoporosis, there is a decrease in bone mass with a normal ratio of bone mineral to bone matrix. In osteomalacia, the ratio of bone mineral to bone matrix is high.

Osteoporosis results from a combination of low peak bone mass, increased bone resorption, and impaired bone formation. Osteomalacia is due to impaired mineralization, usually because of severe vitamin D deficiency or abnormal vitamin D metabolism. The two disorders may coexist, and their clinical expression is similar; moreover, mild to moderate vitamin D deficiency can occur in osteoporosis.

In this study, we aim to evaluate osteoporotic patients for coexisting osteomalacia. The bone mineral density of the spine (L2) were measured with use of Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). After measuring bone mineral density with DEXA, we named the patients, whom results were under  $-2 \text{ gr/cm}^2$  as osteoporosis. We named the patients, whom 25-hydroxyvitamin D levels were under 20 ng/mL as osteomalacia.

Two hundred and five patients and one hundred and five control cases, whom spine (L2) bone mineral density were above  $-2 \text{ gr/cm}^2$ , included in the study. In osteoporosis group % 70.7 of the patients have 25-hydroxyvitamin D levels under 20 ng/mL and % 77.9 of the control group 25-hydroxyvitamin D levels under 20 ng/mL.

**Key words:** Osteoporosis, vitamin D deficiency, osteomalacia.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, kemik yapısını bozarak; kemik yoğunluğunu azaltan, ilerleyici bir metabolik kemik hastalığıdır. Tanısı dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile konulur. Korunma ve tedavi; kalsiyum ve D vitamini desteğinin sağlanması, düşme riskinin azaltılması, kas ve kemik kuvvetinin artırılması için egzersiz, kemik kütlesinin korunması ve yeni kemik oluşumunun uyarılması için ilaç tedavisinden ibarettir.<sup>[1]</sup>

Güneş ışığına yetersiz maruz kalma vitamin D eksikliğine yol açar. Bu eksiklik; çocukluklarda riketse ve erişkinlerde osteomalaziye yol açan ve osteoporoz oluşumuna katkıda bulunabilen, bozulmuş kemik mineralizasyonu ile sonuçlanır.<sup>[2]</sup>

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi piki, artmış kemik rezorpsiyonu ve bozulmuş kemik yapımının kombinasyonu sonucu oluşur. Osteomalazi; genellikle, ciddi vitamin D eksikliği ya da anormal D vitamini metabolizması sonucu, bozulmuş mineralizasyona bağlı olarak oluşur. Bu iki hastalık bir arada bulunabilir ve klinikleri benzerdir; buna ek olarak hafif ya da orta şiddette vitamin D eksikliği, osteoporozda görülebilir.<sup>[1]</sup>

Klinik ve laboratuvar yöntemleri ile karıştırılabilen bu iki hastalık bölgemizin iklim şartları ve insanımızın giyim, yaşam tarzı nedeni ile güneş ışığına yetersiz maruz kalması göz önüne alındığında daha da önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada amacımız, osteoporozu olan hastalarda D vitamini eksikliğini ve buna bağlı olarak gelişen osteomalazi sıklığını belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OSTEOPOROZ

#### 2.1.1. Tanımı ve Epidemiyoloisi

Osteoporoz, mineralize ve mineralize olmamış kemik matriks oranlarında herhangi bir değişiklik olmaksızın ortaya çıkan, kemik kitlesinde azalma ve mikroskobik yapıda bozukluklarla ve kemik kırılabilirliğinde artma ile giden, metabolik bir kemik bozukluğudur.<sup>[1,3-6]</sup>

Osteoporozun ilk defa kesin tanımı 1829 yılında histolojik olarak gözetilen kemik anlamına gelen "porous bone" başlığı altında Strasbourg'lu patolog Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır.<sup>[7]</sup>

Osteoporoz; Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yetmiş beş milyondan fazla insanı etkileyen, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde yıllık 2.3 milyon kırığa sebep olan iyi tanımlanmış bir hastalıktır.<sup>[8]</sup>

Erken osteoporoz genellikle fark edilmez ve asemptomatiktir. Hastalığın klinik olarak belirgin hale gelmesi kırıklarla olmaktadır. Sıklığı yaşla artan bir hastalıktır.<sup>[3,9-11]</sup> Yıllık kemik kaybı hem erkekte hem de kadında % 0.5–1 kadardır.<sup>[3]</sup>

Osteoporozda, morbidite birliktelik gösteren kırıklar nedeni ile artar. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için, epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>[9]</sup>

Beyaz ırktan bir kadında yaşam boyu kalça kırığı gelişme riski (1/6), meme kanseri gelişme riskinden daha yüksektir (1/9).<sup>[5,12]</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 50 yaş üzerindeki kadınlarda osteoporoz prevalansı, lumbal vertebra için % 24.4, proksimal femur için % 10.9, distal radius için

% 52.2, kalkaneus için % 34.1, metakarpaller için % 36.9 şeklinde rapor edilmiştir. Osteoporozun 65–84 yaşları arasındaki kadınların kalça kırıklarının % 90'ından, ön kol kırıklarının % 70'inden ve diğer kısımlardaki kırıklarının % 50'sinden sorumlu olduğu göz önüne alınırsa hastalığın önemi daha iyi anlaşılmaktadır.<sup>[3]</sup>

Yıkıcı sonuçlara yol açabilmesi ve kümülatif kırık oranının yüksek olması nedeni ile osteoporoz önemli bir halk sorunudur.<sup>[5,8,9]</sup> Elli yaşının üzerinde beyaz ırktan kadınların % 50'sinde ve erkeklerin % 20'sinde yaşamlarının geri kalan kısmında kırılabilirliğin artması nedeni ile kırığa rastlayacaklardır.<sup>[5,13]</sup>

Yaşlı nüfusun dünya genelinde arttığı göz önüne alınırsa, kırık sayısının artması olasıdır.<sup>[8]</sup> Nitekim yapılan araştırmalar, Dünya çapında, 1990 yılında 1.3-1.7 milyon olarak hesaplanan kalça kırığı sayısının 2025 yılında 3 milyon ve 2050 yılında 6.3 milyon'a yükselmesi beklenmektedir.<sup>[5,8,14,15]</sup>

Bir kalça kırığının maliyeti günümüzde 40 bin dolar olarak hesaplanmıştır.<sup>[3]</sup> 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada osteoporotik kırıklara bağlı yıllık giderler ABD'de 20 ve Avrupa Birliğinde 30 milyar dolar olarak hesaplanmıştır.<sup>[4]</sup>

Kadınlar erkeklere göre daha fazla etkilenirken, etkilenme oranları yaşla artar. Kafkas ırkından, Avrupalı ya da Amerikalı bir kadının ömür boyu kalça fraktürü riski % 14 ile % 20 arasında değişip diğer koşullara göre artarak mortalite ile sonuçlanabilir.<sup>[16]</sup> Bu hastalar mutlaka hastaneye yattığından her ülkeye ait gerçeğe uygun sonuçlar mevcuttur. ABD'de her yıl ortalama 1.5 milyon kırık tespit edilmektedir. Bunun 250 bini kalça kırığı, 250 bini el bileği kırığı ve yarım milyondan fazlası vertebra kırığıdır. Bu kırıkların 1.190.000'i kadınlarda görülürken, 463.000'i erkeklerde görülmüştür.<sup>[9]</sup> Kalça kırığı insidansı en yüksek İskandinav ırkındadır. İskandinav ülkelerine göre Kuzey Akdeniz ülkelerinde, kırık oranı daha düşüktür.<sup>[9]</sup>

EPOS (European Prospective Osteoporosis Study)'da Avrupa'nın 31 ülkesinde, 50-79 yaş grubundan her iki cinsten 13.387 kişi 3 yıl takip edilmiş, kırık sıklığı erkeklerde 7.3/1000 ve kadınlarda 19/1000 olarak saptanmıştır (Tablo 1).<sup>[9,17]</sup>



	Kadın	Erkek
Kalça kırığı	1.3	0.8
Ön kol kırığı	7.3	1.7
Humerus kırığı	2	0.7
Diğer kırıklar	8.4	4
Herhangi bir kırık	19	7.3

Türkiye'nin de katıldığı MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study ) çalışmasında siyahlarda kalça kemiği kırığı daha az görülmüştür. Bu çalışmada; benzer çalışmaların ve aynı çalışmadaki diğer ülkelerin aksine Türkiye kırsalında kalça kırığı sıklığı daha fazla bulunmuştur (Tablo2,3).<sup>[18]</sup>

Ülke	Bölge	Olgu	Erkek	kadın
Portekiz	Porto	176	43	133
İspanya	Madrid	108	28	80
Fransa	Paris	195	35	160
İtalya	Roma	680	122	558
Yunanistan	Crete	418	128	290
Türkiye	Ankara	104	46	58
	İstanbul	237	99	138
	Kırsal	115	82	33
	Tüm Bölgeler	3706	938	2768

	İnsidans		
	Erkek	Kadın	Kadın/Erkek
Ankara	2.4	2.8	1.18
İstanbul	2.6	3.4	1.28
Kırsal kesim	6.2	2.3	0.37

### 2.1.2. Osteoporozun Patogenezi ve Sınıflandırılması

Bir kişinin kemik kütlesini, intrauterin yaşam, çocukluk çağı ve ergenlik döneminde kazanılan doruk kemik kütlesi ve bunların yanı sıra sonraki dönemlerdeki kemik kaybı oranını belirler.<sup>[19,20]</sup> İntrauterin yaşam, çocukluk çağı ve adolesan dönemdeki çevresel faktörler genetik olarak belirlenmiş iskelet büyüme paternini modüle etmektedir.<sup>[5,21,22]</sup>

Kemik kitlesinin azalması için ya rezorbsiyonun artması ve bunu formasyonun karşılayamaması veya formasyonun direk azalması söz konusudur. Rezorbsiyonun hızlandığı model yüksek döngü hızı ile giderken, formasyon azalması direk osteoblast fonksiyonunda bozuklukla giden düşük döngü hızlı bir bozukluktur. Sekonder nedenlere bağlı osteoporozun çoğu ve postmenopozal osteoporozun erken devreleri, yüksek döngü hızlı osteoporoza iyi birer örnekleridir. Yaşlanmanın neden olduğu osteoporozda, renal osteodistrofilerin bir grubunda ise, döngü hızının düşmesi osteoporoz nedeni olabilir.<sup>[3]</sup>

Osteoporoz gelişimi primer olabileceği gibi, bazı faktörlere sekonder olarak da gelişebilir. Primer osteoporoz tüm vakaların % 95'inden sorumludur ve üç tipi vardır. İdyopatik juvenil osteoporoz, postmenopozal osteoporoz ve senil osteoporoz.<sup>[3]</sup>

İdyopatik osteoporoz sık rastlanmaz ancak her iki cinste, normal gonadal fonksiyonlu genç erişkin ve çocuklarda gözlemlenir. Bu hastaların önemli bir kısmında aile hikâyesi vardır. Biyokimyasal bir bozukluk göstermezler. Özellikle vertebralarda ve ağırlık taşıyan uzun kemiklerin kitlelerinde azalmalar belirgindir.<sup>[3]</sup>

Tip I osteoporoz (post menopozal osteoporoz) artmış osteoklastik aktivitenin sonucunda oluşur ve primer olarak trabeküler kemik etkilenir. Bu tip 51–75 yaşları arasında görülür ve kadınlarda erkeklere göre altı kat daha sıktır. Postmenopozal osteoporozda, östrojenin ani düşmesiyle birlikte, değişen dengelerde bazı sitokinlerin hâkimiyeti ön plana çıkmaktadır. Bunlara kemik rezorban sitokinler (IL–1, 6, TNF-a vb.) denir.<sup>[3,23-27]</sup>

Tip II osteoporozda (involüsyonel ya da senil osteoporoz), osteoblast sayısında ve aktivitesinde kademeli azalmanın sonucu hem trabeküler hem kortikal kemik etkilenir. Bu tip osteoporoz tipik olarak 60 yaşın üzerinde görülür ve kadınlarda erkeklere göre iki kat daha siktir. Yaşlı bayanlarda sıklıkla tip I ve tip II osteoporoz birlikte bulunur.

Sekonder osteoporoz tüm osteoporoz vakalarının % 5'inden azını oluşturur. [1]  
Osteoporozun sınıflandırılması ve sekonder osteoporoz nedenleri tablo 4'te özetlenmiştir.

<b>Tablo 4. Osteoporozun Sınıflandırılması ve Nedenleri</b>		
<b>Primer Osteoporoz</b>		
Postmenopozal osteoporoz		
Senil osteoporoz		
İdyopatik juvenil osteoporoz		
<b>Sekonder Osteoporoz Nedenleri</b>		
<b>Endokrin nedenler</b>	<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	<b>İlaçlar</b>
Kadın hipogonadizmi	Subtotal gastrektomi	Etanol
Hipotalamik amenore	Malabsorpsiyon	Heparin
Anoreksiya nevroza	Kronik karaciğer hastalığı	Tiroid hormonu
Prematür yada primer ovarian yetmezlik		Antikonvulsif ilaçlar
Erkek hipogonadizmi		Kemoterapotikler
Primer gonadal yetmezlik	<b>Neoplastik hastalıklar</b>	<b>Diğerleri</b>
Sekonder gonadal yetmezlik	Myelolenfoproliferatif hastalıklar	İmmobilizasyon
Gecikmiş puberte	Sistemik mastositoz	Romatoid artrit
Endojen veya ekzojen Cushing sendromu	Diğerleri	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Growth hormon eksikliği	<b>Genetik kollajen doku hastalıkları</b>	Yetişkin hipofosfatazya
Vitamin D eksikliği	Osteogenezis İmperfekta	Beslenme
İdyopatik Hiperkalsiüri	Ehler-Danlos sendromu	Malnutrisyon
Hipertiroidizm	Homosistinüri	Yüksek sodyum ve fosfat alımı
Hiperparatiroidizm	Marfan sendromu	Yüksek protein alımı
Diabetes mellitus		

### 2.1.3. Osteoporoz için Risk Faktörleri

Adolesan dönem süresince ulaşılan kemik kitlesi ne kadar yüksekse, osteoporoz riski de o kadar azdır.<sup>[3]</sup> Kadınlar bu periyodun sonunda erkeklerden daha düşük kemik kitlesine sahip olurlar. Bu nedenle kadınlarda osteoporoz ve kırık riski, erkeklere göre daha fazladır.<sup>[3]</sup>

Kadın olmak, yaşlanma, Asya'lı ya da Kafkas ırkına tabi olmak, düşük KMD, yüksek kemik döngü hızı, kötü görsel aktivite, nöromuskuler hastalıklar, prematür menopoz, primer yada sekonder amenore, erkeklerde primer yada sekonder hipogonadizm, artmış kırılabilirliğe bağlı önceki kırıklar, ailede kalça kırığı öyküsü, düşük vücut ağırlığı, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, uzamış immobilizasyon, düşük diyetel kalsiyum alımı, vitamin D eksikliği osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için belirlenmiş risk faktörleridir.<sup>[28]</sup>

Birçok araştırma genetiğin ve etnik varyasyonların osteoporozdaki etkisini göstermektedir.<sup>[29-34]</sup> Osteoporoz genetiğinde en sık söz edilen genler vitamin D reseptör (VDR), kollajen tip 1- $\alpha$ -1, östrojen ve interlökin-6 genleridir. Fakat bunların hiçbirinin polimorfizmi, tek başına hastalığın genetiğini izah edememektedir.<sup>[35]</sup>

Hipertiroidizm ve hiperparatiroidizm kırık riskini artıran hastalıklardandır.<sup>[36,37]</sup> Bunların dışında Tip I diyabet anoreksia nervosa, çölyak hastalığı, kortikosteroid kullanımında diğer önemli risk faktörlerindedir.<sup>[38-41]</sup>

Tablo 5. Osteoporoz için bilinen risk faktörleri		
Genetik	Hayat tarzı	Beslenme
-Beyaz ve Asyalı olmak -Aile hikayesi -Düşük ağırlık (<58kg)	-Sigara -İnaktivite, kronik İmmobilizasyon -Nulliparite -Aşırı egzersiz (amenore) -Erken menopoz -Geç menarş, puberte	-Düşük kalsiyum alımı -Vejetaryen diyet -Aşırı alkol alımı -Sürekli fazla protein alımı
<b>Hastalıklar</b>	Anoreksia Nervosa, Çölyak Hast., Tirotoksikosis Hiperparatiroidizm, Cushing's Send., Tip I Diyabet, Osteogenesis imperfekta, Romatoid Artrit, Hemolitik Anemi send., Fenilketonuri, Endometriosis, Sarkoidoz, Hiperprolaktinemi, Akromegali, Turner Send.	
<b>İlaç kullanımı</b>	Tiroid Repl. Tedavisi, Glukokortikoidler, Lityum, Kemoterapi, GnRH agonistleri, Siklosporin, Heparin, Coumadin, Antikonvülsanlar	

#### 2.1.4. Osteoporozun Klinik Bulguları

Osteoporoz kırık olmadıkça klinikte önemli bir bozukluğa neden olmaz. Kırığın kliniği de kırılan kemiğe göre değişir. Femur, vertebra ve distal ön kol kırıkları osteoporoz için tipik kırıklar kabul edilsede, yapılan çalışmalar osteoporozlu şahıslarda her tip kırık gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.<sup>[42]</sup> Kemik kırılabilirliği artmış ve herhangi türden kırığı olan hastalar başka tür kırıklar yönünden daha yüksek risk altındadırlar.<sup>[43]</sup>

Kırığın en sık olduğu kemikler ise distal radius, torasik vertebra, lumbal vertebra ve proksimal femurdur. Kırık sıklığı yaşla belirgin bir artış gösterir. Beyazlarda siyahlardan daha fazladır. Kadın erkek oranı distal radius kırıkları için 1.5/1, vertebra kırıkları için 7/1, kalça kırıkları için 2/1'dir.<sup>[3]</sup> Tüm kırıklarda ortak bulgu ağrıdır.<sup>[3]</sup>

Kadınlarda osteoporozla birlikte dikkati çeken ilk bulgu boy kısalmasıdır. Bunun nedeni vertebra boylarındaki kısalmalar ve vertebra kırıklarıdır. Şekil bozuklukları da olacağından deformiteler ortaya çıkar. İleri derecede kifozu olan hastalarda solunum ve kardiyovasküler bozukluklar tabloya eklenebilir.<sup>[20]</sup>

Osteoporotik hastalarda en korkulan kırık yeri şüphesiz ki proksimal femura ait olanlardır. Mutlaka cerrahi bakım gerektirirler. Kalça kırığını takiben 1 yıllık mortalite % 12-24'dür. Kırıkların büyük çoğunluğu düşmeden sonra olur. Ancak % 5'i spontan kırık şeklindedir.<sup>[3]</sup>

KMD en elverişli kemik kuvveti değerlendirmesi olmaya devam etmekle birlikte, kemik kuvvetine başka birçok iskelet özelliği de katkıda bulunur. Bunlar, kemik makroyapısı (şekil ve geometrisi), kemik mikroyapısı (hem trabeküler, hem de kortikal), matris ve mineral kompozisyonu ve yanı sıra kemiğin yapısal ve materyal özelliklerini etkileyebilen, mineralizasyon düzeyi, mikro hasar birikimi ve kemik döngü hızını kapsamaktadır.<sup>[44,45]</sup>

Kalça kırığına bağlı sekonder komplikasyonlar (pulmoner emboli, hastane enfeksiyonları gibi.) mortaliteyi yükseltir.<sup>[20]</sup>

Osteoporozdan ve buna bağlı kırıklardan korunma, sağlığı, yaşam kalitesini ve yaşlılıkta bireysel bağımsızlığı idame ettirmede temel amaç olmalıdır.<sup>[9]</sup>

### 2.1.5. Osteoporozun Tanısı

Osteoporoz tanısı ya kemik kitlesinin ölçülmesi ile veya histomorfometrik çalışmalarla konabilir. Osteoporozu göstermek için bugüne dek çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar, konvansiyel iskelet radyografisi, radiogrammetri, kantitatif ultrasonogram, kantitatif bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleridir. Fakat bu yöntemler hassas olmamaları, pahalı olmaları ve yeterli bilgi vermemeleri gibi nedenlerle rutin kullanıma girmemişlerdir.<sup>[3]</sup>

Kemik Dansitometresi, osteoporoz tanısı için halen en uygun yöntem kemik mineral dansitesinin (KMD) veya kemik mineral kapsamının ölçülmesidir. DEXA, tüm vücut kemik mineral kapsamı hakkında fikir verebilir. Absorbsiyometrelerde taranan alanın kemik mineral dansitesi incelenen ünite alandaki kemik mineral kitlesini ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) gösterir. Dansitometrik çalışmalarda en fazla kullanılan yerler, lumbal vertebra ve femurun proksimal kısmıdır.

1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü önderliğinde kemik kitlesindeki değişiklikler, dansitometrik ölçümler göz önüne 4 kategoride sınıflandırılmıştır ve halen osteoporoz tanı kriterleri içinde en fazla kabul gören de bu görüş olmuştur. Hasta için bir T skor hesaplanmaktadır.

$$T\text{-skor} = (\text{Ölçülen KMD} - \text{genç yetişkin ortalama KMD}) / \text{genç yetişkin popülasyonunun standart deviasyon (SD)}$$

T-skora göre DSO'nun kabul ettiği tanımlar şöyledir:

- $T > -1$  değerine sahip olanlar normal,
- $-1 > T > -2.5$  olanlar osteopenik,

- $T < -2.5$  olanlar osteoporotik,
- $T < -2.5$  ile birlikte önceden kırık öyküsü olanlar yerleşmiş osteoporotikler.

Z skor = (ölçülen KMD-yaşa uygun ortalama KMD)/ populâsyon SD şeklinde hesaplanır.

Kemik dansitometre yöntemi de bir tarama testi olarak pahalıdır. Menopoz ve ileri yaş dışında yüksek risk taşıyan grupların, öncelikle tetkik edilmesi mutlaka gereklidir. Bunun için kemik dansitometre kullanım indikasyonları olan gruplar şu şekilde özetlenebilir.

#### 1.Kuvvetli risk faktörlerinin bulunması

##### a. Östrojen eksikliği

i. Erken menopoz (<45 yaş)

ii. Uzamış Sekonder amenore (> 1 yıl)

iii. Primer hipogonadizm

b. Steroid tedavisi (1 yıldan daha uzun süreli prednizolon >7.5 mg/gün kullanacaklar)

c. Ailede kalça kırığı hikâyesi

#### 2.Sekonder osteoporoz nedenlerinin bulunması

3.Direk grafide osteopeni, vertebra deformitesi bulguları olanlar

4.Önceden kalça, vertebra, ön kol kırığı bulunanlar

5.Hızlı kilo kaybı olanlar

#### 2.1.6. Osteoporozun Biyokimyasal Gösterilmesi

Kan ve idrarda ölçülen bazı metabolik ürünler ve yapım ürünleri, kemiğin metabolizması hakkında fikir verebilir. Daha önceki dönemlerde kemiğin biyokimyasal parametrelerine kemik dansitometresine bir alternatif gözü ile bakılmıştı; ancak günümüzde, bu ölçümler kemik kalitesi ve kemik kırığı riskini değerlendirmede kullanılmaktadır.<sup>[46-49]</sup> Kullanımda olan antirezorptif ilaçların kemik döngü parametrelerini anlamlı derecede baskılması nedeni ile bu parametrelerin ölçümü, ilaç

etkinliğini değerlendirmede de bir metot oluşturur.<sup>[49-51]</sup> Bu amaçla kemik döngü göstergelerinin ilaç tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 3-6. ayında llmesi önerilmektedir.<sup>[49]</sup> Tedavinin erken döneminde kemik döngü göstergelerinde azalmanın olması; muhtemel bir kemik kırığı riskini azalttığı rapor edilmiştir.<sup>[49,52,53]</sup>

Biyokimyasal parametrelerle kemik metabolizmasındaki bozukluğun yüksek veya düşük bir döngü hızı sonucu ortaya çıktığı gösterilebilir.

Kemik spesifik alkalen fosfataz, osteoblast fonksiyonun en iyi göstergelerinden biridir. Diyalize ve filtre olmadığından böbrek yetmezliği gibi durumlarda plazma konsantrasyonu değişmez. Osteoblastlar tarafından sentezlenir. Plazma konsantrasyonu osteoblastlardan sekresyon ve karaciğerden yıkım hızına bağlıdır.

Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenir. Karboksile fraksiyonu kemik kitlesinde azalma ve yüksek kırık riski ile beraberdir.

Rezorbsiyonun belirleyicileri arasında idrar kalsiyum / kreatinin oranı, idrar piridinolin ve deokspiridinolin (DPD), N telopeptit çapraz bağları (NTX), C telopeptit (CTX) ve serum tartarat rezistan asit fosfataz düzeyleri bulunur. Ancak günümüzde serbest kollajen telopeptitleri (DPD, NTX ve CTX) kemik rezorbsiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en iyi göstergelerdir.<sup>[49]</sup>

Asit fosfatazlar, osteoklastlar uterus, pankreas, dalak, eritrosit, lökosit ve trombositler, tarafından sentezlenir. Osteoklastlara spesifik olanı tartarat rezistan asit fosfatazdır. Aktivitesi kemik rezorbsiyon hızı ile iyi bir ilgilēim gösterir.

Beta-2 mikroglobülin inflamatuvar durumun belirleyicisi olarak kullanılmakla beraber, post menapozal kadınlarda serum tartarat rezistan alkalen fosfatazı ile iyi bir korelasyon gösterir.

Kemik döngü göstergeleri için numunelerin, kan ve idrar değerlerinin gün içinde değişiklik gösterebilmesi nedeni ile bir gecelik açlığı takiben, sabah erken saatlerde verilmesi önerilmektedir.<sup>[49]</sup>



<b>Tablo 6. <sup>[49]</sup> Kemik biyokimyasal belirleyicileri</b>		
Osteoporoz tanısında kullanılan kemik döngü göstergeleri		
<b>Gösterge</b>	<b>Numune</b>	<b>Yöntem</b>
<b><u>KEMİK REZORPSİYON GÖSTERGELERİ</u></b>		
Deoksipiridinolin (DPD)	İdrar	ELISA
Tip I kollajen N telopeptit çapraz bağları (NTX)	İdrar	ELISA
Tip I kollajen N telopeptit çapraz bağları (NTX)	Serum	ELISA
Tip I kollajen C telopeptit çapraz bağları (CTX)	İdrar	ELISA
Tip I kollajen C telopeptit çapraz bağları (CTX)	Serum	ELISA, ECLIA
Tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP)	Serum	Enzimatik aktivite, ELISA vb.
<b><u>KEMİK YAPIM GÖSTERGELERİ</u></b>		
Kemik spesifik alkalin fosfataz (BAP)a	Serum	EIA, IRMA
Osteokalsin (OC)	Serum	IRMA
Tip 1 kollajen amino terminal propeptid (PINP)	Serum	RIA, ECLIA
Tip 1 kollajen karboksiterminal propeptid (PICP)	Serum	RIA
RIA, radioimmunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EIA, enzyme immunoassay; IRMA, immunoradiometric assay; ECLIA, electrochemiluminescent immunoassay		

### 2.1.7. Osteoporozun Tedavisi

Korunma erken çocukluk yaşlarından itibaren olmalıdır. Uygun kalsiyum, vitamin D, protein, kalori ve vitamin K alınımı kemik sağlığı için önemlidir.

Aktif olan kişilerde kırık riski daha azdır. Östrojen ile beraber egzersiz programına alınan kadınlarda kemik kitlesinin daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Egzersiz programı kişinin yaşına ve fiziksel durumuna göre düzenlenmelidir. İlaçlar, mekanistik bir düzeyde, esasen kemik rezorpsiyonu (antirezorptif ajanlar) üzerinde mi yoksa kemik yapımı (anabolik ajanlar) üzerinde mi etki gösterdiklerine göre ele alınabilirler. Bu sınıflama ile antirezorptif tedavi rejimleri, kalsiyum, D vitamini, hormon tedavisi, bifosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri ve kalsitonini kapsamaktadır.<sup>[5]</sup>

Yerleşik osteoporozun tedavisi tıbbi, cerrahi ve fiziksel rehabilitasyon şeklindedir. Osteoporozun tedavisinde kullanılan ilaçlar kalsiyum, vitamin D, östrojen,

selektif östrojen reseptör modölatörleri, difosfonat ve bisfosfonatlar, florid, anabolik steroidler, paratiroid hormon, stronsiyum tuzlarıdır.<sup>[5, 20,54 -74]</sup>

<b>Rezorpsiyonu azaltanlar</b>	<b>Formasyonu artıranlar</b>
1. Vitamin D ve metabolitleri	1. Florid
2. Östrojen	2. Anabolik steroidler
3. Kalsitonin	3. Paratiroid hormon (PTH 1-38, 1-34)
4. Bifosfonatlar	4. Stronsiyum
5. Selektif östrojen reseptör modölatörleri	5. Büyüme hormonu

## **2.2. OSTEOMALAZİ**

### **2.2.1. Osteomalazinin Tanımı**

Osteomalazi ve rikets (raşitizm) kemiğin mineralizasyonunda bozuklukla karakterize hastalıklardır. Mineralizasyon bozukluğu, büyüyen kemikte yani çocukluk yıllarında ortaya çıkmışsa rikets, yetişkin çağda ortaya çıkmışsa osteomalazi olarak adlandırılır.<sup>[75]</sup>

Yeni oluşan, yani rezorpsiyon ve formasyonu tamamlanmış kemiğin uygun mineralizasyonu için, bazı koşulların sağlanması gereklidir:

- 1.Kemik yapan hücrelerin yani osteoblastların uygunluğu,
- 2.Matriks yapısının normal olması ve normal hızda sentezlenmesi,
- 3.Hücre dışı sıvıdan mineralizasyonun esas komponentleri olan kalsiyum ve fosforun yeterli miktarda sağlanabilmesi,
- 4.Mineralizasyon yerlerinde pH'nın 7,6 civarında olması,
- 5.Kalsifikasyon inhibitörlerinde kontrolün sağlanması

Yetişkinlerde kemik yapılanması tamamlandığından osteomalazi yeniden yapılanmanın yoğun olduğu trabeküler kemik alanlarını ve kemik yüzeylerini daha fazla etkileyecektir. Vitamin D'nin veya metabolitlerinin eksikliğinin mineralizasyon

bozukluğuna neden olmaları uygun kalsiyumun sağlanmaması ile olmaktadır. Vitamin D'nin major kaynağı güneş ışığına maruziyetle elde edilir. Güneş ışığına maruziyet olmadığında günlük 1000 IU çocuk ve yetişkin için gereklidir. Yetişkinlerde vitamin D eksikliği; kemik matriksi ve mineral kayıplarına yol açan ve bu nedenle de osteoporoz ve kırık riskini artıran, sekonder hiperparotroidizmi uyarır.<sup>[75,76]</sup> Artmış PTH kemikten kalsiyumu mobilize ederek serum kalsiyum seviyelerini yükseltirken böbreklerde fosfatın klirensinin artmasına neden olur. Dolayısıyla tabloya bir de hipofosfatemi eklenir. Hücre dışı sıvılarda fosfat düzeyinin kritik bir seviyenin altına düşmesi, mineralizasyonun normal olarak idamesini engeller.<sup>[75]</sup> Buna ek olarak yeni oluşmuş kemik matriksinin zayıf mineralizasyonu, erişkinde, ağrılı kemik hastalığı osteomalazi ile sonuçlanır. Vitamin D eksikliği düşme ve kırık riskini artıran kas güçsüzlüğüne de neden olur.<sup>[76]</sup>

Deri veya gastrointestinal sistem kaynaklı vitamin D aktif hale geçebilmek için önce karaciğerde 25 hidroksilasyona, bu oluşan 25OHDVit ise böbrekte 1 $\alpha$  hidroksilasyona giderek aktif hormon 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>Dvit) şekline dönüşür. Bu hormonun gastrointestinal sistemde, böbreklerde ve kemik üzerinde etkileri vardır. Primer olarak ince barsaklardan kalsiyum emilimini sağlarlar, kemik iliğinden köken alan ana hücrelerden, osteoklast diferansiyasyonu sürecinde rol oynarlar.

Tek başına fosfat düşüklüğü osteomalazi ve riketse neden olabilir. Bu hastalarda genellikle sekonder hiperparatiroidizm yoktur. Hipofosfatemik ortamda böbrekte 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi artar, buna rağmen osteomalaziyi engellemek mümkün olmaz.

### **2.2.2. Osteomalazinin Klinik Özellikleri**

Klasik olarak en sık karşılaşılan bulgular iskelet ağrıları, deformiteler, anormal yapıdaki kemiklerde kırıklar, bunlara bağlı yürüme bozukluğudur. Eğer hipokalsemi varsa semptomatik olabilir. Tetani laringeal spazm görülebilir.<sup>[77]</sup>

Hasta en fazla ağrıdan ve kas zayıflığından yakınır. Ağrı çoğu kez kalçadadır, yürüme bozukluğu ile beraberdir. Bu durum sıklıkla pelvisteki yalancı kırıklardan kaynaklanır. Kas zayıflığı daha çok proksimal kaslardadır. Sıklıkla hipotoni, ördekvari

yürüyüşle beraberdir. Vertebral kırıklar sonucu hastaların boyu kısalabilir. Özellikle torakal kırıklarda kifoz, skolyoz gibi deformiteler tabloya eşlik eder.

Osteomalazide trabekülada kabalaşma, kenarların düzensizliği ile birlikte kemik dansitesinde hafif bir azalma vardır. Radyolojik değişiklikler başlangıçta osteoporozu taklit edebilir. Sekonder hiperparatiroidizm varsa falanks ve metakarpallarda subperiostal rezorbsiyon, klavikulanın distal uçlarında erozyon olabilir. Kemik kistleri gözlenebilir. Osteomalazinin radyolojik spesifik bulgusu "looser zone"lardır. Bunlara yalancı kırık yada Milkman'nın kırıkları da denir.<sup>[77]</sup> Femur boynunun iç kısmında, pelvisde, skapulanın dış kenarında, fibulanın üst kısmında metatarsallerde sık bulunurlar. Çoğu kez lokalizasyonları büyük damarların kemiği çapraz kestiği bölgelerdir. Arter pulsasyonunun yaptığı mekanik stresten kaynaklanırlar.

### 2. 2. 3. Rikets ve Osteomalazinin Nedenleri

Osteomalazi nedenleri mineralizasyon bozukluğuna neden olma mekanizmalarına göre, etiyolojik bir sınıflama gösterebilirler. Bunlar içinde iki ana grup önemlidir. Kalsiyum eksikliği ile gidenler yani kalsiyopenik osteomalazi, hipofosfateminin neden olduğu fosfopenik osteomalazidir. Diğer nedenlerle ortaya çıkan osteomalazi tabloları daha seyrek görülürler.

**Tablo 8. Osteomalazinin Nedenleri**

1. Vitamin D endokrin sistem bozuklukları ile ortaya çıkanlar (Defektif endojen yapım , Beslenme bozukluğu, Vitamin D metabolitlerinde kayıp, Gastrointestinal bozukluklar, Pankreatik yetmezlik, Hepatobiliyer hastalıklar, Vitamin D'nin metabolizmasındaki bozukluklar, Hedef organ cevapsızlığı vb.)
2. Fosfat dengesinde bozukluklar (Diyette eksik alım, Bozuk renal tübüler fosfat reabsorpsiyonu, Renal tübüler hastalıklar vb.)
3. Metabolik asidoz
4. Kalsiyum hemostaz bozuklukları
5. Anormal kemik matriks yapımı (Fibrogenesis İmperfekta, Aksiyal osteomalazi )
6. Primer mineralizasyon bozuklukları (Hereditör hipofosfatazya )
7. Mineralizasyon inhibitörleri (Etidronat, Fluorid, Alüminyum)

#### 2.2.4. Osteomalazide Biyokimyasal Bulgular

Laboratuar bulguları kalsiyopenik ve fosfopenik formlar için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Kalsiyopenik formda serum kalsiyum seviyeleri düşük veya normalin alt sınırındadır. Kalsiyum seviyelerinin düşmesi ile paratiroid hormon (PTH) uyarılacağından sekonder bir hiperparatiroidizm tabloya eklenir ve bunun sonucu ortaya çıkan fosfatüri ile serum fosfat seviyesi düşer. Vitamin D eksikliğinde 25OHDVit seviyeleri düşüktür. Buna karşılık hiperparatiroidizme sekonder olarak 1,25(OH)2Dvit seviyeleri azalmaz. Ancak 1- $\alpha$ -hidroksilasyonda bozukluk sonucu ortaya çıkan rikets ve osteomalazi tablolarında 25OHDVit seviyeleri normal hatta yüksekken 1,25(OH)2Dvit düzeyleri düşük bulunur. Serum alkalen fosfataz ve spesifik olarak kemik alkalen fosfataz seviyeleri her durumda yükselir.

Nefronda transepitelyal fosfat transportunda bir bozukluk renal fosfat kaybına dolayısıyla fosfopenik rikets veya osteomalaziye neden olur. Kural olarak bu hastalığı olan kişiler, normal serum kalsiyumu ve düşük fosfat seviyelerine sahiptirler. Serum PTH ve 25OHDVit düzeyleri normaldir. Hipofosfatemiyeye rağmen 1,25(OH)2Dvit seviyeleri de normal veya hafif azalmış kalır. Hiperkalsiüriye herediter hipofosfatemik rikets ve Fanconi sendromunda, yüksek 1,25(OH)2Dvit seviyeleri rapor edilmiştir. Bu hastalarda yüksek kalsitriol seviyesi, kalsiyumun gastrointestinal sistemden fazla emilimine ve daha sonra hiperkalsiüriye neden olur.

Hemen hemen tüm hastalarda kemik alkalen fosfataz aktivitesi yüksektir.

#### 2.2.5. Vitamin D Eksikliği

Güneş ışığından yeterince faydalanamama, uygunsuz beslenme, vitamin D eksikliğine neden olabilir. Bu özellikle kapalı giyinen toplumların ve beslenme bozukluğu olan geri kalmış ya da gelişmekte olan toplumların ciddi bir sorunu olarak devam etmektedir.<sup>[78-80]</sup>

Yaşlanma, artmış deri pigmentasyonu ve obesite D vitamini eksikliği ile ilişkilidir.<sup>[76,81]</sup> En uygun tedavi vitamin D ile birlikte yeterli kalsiyum ve fosforun

diyetle alınmasıdır. Günlük oral 2000 IU vitamin D'nin 3-4 haftalık kullanımı ile tablo düzelebilir. Nedenin ortadan kaldırılması önemlidir. Korunma amacıyla günde 400 IU vitamin D alınması önerilir. İlk düzelen biyokimyasal bulgu fosfatın yükselmesidir. Kalsiyum a olan kemikte birikeceğinden kalsiyum, PTH ve alkalen fosfataz seviyelerinde düzelmeler gecikebilir.

Vitamin D ile ilgili osteomalazinin bir diğr nedeni de gastrointestinal sistemin absorpsiyon bölgelerindeki bozukluktur. İnce barsak, karaciğr, biliyer sistem ve pankreas bozuklukları absorpsiyon bozukluğuna neden olabilirler.

Karaciğr hastalıklarında vitamin D hidrosilasyonu bozulduğundan osteomalazi ortaya çıkabilir. Bu tip hastalar için vitamin D yerine aktif metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>Dvit günlük oral 0.5–1.0 µg dozda verilmelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2004–2007 yıllarında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kemik dansitometresi istenilen 205 kişilik osteoporoz ve 145 kişilik kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. Hastalarda ve kontrol grubunda yaş aralığı olarak 18-75 olarak belirlendi. Çalışmada kemik dansitometre sonuçlarında ikinci lumbal vertebra (L2) T değeri dikkate alındı (DXA, Hologic QDR 4500 ELİTE). İkinci lumbal vertebra T değeri  $-2 \text{ gr/cm}^2$  ve altında olan toplam 205 hasta osteoporoz kabul edilerek çalışmaya kabul edildi. Kemik dansitometresinde ikinci lumbal vertebra T değeri  $-2 \text{ gr/cm}^2$ 'nin üzerinde bulunan toplam 145 kişi kontrol grubu olarak seçildiler. Lumbal ikinci vertebra T değeri  $-2 \text{ gr/cm}^2$  ve altında olan hastaların osteomalazi açısından araştırılması için 25 Hidroksi Vitamin D düzeyi radioimmünassay (Gamma Counter-Gamma C12) yöntemi ile çalışıldı. D vitamini değerleri  $20 \text{ ng/mL}$ 'den düşük olan hastalar osteomalazi olarak kabul edildiler.

	<b>Osteoporoz</b>	<b>kontrol</b>
<b>N</b>	205	145
<b>Erkek/kadın</b>	18/187	9/136
<b>Erkek (%)</b>	8.8	6.2
<b>Kadın (%)</b>	91.2	93.8
<b>Ortalama Yaş (yıl)</b>	59.89	53.81

Elde edilen verilerden istatistiksel analizler yapılırken SPSS paket programından (SPSS 100 corp. Inc) yararlanılmıştır. Kontrol ve osteoporoz grubunda dansite ve D vitamini ortalamalarının hesaplanması ve karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı. Kemik dansitometresinin derecesi, D vitamini seviyesi ve yaş arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman's rho non-parametrik korelasyon testi uygulandı. Yaş grupları üçe ayrılarak bu gruplar ile D vitamini arasında ilişki olup olmadığı one-way ANOVA testi ile araştırıldı (Tablo 10). Cinsiyet ile dansite ve vitamin D arasındaki ilişkiler Student t testi ile incelendi. Dansitometre değerleri korelasyonu belirlemek amaçlı altı ayrı gruba ayrılarak D vitamini ile ilişkisinin ortaya

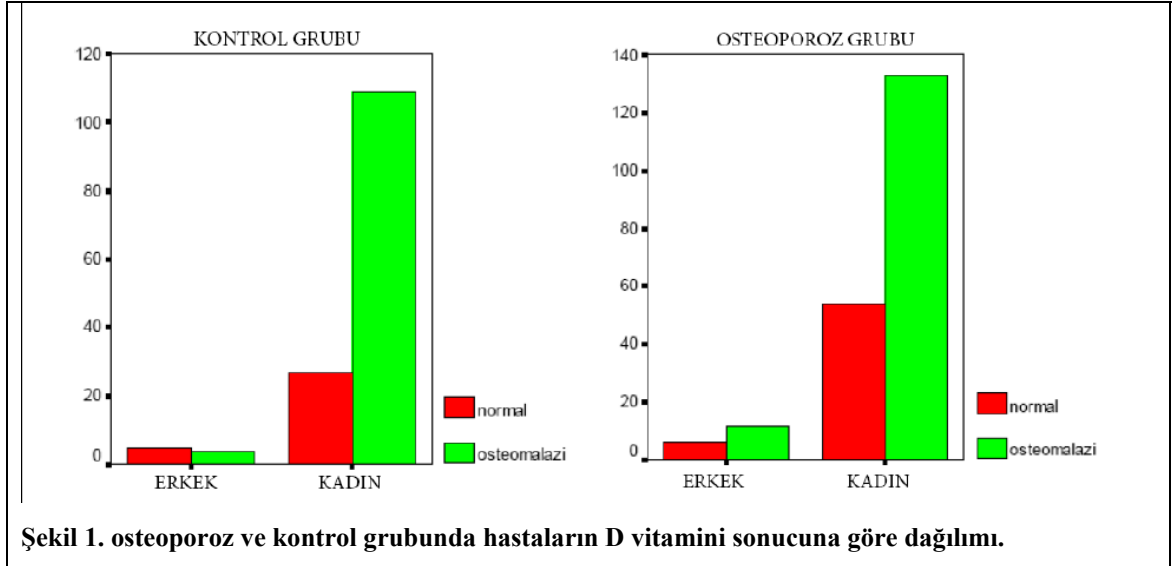
koyulması amacıyla one-way ANOVA testi ve Spearman's rho non-parametrik korelasyon testi uygulandı (Tablo 11).



#### 4. BULGULAR

Osteoporoz grubunda bulunan hastaların (n=205); 60 tanesinde 25 hidroksi D vitamini normal değerlerdeyken (% 29.3), diğer 145 kişide 25OHDVit seviyesi sınır olarak alınan 20 ng/mL değerinin altındaydı (% 70.7). Osteoporozlu hasta grubunda 25OHDVit normal olan kişilerin (n=60); 6 tanesi (% 10) erkek, 54 tanesi (% 90) ise kadındı. Osteoporozlu hasta grubunda 25OHDVit sonucuna göre osteomalazi kabul edilen kişilerin (n=145); 12 tanesi (% 8.3) erkek, 133 tanesi (% 91.7) ise kadındı.

Kontrol grubunda bulunan kişilerin (n=145) 32 tanesinde 25OHDVit normal değerlerdeyken (% 22.1), diğer 113 kişide 25OHDVit seviyesi sınır olarak alınan 20 ng/mL değerinin altındaydı (% 77.9). Kontrol grubunda 25OHDVit normal olan kişilerin (n=32); 5 tanesi (% 15.6) erkek, 27 tanesi (% 84.4) ise kadındı. Kontrol grubunda 25OHDVit sonucuna göre osteomalazi kabul edilen kişilerin (n=113); 4 tanesi (% 3.5) erkek, 109 tanesi (% 96.5) ise kadındı (Şekil 1).



Şekil 1. osteoporoz ve kontrol grubunda hastaların D vitamini sonucuna göre dağılımı.

Osteoporoz grubunda 25OHDVit ortalaması 17.0892 ng/mL iken, kontrol grubunda 15.3168 ng/mL olarak hesaplandı. 25OHDVit ortalamaları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.295).

Osteoporoz grubunda kemik dansitometresi ortalaması -3.0964 iken, kontrol grubunda -0.8264 olarak hesaplandı. Kemik dansitometresi ortalamalarında, bu iki grup arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.005$ ).

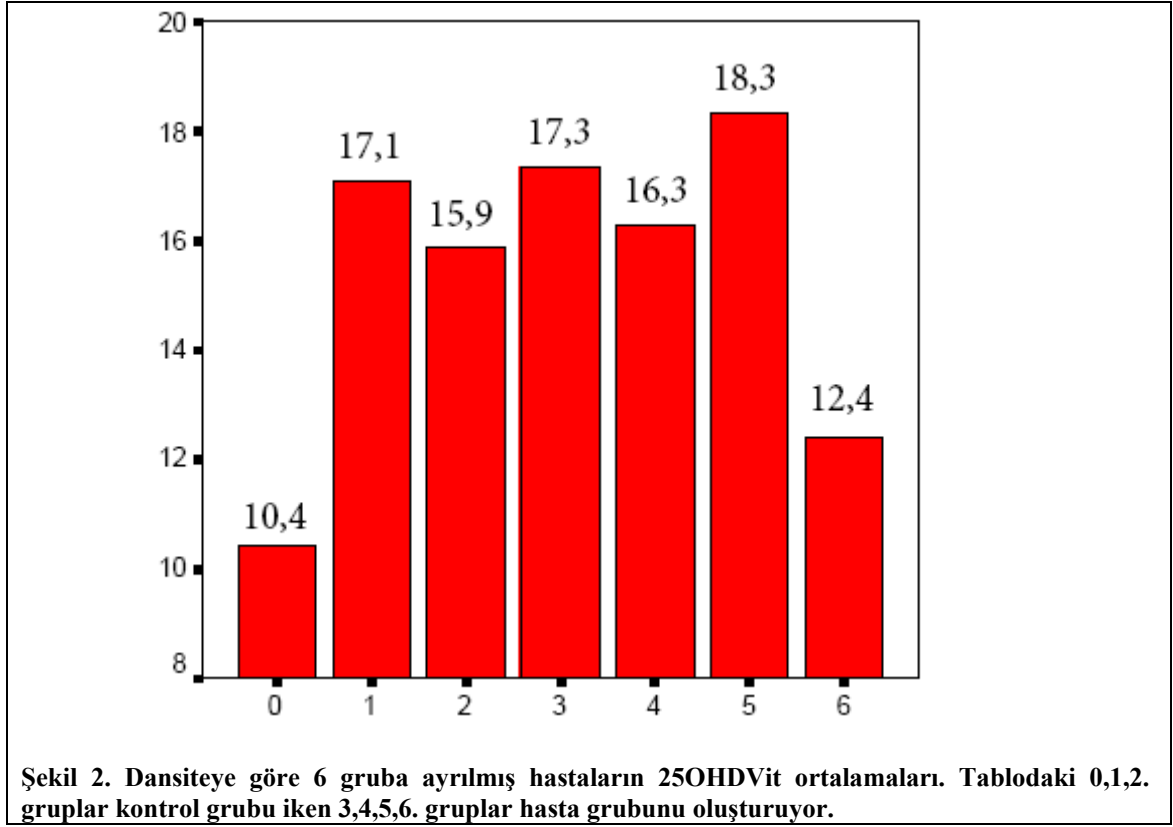
Kemik dansitesinden bağımsız olarak, kontrol ve hasta grubu yaşlarına göre (Tablo10) üçe ayrıldığında; birinci grubun 25OHDVit ortalaması 14.4835 ng/mL iken; ikinci grupta 16.3753 ve üçüncü grupta 16.7780 ng/mL olarak hesaplandı. Bu değerlendirmede toplam 350 kişilik hasta ve kontrol gruplarında 25OHDVit ve yaş grupları arasında korelasyon olmadığı gösterildi ( $p=0.744$ ).

Cinse göre dansite ve 25OHDVit değerleri incelendiğinde; erkeklerde dansite ortalaması  $-2.6104 \text{ gr/cm}^2$  iken, kadınlarda  $-2.1180 \text{ gr/cm}^2$  ( $p=0.079$ ); erkeklerde 25OHDVit ortalaması 28.5952 ng/mL ve kadınlarda 15.3317 ng/mL olarak tespit edildi. Kadın ve erkek cinsleri arasında 25OHDVit ortalaması açısından anlamlı fark vardı ( $p=0.013$ ).

Hasta grubunun yaş ortalaması 59.89 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 53.81 olarak bulundu.

Hastaların kemik dansite değerleri 6 ayrı gruba ayrıldığında (Tablo 11); 25OHDVit ortalamaları sırası ile; 10.4200, 17.0808, 15.9093, 17.3449, 16.3106, 18.3408, 12.4167 olarak hesaplandı (Şekil 2.). Gruplar arasında 25OHDVit ortalaması açısından anlamlı fark yoktu ( $p= 0.568$ ).

Kemik dansite değerlerine göre ayrılmış altı grup ve 25OHDVit değerlerine Spearman's rho non-parametrik korelasyon testi uygulandığında, aralarında korelasyon bulundu ( $r= 0.135$  ve  $p= 0.011$ ).



Tablo 10. Yaşa göre kişilerin ayrıldığı gruplar			
Yaş (y)	$Y \leq 40$	$41 < y \leq 60$	$60 < y$
Gruplar	1	2	3

Tablo 11. Dansite derecesine göre kişilerin ayrıldığı gruplar							
Dansite (d) (gr/cm <sup>2</sup> )	$d > 0$	$0 \leq d < -1$	$-1 \leq d < -2$	$-2 \leq d < -3$	$-3 \leq d < -4$	$-4 \leq d < -5$	$-5 < d$
Gruplar	0	1	2	3	4	5	6
	Kontrol grubu			Hasta grubu			

## 5. TARTIŞMA

Günümüz dünyasında vitamin D yetersizliği önemli bir halk sağlığı problemidir. Halen, vitamin D eksikliği; büyüme gelişme geriliği, iskelet deformiteleri, osteopeni, osteoporoz, osteomalazi ve kemik kırıkları ile yakın ilişkili olması nedeni ile önemini korumaktadır.<sup>[56]</sup>

Yaklaşık olarak, 60-70 yaş grubundaki kadınların % 33'ü ve 80 yaşından daha yaşlı kadınların % 66'ı osteoporotiktir.<sup>[82,83]</sup> Araştırmalar 50 yaşını geçkin kadınların % 47'si ve erkeklerin % 22'si hayatlarının geri kalan kısmında osteoporotik kırıklara maruz kalacaklarını ortaya koymaktadır.<sup>[56]</sup>

Biz çalışmada, hastanemizde takip edilen osteoporozlu hastaların; eşlik eden osteomalazi açısından araştırılmasını amaçladık. Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile değerlendirilen hastaların lumbal 2. vertebralarının T değerlerini dikkate alarak  $-2 \text{ gr/cm}^2$ 'den düşük değerler osteoporoz olarak kabul ettik. 25OHDVit seviyesi 20 ng/mL'den düşük değerler osteomalazi olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan hasta grubunun % 70.7'sinde 25OHDVit seviyesi eşik değerin (20 ng/mL) altında iken, kontrol grubunda bu değer % 77.9 olarak tespit edildi.

Riggs ve Melton<sup>[84,85]</sup> osteoporozu Tip I ve Tip II olarak tanımlamışlardır. Kemik kaybının major sebebinin östrojen eksikliği olduğu, Tip I osteoporozun aksine, Tip II osteoporozda hem erkek hemde kadında kırılabilirliği artıran major belirleyicinin sekonder hiperparatroidizm olduğunu belirtmişlerdir. Sekonder hiperparatroidizm osteoklastik aktiviteyi artırarak kemiğin hem trabekular hem de kortikal kısmını zayıflatmaktadır. Son 15 yılda bir çok çalışma bu hipotezin geçerliliğini ortaya koyarak D vitamini eksikliği ve düşük kalsiyum alımı ile ilişkilendirmiştir.<sup>[86-88]</sup>

Her ne kadar 25OHDVit'in optimal seviyesi için bir konsensus oluşturulamamış olsa da uzmanların çoğunca 25OHDVit eksikliği için eşik değer olarak 20 ng/mL (50nmol/L) olarak belirtilmektedir.<sup>[57,89,90]</sup>

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda vitamin D eksikliği yada yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[57,89-93]</sup>

Bir çok çalışmaya göre Birleşik Devletler ve Avrupa'da Helen yaşayan toplumun % 40-100'ünde vitamin D yetersizliği mevcuttur.<sup>[78,54,56,57,82,83,89-97]</sup>

Güneşli ancak, geleneksel giyim tarzı nedeni ile cildin güneşten korunduğu Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Avustralya, Türkiye, Hindistan ve Lübnan gibi bölgelerde yapılan çalışmalarda yetişkin ve çocukların % 30 ile 50'sinde 25OHDVit seviyesi 20 ng/mL'nin altında bulunmuştur.<sup>[56,98-101]</sup>

Lips ve arkadaşları<sup>[80]</sup> 7.564 postmenopozal, osteoporotik kadında, 5 kıta ve 25 ülkede, derlediği verilerde; hastaların ortalama 25OHDVit seviyesi 70.86 nmol/L (28.365 ng/mL) olarak bulunmuşken hastaların sadece % 28.4'ünde serum 25OHDVit değerini 50 nmol/L (20 ng/mL)'den düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada KMD femur boynundan veya lomber vertabralardan ölçülmüş ya da 2 lomber osteoporotik kırık çalışmaya alınmak için gerekçe gösterilmiştir. Çalışmaya alınma kriterlerinin bizim çalışmamızla kıyaslandığında daha ağır olmasına rağmen (çalışmamızda lomber 2. vertebra t değeri  $-2 \text{ gr/cm}^2$ 'den küçük olan hastalar osteoporoz olarak kabul edildiler.) ortalama 25OHDVit seviyesinin bizim hasta grubundakinden yüksek olması, bölgemizde D vitamini eksikliğinin yaygın bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermesi açısından anlamlıdır.

Lucas ve arkadaşları<sup>[102]</sup> 1.606 postmenopozal sağlıklı kadında, güney yarım kürede sonuçlandırdıkları bir çalışmada, bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi kemik dansitesi ve 25OHDVit arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememişken, iklimsel değişikliklerde anlamlı varyasyonlar tespit etmişlerdir. Bu çalışmada hastaların kan değerleri farklı dönemlerde alınmış ve yaz dönemi boyunca hastalarda, 25OHDVit değerleri, % 28–58 oranında ve kış süresince % 56–74 oranında eşik değer olarak alınan 50 nmol/L (20 ng/mL)'nin altında tespit edilmiştir. Bu değer bizim sağlıklı kontrol grubunda tespit ettiğimiz, % 77.9 değerinin altındadır. Ancak kış mevsiminde

çalışılmış olan değerler, bizim osteoporotik hasta grubunda tespit ettiğimiz değer olan % 70.7 değerine yakındır.

60-80 yaşlarında İtalyan bayan popülasyonunda, İsaia ve arkadaşları tarafından [103] 700 kişinin verileri derlenmiş, ortalama yaş 67.8 olarak, ortalama 25OHDVit 10.9 ng/mL olarak bulunmuştur. Hastalar ortalama olarak 19 yıldır menopoza girmiş olarak tespit edilmiştir. Hastaların % 76'sının 25OHDVit 12 ng/mL değerinin altında D vitamini seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Çalışmaya bizim çalışmamızdan daha yaşlı bir popülasyonun alınması, popülasyonun ortalama 19 yıldır menopoza girmiş olması, ulaşılan % 76 değerinin bizim ulaştığımız değerden daha büyük olmasının açıklamaktadır. Ancak bu çalışmada 25OHDVit için alınan eşik değerinin bizim çalışmamızdakinden daha düşüktür. Bu eşik değeri farkına rağmen bulunan yüzdeler arasındaki farkın az olması, hasta sayılarının farklı ve bizim çalışmamıza katılan popülasyonun, tedavi alıp almamasına göre dışlanmamasına bağlanmıştır.

Aguado ve arkadaşlarının [104] 171 postmenopozal osteoporozlu (n= 96) ve osteoporozsuz (n= 75) hastada yaptıkları çalışmada; çalışmaya alınan şahıslarda ortalama yaş 56, ortalama 25OHDVit seviyesi 33.5 nmol/L (13.42 ng/mL) olarak bulunmuşken bu değerler osteoporotik olan grupta sırası ile 59.3 yıl, 33.5 nmol/L (13.42 ng/mL) ve osteoporotik olmayan grupta 56.2 yıl, 33.5 nmol/L (13.42 ng/mL) olarak bulunmuştur. 25OHDVit için eşik değer olarak 50 nmol/L (20 ng/mL) alındığında çalışmaya alınan postmenopozal şahısların % 84'ü daha düşük 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmadaki osteoporozlu hasta grubuna KMD'nin  $-2.5 \text{ gr/cm}^2$ 'den daha düşük olan şahısların alınması, ortalama yaş daha düşükken, bizim çalışmamıza göre ortalama 25OHDVit değerinin daha düşük ve D vitamini eksikliği bulunan popülasyonun daha büyük olmasını açıklayabilir.

Bettica ve arkadaşları [105] 570 postmenopozal kadında ortalama 25OHDVit seviyesini 18.3 ng/mL olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada şahısların KMD'ne bakmaksızın 25OHDVit seviyeleri çalışılmış ve % 28 değerinde Vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Bulunan bu oranın bizim çalışmamızla kıyaslandığında düşük olması

çalışmaya dahil edilen grubun hepsinin osteoporotik olmaması ve eşik değerlerinin 12 ng/mL olarak alınması ile açıklanabilir.

Carnevale ve arkadaşlarının<sup>[106]</sup> 62 primer hiperparatiroidizmlili hasta üstünde yaptıkları çalışmada; ortalama yaş 59.2, ortalama 25OHDVit 47.3 nmol/ L (18.95 ng/mL) olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada da hastalar KMD'ne göre sınıflandırılmamış, çalışmanın amacı D vitamini, hiperparatiroidizm ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak olarak özetlenmiştir. Bu çalışmada hasta grubunun hepsinin osteoporotik olmamasına ve hasta grubu yaşının bizim çalışmamıza katılan osteoporozlu grubun yaş ortalamasına yakın olmasına karşın, hasta grubunun hiperparatiroidizmlili şahıslar arasında seçilmiş olması, bulunan D vitamini seviyelerinin birbirine yakın olmasını açıklamaktadır.

Sohata ve arkadaşlarının<sup>[107]</sup> vertebral osteoporozlu 119 hastada yaptıkları çalışmada hastaların % 26.9'unun 25OHDVit seviyesini eşik değer olarak alınan 12 ng/mL'nin altında ve ortalama hasta yaşı 71.4 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması bizim çalışmamıza alınan hasta grubundan büyüktür. Ancak alınan eşik değerinin bizim çalışmamıza göre küçük olması çalışmada bulunan yüzdenin düşük olmasını açıklamaktadır.

Le Boff ve arkadaşlarının<sup>[108]</sup> yaptıkları çalışmada, çalışmaya 30 kalça kırıklı hasta almış; bu hasta grubunda ortalama yaş 77.93 ve ortalama 25OHDVit seviyesi 12.76 ng/mL olarak rapor edilmiştir. Hastaların % 50'si eşik değer olarak kabul edilen 12 ng/mL den daha düşük serum 25OHDVit seviyesine sahip bulunmuştur. Bu çalışmaya yerleşmiş osteoporozu bulunan ve yaş ortalaması bizim çalışmamızdakine göre daha büyük olan bir hasta grubu alınmıştır. Dolayısıyla hasta grubunda daha büyük bir D vitamini eksikliği oranı beklenebilir. Ancak hasta sayısının düşük olması ve 25OHDVit eşik değerinin daha düşük alınması, bulunan değerlerin düşük olmasına açıklık getirebilir.

Harwood ve arkadaşlarının<sup>[109]</sup> kalça kırıklı 150 osteoporotik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; ortalama yaş 81.2, ortalama serum 25OHDVit seviyesi 11.42

ng/mL ve hastaların % 70'i 12 ng/mL olarak tespit edilen eşik değerin altında 25OHDVit sahip olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmaya alınan hasta grubunun kalça kırıklı, yerleşmiş osteoporotik olarak seçilmiş olması ve hasta yaş grubunun bizim çalışmamızdaki gruba göre daha ileri yaş ortalamasına sahip olması, 25OHDVit için alınan eşik değerin daha düşük olmasına rağmen; bulunan D vitamini eksikliği yüzdesinin yüksek olması sonucunu doğurmuştur.

Glowacki ve arkadaşlarının<sup>[110]</sup> 68 osteoartritli hasta ile yaptıkları çalışmada hastaları osteoporotik (n=17) ve osteoporotik olmayan (n=51) olarak iki gruba ayırmış, osteoporozlu hastalarda ortalama yaş 65.74, ortalama serum 25OHDVit seviyesi 22 ng/mL ve hastaların % 11.7'si 15 ng/mL olarak tespit edilen eşik değerin altında 25OHDVit sahip olarak, osteoporozlu olmayan hastalarda ortalama yaş 59.70, ortalama serum 25OHDVit seviyesi 19.99 ng/mL ve hastaların % 25'i 15 ng/mL olarak tespit edilen eşik değerin altında 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Katılımcıların tümünün % 22'si eşik değerin altında 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmaya alınan hasta grubunun, eve bağımlılığı artırarak güneş ışığına maruziyeti azaltacak, osteoartritli popülasyondan seçilmiş olması, hasta grubunun bizim çalışmamızdakine göre daha ileri yaş ortalamasına sahip olması, D vitamini eksikliği oranının daha büyük olması gerektiği beklentisini doğurmaktadır. Ancak popülasyonun küçük ve alınan eşik değerinin düşük olması, bulunan yüzdenin düşük olmasını açıklayabilir.

Mezquita-Raya ve arkadaşları<sup>[111]</sup> yaptıkları çalışmada (n=161); katılımcıların ortalama yaşı 61, ortalama serum 25OHDVit seviyesi 18.8 ng/mL ve hastaların % 39.1'i 15 ng/mL olarak tespit edilen eşik değerin altında 25OHDVit'ne sahip olarak rapor edilmiştir. Hastalar osteoporotik (n=78) ve osteoporotik olmayan (n=83) olarak iki gruba ayırmış, osteoporozlu hastalarda ortalama yaş 63, ortalama serum 25OHDVit seviyesi 15.7 ng/mL, osteoporozlu olmayan hastalarda ortalama yaş 60, ortalama serum 25OHDVit seviyesi 21.8 ng/mL olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada osteoporotik hasta grubunun D vitamini eksikliği yüzdesi tek başına belirtilmemiş, osteoporozlu grubun % 48 oranında bulunduğu popülasyonun, D vitamini eksikliği % 39.1 olarak belirtilmiştir. Hasta grubunun hepsinin osteoporozlu olmayışı ve eşik değerinin 15



ng/mL olarak alınması değerin bizim çalışmamızla kıyaslandığında düşük olmasına açıklık getirebilir.

Jesudason ve arkadaşları<sup>[112]</sup> yaptığı, 486 katılımcının incelendiği çalışmada, ortalama yaşı 63, ortalama serum 25OHDVit seviyesi 24.72 ng/mL ve hastaların % 20'si 16 ng/mL olarak tespit edilen eşik değerin altında 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Yapılan bu çalışmada hastalar osteoporotik olup olmasına bakılmaksızın seçilmiş, çalışmanın amacı D vitamini ve kemik rezorpsiyon markırları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak olarak özetlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların hepsinin osteoporotik olmayışı, alınan D vitamini eşik değerinin düşük oluşu, yüzdenin düşük olmasını açıklayabilir.

Soontrapa ve arkadaşları<sup>[113]</sup> yaptıkları çalışmaya 106 katılımcı dahil edilmiş, ortalama yaş 69.42, ortalama serum 25OHDVit seviyesi 33.32 ng/mL ve hastaların % 11'i eşik değer olarak kabul edilen 25 ng/mL'nin altında 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmaya alınan hasta grubunun hepsinin osteoporozlu olmayışı, çalışmanın bölgemize göre güneş alma oranı yüksek güneydoğu Asya ülkesinde yapılmış olması, hasta grubunun yaşının yüksek olmasına rağmen D vitamini eksikliği yüzdesinin düşük olmasını açıklayabilir.

Neuprez ve arkadaşları<sup>[114]</sup> yaptıkları 1195 Belçika'lı post menopozal osteoporozlu kadının dahil edildiği çalışmada; ortalama yaş 76.9, ortalama 25OHDVit 21.03 ng/mL bulunmuş ve eşik değer olarak 25 ng/mL alındığında hastaların % 43.1'i düşük 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmaya alınan hasta grubunda, yaş ortalamasının bizim osteoporotik hasta grubuna göre daha fazla olması ve hastaların yerleşik osteoporozlu hastalardan seçilmiş olması D vitamini eksikliği yüzdesinin, bizim çalışmamıza göre, daha yüksek olması gerektiği beklentisini doğrulamaktadır. Ancak çalışmaya, osteoporotik kırık nedeni ile D vitamini ve kalsiyum desteği sağlanmış hastaların dahil edilmesi, bulunan sonucun düşük olmasını açıklayabilir.

Sakuma ve arkadaşları<sup>[115]</sup> 50 osteoporotik kalça kırıklı hasta ve 53 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hasta grubunun yaş ortalaması 82.6, kontrol grubunun yaş ortalaması 77.2, hasta grubunun ortalama 25OHDVit seviyesi 17.8 ng/mL, kontrol grubunun ortalama 25OHDVit seviyesi 25.8 ng/mL olarak belirtilmiş, hastaların % 62'si eşik değer olarak kabul edilen 20 ng/mL'nin altında 25OHDVit ve kontrol grubunun % 18.9'u eşik değer olarak kabul edilen 20 ng/mL'nin altında 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen osteoporotik hasta grubunun yaş ortalaması, bizim çalışmamıza alınan osteoporozlu hasta grubunun yaş ortalamasına göre yüksektir. Hasta grubu yerleşik osteoporozlu ve 25OHDVit için alınan eşik değer 20 ng/mL'dir. Bu nedenle beklenen D vitamini eksikliği yüzdesi bizim bulduğumuz değere göre yüksektir. Ancak bulunan değer beklenen değerden düşük olması hasta grubunun sayısının az ve çalışmanın yapıldığı Japonya'nın Sado Adası'ndaki güneş ışığı alma oranlarının yüksek olması ile açıklanabilir.

Moniz ve arkadaşları<sup>[116]</sup> yaptıkları çalışmada, 103 kalça kırıklı osteoporotik hasta çalışmaya dahil edilmiş, hasta grubunun yaş ortalaması 73.4, ortalama 25OHDVit 12.9 ng/mL olarak belirtilmiş, hastaların % 99'u eşik değer olarak kabul edilen 32 ng/mL'nin altında 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması ve 25OHDVit için alınan eşik değer yüksektir. Hastalar ayrıca yerleşik osteoporozludur. Bu nedenle bulunan D vitamini eksikliği yüzdesinin bizim osteoporozlu hasta grubunda bulduğumuz değere göre yüksek olması beklenen bir durumdur.

Sohata ve arkadaşları<sup>[117]</sup> tanı almış vertebral osteoporozlu 421 hastada yaptıkları çalışmada; ortalama yaşı 71.2, hastaların % 39'u eşik değer olarak kabul edilen 12 ng/mL'nin altında 25OHDVit seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalamasının yüksek olmasına rağmen bu çalışmada alınan eşik değer düşük olması, D vitamini eksikliği yüzdesinin bizim osteoporozlu hasta grubunda bulduğumuz değere göre düşük olmasını açıklayacak bir durumdur.

Von muhlen ve arkadaşları<sup>[118]</sup> yaptıkları çalışmada 615 postmenoposal kadın incelenmiş, yaş ortalaması 74.6, ortalama 25OHDV<sub>it</sub> seviyesi 40.86 ng/mL olarak belirtilmiş, hastaların % 2'si eşik değer olarak kabul edilen 25 ng/mL'nin altında 25OHDV<sub>it</sub> seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Bu hasta grubunun hepsinin osteoporotik olmayışı ve hasta grubunda önemli bir kesimin antiosteoporotik tedavi alıyor olması bulunan D vitamini eksikliği yüzdesinin küçük olmasını açıklayabilir.

<b>Tablo 12.Osteoporozlu hastalarda D vitamini ile yapılmış bazı çalışmaların özeti.</b>						
Çalışma	Katılımcı sayısı n	Ortalama yaş (Yıl)	Ortalama 25OH DV <sub>it</sub> (ng/mL)	D vitamini için eşik değer (ng/mL)	Dvitamini ekiskliği (%)	Osteoporoz (%)
Lips ve ark.	7564	66.5	28.365	20	28.4	100
Isaia ve ark.	700	67.8	10.9	12	76	(En az ) 17.7
Aguado ve ark.	171	56	13.42	20	84	56.1
Sohato ve ark.	119	71.4	Veri yok	12	26.9	100
Le Boff ve ark.	30	77.93	12.76	12	50	100
Harwood ve ark.	150	81.2	11.42	12	70	100
Glowacki ve ark.	17	65.74	22	15	11.7	100
Mezquita-Raya ve ark.	161	61	18.8	15	39.1	48.44
Neuprez ve ark.	1195	76.9	21.03	25	43.1	100
Sakuma ve ark.	50	82.6	17.8	20	62	100
Moniz ve ark.	103	73.4	12.9	32	99	100
Sohata ve ark.	421	71.2	Veri yok.	12	39	100
Çalışmamız	205	59.89	17.0892	20	70.7	100

Çalışmamızda, osteoporoz grubunda bulunan hastaların (n=205) 60 tanesinde 25OHDV<sub>it</sub> eşik değeri olarak kabul edilen 20 ng/mL seviyesinin üzerindeyken (% 29.3), diğer 145 kişide ki bu sayı grubun % 70.7'sini oluşturuyodu, 25OHDV<sub>it</sub> seviyesi 20 ng/mL'nin altında bulundu. Osteoporozlu hasta grubunda 25OHDV<sub>it</sub> sonucuna göre osteomalazi kabul edilen kişilerin % 8.3 erkek, % 91.7 ise kadındı. Osteoporozlu hasta grubunda 25OHDV<sub>it</sub> normal olan kişilerin (n=60); % 10'u erkek, % 90'ı ise kadındı. Ancak kontrol grubunda ise 25OHDV<sub>it</sub> seviyesi eşik değer kabul edilen 20 ng/mL'nin altında olan kişilerin oranı ise % 77.9 olarak bulundu. Osteoporozlu hasta grubundan % 7.2 daha yüksek bulundu. Bu değer, D vitamini eksikliğinin toplumumuzda yaygınlığını göstermesi nedeni ile önemlidir.

Çalışmamıza başlarken; bölgemizin iklim şartları, çetin ve uzun kış dönemi, insanlarımızın sosyo-kültürel nedenlerle eve bağımlılığı ve yine aynı nedenlerle güneş almayacak şekilde giyinmesi gibi birçok faktör dolayısıyla, tespit edeceğimiz 25OHDVit seviyelerinin daha önce, bölgemiz dışında yapılan çalışmalara göre daha düşük olacağını düşünmekteydik.

Çalışmamızda, Tablo 12' de gösterilen çalışmalardaki gibi, osteoporozlu hastalarda D vitamini yetersizliği yüksek oranda tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 59.89 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 53.81 olarak bulunmuş, yukarda özetlenen çalışmalardaki hasta gruplarına göre daha genç bir popülasyondan oluşmuştur. Bu çalışmalarda alınan 25OHDVit eşik değerlerinin aynı olamaması, hasta yaş gruplarının farklı olması ve özellikle çoğu çalışmada seçilen hasta grubunun kırık nedeni ile bu merkezlere başvuracak derecede ağır osteoporozla sahip olması çalışmaların kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır. Bizim hasta grubumuzda Lumbal 2. vertebra T deri -2 gr/cm<sup>2</sup>'den düşük olan polikliniğimize başvurmuş komplikasyonsuz osteoporoz hastaları oluşturuyordu.

Her ne kadar Tablo.12'de özetlenen çalışmalarda belirlenen eşik değerinin düşük olması D vitamini eksikliği olabilecek hasta grubunun küçülmesine neden olsa da, hasta gruplarının daha yaşlı, yerleşmiş osteoporotik olması dengeleyici faktörler olarak görülmelidir.

## 6. SONUÇ

Yapılan çalışmada, osteoporoz grubunda bulunan hastaların % 70.7'sinde, kontrol grubunda bulunan kişilerin % 77.9'unda D vitamini seviyesi tespit edilen eşik değerinin altındaydı.

Osteoporoz grubunda 25OHDVit ortalaması 17.0892 ng/mL iken, kontrol grubunda 15.3168 ng/mL olarak hesaplandı.

25OHDVit ortalamaları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.295$ ).

Toplam 350 kişilik hasta ve kontrol gruplarında 25OHDVit ve yaş grupları arasında korelasyon olmadığı gösterildi ( $p=0.744$ ).

Kadın ve erkek cinsleri arasında 25OHDVit ortalaması açısından anlamlı fark vardı ( $p=0.013$ ).

Hastaların kemik dansite değerleri 6 ayrı gruba ayrıldığında (Tablo 11); 25OHDVit ortalamaları sırası ile; 10.4200, 17.0808, 15.9093, 17.3449, 16.3106, 18.3408, 12.4167 olarak hesaplandı. Gruplar arasında 25OHDVit ortalaması açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.568$ ).

Bu verilerin ışığında D vitamini eksikliğinin bölgemizde, yaş ve osteoporoz gibi eşlik eden bir hastalığın olup olmaması istatistiksel olarak fark oluşturmaksızın, yaygın bir patoloji olduğu sonucuna varılabilir.

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda vitamin D eksikliği yada yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[57,89-93]</sup> Bölgemizin iklim şartları, giyim tarzı ve sosyo-kültürel yapısı nedeni ile vitamin D eksikliği ve komplikasyonları daha fazla dikkat edilmesi gereken bir husustur.

Osteoporoz açısından değerlendirilen hastalarda, birlikte bulunması yüksek ihtimalle beklenen, D vitamini eksikliği ve komplikasyonlarının, göz ardı edilmemesi, sağlık merkezlerinde, tedavi kadar korunma açısından da ciddi politikalar yürütülmesinin önemli olduğu sonucuna varıldı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Raisz LG. Osteoporosis. In Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M. (eds) The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. New Jersey: Merck and Co. Inc., 2006:305-8.
2. Johnson LE. Vitamin Deficiency, Dependency, and Toxicity. In Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M. (eds). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. New Jersey: Merck and Co. Inc., 2006: 26-47.
3. Bayraktar M. Osteoporoz. İçinde, İliçin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. (Yazarlar). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2485–96.
4. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002 ;359 : 1761-67.
5. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet 2006;367:2010-8.
6. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991, 90: 107-10.
7. Saridoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. İçinde Kutsal YG (yazarlar), Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 1-4.
8. WHO Study Group. WHO Technical Report Series 921: Prevention and Management of Osteoporosis. World Health Organization, Geneva, 2003: 1-192.
9. Saridoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. İçinde Kutsal YG (yazarlar), Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 5-36.
10. Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology Study. BMJ 1994; 309: 691-5.
11. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).
12. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HE, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. Bone 2001; 29: 517-22.

13. Department of health and human services. Bone health and Osteoporosis: a report of surgeon-General. Rockville: US Department of health and human services, Office of the surgen general, 2004.
14. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. Worldwide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int* 1997, 7:407–13.
15. Johnell O. The sosyoeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med* 1997; 103: 20-6.
16. Oden A et al. Lifetime risk of hip fracture is underestimated. *Osteoporos Int* 1998, 8: 599–603.
17. Ismail AA, Pye SW, Cockerill WC et al. Incidence of limb fracture across Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) *Osteoporos Int* 13 (7): 565-71.
18. Ellfors I, Allander E, Kanis JA et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe; The MEDOS Study. *Osteoporos Int* 1994;4: 253-63.
19. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 349-67.
20. Finkelstein JS, Osteoporosis. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Textbook of Medicine international edition*, Pennsylvania: Saunders, 2004: 1547–55.
21. Naganathan V, MacGregor A, Snieder H, Nguyen T, Spectar T, Sambrook PN. Gender differences in the genetic factors responsible for variation in bone density and ultrasound. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 725-33.
22. Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 358:1208-12.
23. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale: *J Clin Invest* 2006;116 (5):1186-94.
24. Kimble RB, Bain S, Pacifici R. The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (6): 935-41.
25. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-51.



26. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- $\alpha$ . *J Clin Invest* 2000; 106: 1229-37.
27. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23: 90-119.
28. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929–36.
29. Tofteng CL, Jensen JE, Abrahamsen B, Odum L, Brot C. Two polymorphisms in the Vitamin D receptor gene-association with bone mass and 5-year change in bone mass with or without hormone replacement therapy in postmenopausal women: the Danish Osteoporosis prevention Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1535-44.
30. Koh JM, Kim DJ, Hong JS. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms influence association between leptin receptor gene polymorphism and bone mineral density. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 777-83.
31. Lau HH, Ho AY, Luk KD, Kung AW. Estrogen receptor beta gene polymorphisms are associated with higher bone mineral density in premenopausal, but not postmenopausal southern Chinese women. *Bone* 2002; 31: 276-81.
32. Mezquita RP, Munoz TM, de Dios LJ, Lopez RF, Quesada JM, Luque RF et al. Performance of COLIA1 polymorphism and bone turnover markers to identify postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2002; 13: 506-12.
33. McGuigan FEA, Murray L, Gallagher A, Davey SG, Neville CE, Van't Hof R et al. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1273-9.
34. Finkelstein JS, Lee MI, Sowers M, Ettinger B, Neer RM, Kelsey JL. Ethnic variation in bone density in premenopausal and early postmenopausal women: effects of antropometric and lifestyle factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3057-67.
35. Ferrari S, Rizzoli R, Bonjour JP. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11 (4): 294-300.

36. Frystyk J, Grobaek H, Skjaerbaek C, Flyvbjerg A. Effect of hyperthyroidism on circulating level of free and total IGF-1 and IGFBP's in rats. *Am J Physiol* 1995; 26: 840-5.
37. Ingle BM, Thomas WE, Eastell R. Differential effects of primary hyperparathyroidism on ultrasound properties of bone. *Osteoporos Int* 2002; 13: 572-8.
38. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4177-85.
39. Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez Acotto C, Vega E, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal women? *Calcif Tissue Int* 2002;17:141-4.
40. Lill Ca, Fluegel AK, Schneider E. Effect of ovariectomy, malnutrition and glucocorticoid application on bone properties in sheep: a pilot study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 480-6.
41. Tsugeno H, Fujita T, Goto B, Sugishita T, Hosaki Y, Ashida K. Vertebral fracture and cortical bone changes in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 650-6.
42. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-82.
43. Melton LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10: 214-21.
44. Heaney RP. Remodeling and skeletal fragility. *Osteoporos Int* 2003; 14 (suppl 5): S12-15.
45. Currey ID. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporosis Int* 2003; 14 (suppl 5): S29-36.
46. Heaney RP. Is the paradigm shifting? *Bone* 2003; 33: 457-65.
47. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrar B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526-36.

48. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures; a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 76–82.
49. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23: 97-104.
50. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M for the Alendronate Phase III Osteoporosis Research Group. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999; 10:183–192.
51. Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, et al. Effect of raloxifene on bonemineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2003; 14: 793–800.
52. Bjarnason NH, Sarker S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C . Six and 12 month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 922–30.
53. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051–56.
54. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
55. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463-70.
56. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
57. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
58. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.

59. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D<sub>3</sub> and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or Vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
60. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72
61. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-9.
62. Rossouw LE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288: 321-30.
63. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
64. Salpeter SR, Walsh TM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
65. Johnell O, Scheele W, Lu Y, Reginster j, Need A, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 985-92.
66. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVIST A Comparison Trial) International. *J Intern Med* 2004; 255: 503- 11.
67. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-47.
68. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-78.

69. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al., for the Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
70. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
71. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
72. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-49.
73. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.
74. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26: 688-703.
75. Bayraktar M. Metabolik Kemik Hastalıkları. İçinde İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. (Yazarlar). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:2478-84.
76. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135 (11) :2739S-48S.
77. Drezner MK, Osteomalacia and Rickets. In Goldman L, Ausiello D. (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. Pennsylvania: Saunders, 2004: 1555-62.
78. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247: 260-8.
79. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad HG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274: 1683-6.
80. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. 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; 86: 1212–21.
81. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
  82. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 257-70.
  83. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370-8.
  84. Meunier P. J. Calcium and Vitamin D are Effective in Preventing Fractures in Elderly People by Reversing Senile Secondary Hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 1998; Suppl. 8: S1–S2
  85. Riggs BL, Melton IJ III. Evidence of two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983; 75: 899–901.
  86. Chapuy MC, Chapuy P, Meunier PJ. Effect of calcium and vitamin D supplements on calcium metabolism in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 324–8.
  87. Freaney R, McBrinn Y, McKenna M. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 1993;58:187–8.
  88. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Van der Vijch WJF, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052–8.
  89. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
  90. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
  91. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.

92. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
93. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
94. 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.
95. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int* 2006; 17: 441-6.
96. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
97. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-54.
98. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984; 28: 181-5.
99. Marwaha RK, Tandon N, Reddy D, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 477-82.
100. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107: E53.
101. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust* 2001; 174:150-1.
102. Lucas JA, Bolland MJ, Grey AB, et al. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate *Osteoporos Int* 2005; 16: 1641–8.
103. 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; 14:577–82.

104. Aguado P, del Campo MT, Garces MV, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000; 11:739–44.
105. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999; 9:226–9.
106. Carnevale V, Manfredi G, Romagnoli E, et al. Vitamin D status in female patients with primary hyperparathyroidism: does it play a role in skeletal damage? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:81–6.
107. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:217–21.
108. Le Boff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281:1505–11.
109. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin supplementation regimens in elderly women after hip fracture: the Nottingham Neck of Femur Study (NoNOF). *Age Ageing* 2004; 33:45–51
110. Glowacki J, Hurwitz S, Thornhill TS, Kelly M, Le Boff MS. Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A:2371–7.
111. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1408–15.
112. Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O’Loughlin DO, Morris A, Nordin BEC. Relationship between serum hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* 2002; 31: 626–30.
113. Soontrapa S, Soontrapa S, Pongchaiyakul C, Somboonporn C, Somboonporn W, Chailurkit LO. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women living in urban



- area of Khon Kaen province, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (Suppl. 2): S534–41.
114. Neuprez A, Bruyère O, Collette J, Reginster JY. Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. *BMC Public Health* 2007; 7: 64.
  115. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1608–14.
  116. Moniz C, Dew T, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in osteoporotic hip fracture patients in London. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1891–4.
  117. Sahota O, Munday MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* 2004; 35: 312–9
  118. von Muhlen DG, Greendale GA, Garland CF, et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1721–26.