

Türk Kadınlarında Vitamin D Eksikliği

Vitamin D Deficiency in Turkish Women

Kıymet İkbal Karadavut*, Aynur Başaran*, Aytül Çakıcı*

ÖZET

Osteomalazi, vitamin D ya da metabolitlerinin eksikliğinin sebep olduğu metabolik bir kemik hastalığıdır. En sık nedenlerinden biri yetersiz güneş ışığına maruziyet olup; güneş ışığının yeterli olduğu ülkelerde nadir görülür. Türkiye'de güneş ışığı yeterli olmasına rağmen, bazı kadınların İslam inançlarına göre giyinmesi osteomalaziye neden olabiliyor. Biz bu çalışmada 35-86 yaşları arasında 18 tane kadın Türk osteomalazi hastasını inceledik.

En sık karşılaşılan semptomlar kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğüydü. Osteomalazi tanısı; düşük ya da düşük normal serum kalsiyum ve idrar kalsiyumu, azalmış serum inorganik fosfor konsantrasyonu ve 25 hidroksivitamin D ve artmış serum iPTH ve alkalen fosfataz seviyesi ile konulmuştur. Semptomatik bölgelerin grafileri çekildi. Radyolojik olarak bütün hastalarda generalize osteopeni tespit edildi, ancak pseudo fraktür yoktu.

Hastaların vitamin D analogları (1 mg/gün) ve kalsiyum süplementasyonu (1000mg/gün) tedavisine cevapları prospektif olarak izlendi. Tedaviye cevap semptomatik rahatlama ve laboratuvar çalışmalarına göre değerlendirildi. Klinik iyileşme için ağrının, yorgunluğun ve kas güçsüzlüğünün geçmesi ve nörolojik şikayetlerin geçmesi (parestezi, kas spazmı) kriter olarak alındı. Bütün hastalarda 2 aylık takip sonunda klinik cevap alındı (ortalama takip süresi 6 ay).

Bütün hastalarda ortak görülen en önemli risk faktörü dini inançlara bağlı kapalı giyim tarzı idi. Kapalı giyim genç, orta yaşlı kadınlar ve hatta yeterli güneş ışığının olduğu ülkelerdeki sağlıklı kadınlar için de osteomalazi açısından bir risk faktörü olabilir.

Anahtar kelimeler: Vitamin D eksikliği, klinik semptomlar, osteoporoz, osteomalazi

SUMMARY

Osteomalacia is a metabolic bone disease caused by deficiency of vitamin D or its active metabolites. Since poor exposure to sunlight is one of the most common causes of osteomalacia, the disease seems to be rare in countries receiving adequate sunlight throughout the year. Although Turkey is receiving adequate sunlight throughout the year, Islamic dressing in some women might cause osteomalacia. We report 18 Turkish female patients with osteomalacia aged between 35-86 years. Most common presenting symptoms were bone aches or pains and muscle weakness. Diagnosis of osteomalacia was performed by determinations of low or low-normal serum and urinary calcium levels, decreased serum inorganic phosphorus and serum 25-hydroxyvitamin D levels, increased serum intact PTH and serum alkaline phosphatase levels. X-ray studies of the symptomatic sites were obtained. Radiographically generalized osteopenia was detected in all patients but, there were no pseudo-fractures.

All patients were followed prospectively with the treatment of vitamin D analogues (1 mg/day) and calcium supplements (1000mg/day). Response to treatment was evaluated with symptomatic relief and laboratory work-up. Criteria used to define clinical improvement include relief of pain, fatigue, muscle strength and weakness, and decrease in neurological complaints (including paresthesia, muscle spasms). Clinical response was observed in all patients after 2 months follow-up (mean duration 6 months).

Most important risk factor common to all patients was excessive clothing due to religious tiling. Excessive clothing might be a risk factor for osteomalacia in young to middle-aged and otherwise healthy women even in countries with adequate sunlight.

Keywords: VitaminD deficiency, clinical symptoms, osteoporosis, osteomalacia

(*) SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

GİRİŞ

Vitamin D eksikliği kortikal ve trabeküler kemiğin osteoid matriksinin eksik mineralizasyonuna neden olur. Osteomalazi; D vitamini veya aktif metabolitlerinin eksikliği sonucu meydana gelen kemik matriksinin mineralizasyon bozukluğu ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır (1-3).

Malabsorbsiyon durumları, vitamin D ve kalsiyumdan fakir diyetle beslenme, güneş ışığına yetersiz maruziyet ve doğum sayısının fazla olması vitamin D eksikliğini başlıca nedenlerindedir. Malabsorbsiyonun en sık sebebi gluten enteropatisi ve gastrektomidir. Karaciğer ve böbrek hastalıkları da hidrok-silasyon bozukluğuna bağlı vitamin D eksikliğine yol açarlar. D vitamini katabolizmasını bozan antikonvülzan ilaçlar, aliminyum gibi mineralizasyon inhibitörleri içeren antiasitler gibi bir çok ilacın kronik kullanımı osteomalazi ile sonuçlanabilir. Hipofosfatemiyle giden bazı hastalıklarda osteomalazi nedenleri arasındadır.

Güneş ışığından yeterince faydalanmamak, vitamin D eksikliğini en sık sebeplerinden biri olması nedeniyle, bu duruma yeterli güneş ışığı alan ülkelerde daha az rastlanır gibi gözükmektedir. Ancak ülkemizde olduğu gibi, çeşitli etnik grupların dini inançları nedeniyle türban vb giyim tarzları osteomalazi için büyük risk oluşturur. Çin ve Hindistan'ın kuzey bölgeleri, Kuzey Afrika ve Ortadoğu'da da endemik osteomalaziye rastlanır.

Klinik olarak hastalar pelvis, vertebral kolon, kostalar ve alt ekstremiteleri kapsayan generalize kemik ağrısı ile başvurabilirler. Proksimal kas güçsüzlüğü yürümede güçlüğü ve antajik veya ördekvari yürüyüşe neden olabilir. Bu belirtiler spesifik hastalık durumunu göstermekten ziyade bir iskelet matriksi mineralizasyon anormalliğini paylaşan bir klinik bozukluklar grubunu ya da sendromları gösterir (4-7).

Osteomalazide kifoskolyoz ve çeşitli bacak deformiteleri oluşabilir. Radyolojik olarak yaygın osteopeni ve psödofraktürlerin (looser çizgileri) görülmesi tipik bulgulardır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Şubat 2001-Mayıs 2002 tarihleri arasında SSK Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR Polikliniğine vitamin D eksikliğini düşündürecek kas iskelet sistemi yakınmalarıyla başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda vitamin D eksikliği saptanan hastaların laboratuvar, klinik değerlendiril-

mesi ve vitamin D tedavisine yanıtı incelendi. Derin kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü semptomları olan ve güneş ışığından yetersiz faydalanan, yetersiz beslenen veya malabsorbsiyon düşünülen hastalar vitamin D eksikliği yönünden özel hazırlanmış sorgulama formlarıyla tekrar değerlendirildi. Bütün hastaların serum PTH düzeyleri, 25-OH vitamin D düzeyleri, kalsiyum, inorganik fosfor, alkalin fosfataz değerleri, lomber ve femur boynu KMD'leri (DEXA Hologic 4500°A) ölçüldü. Ayrıca etyolojik açıdan karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve malignite araştırmaları yapıldı ve gastrointestinal sistem hastalığı ve ilaç kullanım yükü yönünden hastalar sorgulandı. Laboratuvar sonuçlarına göre vitamin D eksikliği saptanan hastalara 6 aylık vitamin D (1 µg/gün 1,25 dihidroksi vitamin D) ve kalsiyum (1000mg/gün elementer kalsiyum) tedavisi verildi ve klinik ve laboratuvar açıdan değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo 1'de vitamin D eksikliği saptanan hastaların klinik özellikleri gösterilmektedir. Bu çalışmaya dahil edilen 18 hasta 35 ile 86 yaş arasındaydı ve şikayetlerinin süresi 1 ay ile 72 ay arasında değişiyordu. Parite sayısı ortalama 6,33±2,30 olan hastaların hiçbiri alkol kullanmıyordu ve 3 hasta (%16,7) sigara kullanıyordu. Hastaların büyük çoğunluğu geleneksel giyim şeklini koruyor ve sadece 1 hasta modern tarzda giyiniyordu. Tanı öncesinde hastalar çok çeşitli bölümlere özellikle ortopedi bölümüne başvurmuş ve çeşitli ilaçlar kullanmışlardı. Bunların içerisinde NSAİİ ve miyoreleksan başta olmak üzere, D vitamini, kalsiyum, kalsitonin ve alendronat tedavileri vardı.

Tablo 2'de hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri görülmektedir. Bir hastanın vitamin D düzeyi 11,9ng/ml olmasına rağmen sekonder hiperparatiroidi, alkalin fosfataz yüksekliği ve osteomalazi ile uyumlu klinik semptomları mevcuttu. Diğer 17 hastanın vitamin D düzeyleri düşük, paratiroid hormon ve alkalin fosfataz düzeyleri yüksekti. Total kal-

Tablo1: Vitamin D eksikliği saptanan hastaların klinik ve demografik özellikleri.

	Ortalama	Aralık
Yaş	62,56±14,65	35-86
Parite sayısı	6,33±2,30	2-11
Şikayetlerin süresi (ay)	23,56±22,37	1-72

siyum ve inorganik fosfor düzeyleri ise çoğunlukla düşük veya alt sınıra yakındı. Bazı hastaların osteomalazi tablosuna 11 hastada osteoporoz 7 hastada osteopeni eklenmişti. Hastalara 1µgr kalsitriol ve 1000mg kalsiyum tedavisi uygulandı.

İki aylık tedavi sonrası tüm hastaların kliniğinde belirgin düzelme olurken, tedavinin sonunda serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve PTH düzeyleri normale döndü. Medikal tedavilerinin yanı sıra hastalara alışkanlıklarını değiştirme yönünde tavsiyede bulunuldu.

Tablo 2: Vitamin D eksikliği saptanan hastaların klinik özellikleri

Şikayetler	N=18	%
Kas ağrısı	15	83,3
Derin kemik ağrısı	15	83,3
Yürüyüşte değişiklik	12	66,7
Sandalyeden kalkarken güçlük	14	77,8
Merdiven inerken güçlük	15	83,3
Baş üstü hareketlerde güçlük	17	94,4
Yorgunluk	18	100
Halsizlik	18	100
Alkol kullanımı	yok	18
Sigara kullanımı		
	Yok	15
	var	3
Giyim şekli		
	çarşaf	1
	geleneksel	16
	modern	1
Tanı öncesi alendronat kullanımı		
	yok	14
	var	4
Tanı öncesi SOAİ ilaç kullanımı		
	yok	4
	var	14
Tanı öncesi vitamin D ve kalsiyum kullanımı		
	yok	14
	var	4
Tanı öncesi kalsitonin kullanımı		
	yok	17
	Var	1
Klinik iyileşme		
	hafif	1
	orta	4
	iyi	8
	çok iyi	5

TARTIŞMA

Genellikle vitamin D eksikliğinin sebebi alım azlığıdır. Ancak çeşitli sosyal, kültürel ve çevresel faktörler nedeniyle güneş ışığından yetersiz faydalanma sonucu vitamin D eksikliği ve osteomalazi gelişebilmektedir (8-12). İngiltere'ye göç eden Hindistanlı ve Pakistanlı göçmen kadınlarda da yetersiz güneşlenmeye sebep olacak şekilde kapalı giyinme sonucu osteomalazi bildirilmiştir (9;11-14). Kuveyt'te

gönüllü sağlıklı kapalı giyinen 50 kadın, açık giyimli 22 kadın ile eşleştirilerek yapılan bir çalışmada kapalı kadınların hepsinde subklinik vitamin D eksikliği ve 2 olguda da ileri derecede osteomalazi saptanmış (15). M.C. Chapuy ve arkadaşları Fransa'da kırsal kesimde sağlıklı popülasyonda %14 oranında vitamin D eksikliği bulmuşlardır (16). İngiltere'den, İskoçya'dan, Güney Afrika'dan bildirilen çalışmalara göre kalça kırığı olan hastalarda %13 ile %33 ora-

nında uzamış vitamin D eksikliği saptanmıştır (17). Vitamin D düşüklüğü (eksikliği) orta derece hiperparatiroidizme, düşük kalsiyum absorpsiyonuna, kemik dansitesinde düşüklüğe ve bazen belki de subklinik miyopatiye sebep olmaktadır. Vitamin D hipovitaminozuna bağlı miyopati Danimarka'ya göç etmiş, kapalı giyimli 55 tane Arap kadında incelenmiş ve bu hastalarda biyokimyasal bulgulardan önce miyopatinin olduğu ve Vitamin D hipovitaminozu-

Tablo 2: Vitamin D eksikliği saptanan hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri

	Minimum	Maximum	Ortalama
Total kalsiyum (mEq/dl) (4,5-5,5)	4,00	5,10	4,71±0,30
İnorganik fosfor (mg/dl) (1,6-7)	1,90	6,60	4,11±1,54
Alkalen fosfataz (IU/L) (98-279)	283,00	554,00	387,11±92,48
PTH düzeyi (pg/ml) (12-72)	81,60	386,00	127,19±70,16
25 hidroksi vitamin D (ng/ml) (7,6-75)	,80	11,90	4,44±2,76
KMD-femur T skor	-4,40	1,70	-2,24±1,45
KMD-lomber T skor	-5,20	-,50	-2,6±1,26
Osteoporoz	N	%	
Var	11	61,11	
Yok	7	38,89	

Tablo 3: vitamin D eksikliği saptanan hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri

Vaka numarası	Total kalsiyum (4,5-5,5) (mEq/dl)	İnorganik fosfor (1,6-7) (mEq/dl)	Alkalen fosfataz (98-279) (IU/L)	Paratiroid hormon (12-72) (pg/ml)	25-OH vitamin D (7,6-75) (ng/ml)	KMD femur T skoru	KMD vertebra T skoru
1	4,60	1,90	393	115,60	2,70	-4,00	-1,90
2	4,30	2,60	522	116,00	5,00	-4,40	-2,80
3	4,80	4,10	364	88,97	6,90	-1,60	-,50
4	4,90	5,10	331	81,60	8,30	-1,50	-2,70
5	4,00	6,20	554	86,60	5,00	-2,90	-1,10
6	4,50	3,70	325	96,00	2,00	-2,45	-4,18
7	4,80	6,00	418	94,00	4,90	-1,80	-2,00
8	4,80	3,50	364	125,74	1,70	1,70	-1,30
9	5,00	6,00	326	91,30	4,50	-3,00	-4,30
10	4,70	6,60	307	100,90	4,10	-3,50	-2,30
11	4,90	6,10	524	92,10	4,10	-1,60	-3,60
12	4,60	3,40	342	98,27	1,40	-2,50	-4,10
13	5,10	3,10	283	173,70	,80	-1,90	-2,00
14	5,00	2,20	342	386,00	3,40	-1,40	-2,10
15	4,60	2,00	548	163,00	2,50	-*	-5,20
16	4,20	4,00	303	145,00	7,10	-4,10	-3,20
17	4,80	3,80	439	141,60	3,55	-,90	-1,80
18	5,10	3,60	283	93,00	11,90	-2,30	-1,90

*: Total kalça protezi nedeniyle KMD yapılamadı.

na bağlı miyopati taramasında ALP seviyelerinin incelenmesinin uygun olmadığı saptanmıştır (18). 14 hastada proximal myopati saptandı. Ancak bunların hepsinin ALP düzeyleri normal sınırların üstünde olup biyokimyasal bozukluklardan önce myopatinin olup olmadığı şeklinde bir yorumumuz olamadı.

Orta derecede düşük vitamin D düzeyleri de kalsiyum homeostazını dengelemekte yetersiz kalmaktadır ve ileri bir osteomalazi olmadan kemik kaybı görülmektedir. Bu durumda daha çok vitamin D yetmezliğinden ya da sublinik vitamin D eksikliğinden bahsedilir. Serum 25(OH) vitD düzeyi 31 ng/ml'nin altına düşünce serum iPTH seviyesinde yükselme başlamaktadır. PTH seviyelerindeki çok az bir yükselmenin dahi kemikleri olumsuz etkilediği bilinmektedir. Pek çok çalışmada serum iPTH sekresyonunu arttıran 25(OH) vitamin D düzeyleri araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda serum 25(OH) vitamin D için 20-38 ng/ml değerlerinin eşik olduğu bulunmuştur ki, bunlar normal serum 25(OH) vitamin D düzeyleri içerisindedir (14;19). Başka bir çalışmada da vitamin D yetmezliği tanısı için eşik değerin 12ng/ml olduğu saptanmıştır (20). Bizim hasta grubumuzda tüm olguların PTH değerleri normalin üstünde olduğu için PTH'nın yükselmesine sebep olacak eşik vitamin D değeri yorumu yapılamadı.

Avrupa ülkeleri yüksek enlemde buldukları için ultraviyole ışınlarına kısıtlı maruziyet nedeniyle vitamin D eksikliği açısından yüksek risk altındadırlar. Avrupa'nın kuzeyi hariç pek çok ülkesinde yiyeceklerde vitamin D takviyesi mevcut değildir. Norveç, Danimarka, Hollanda, Belçika ve Portekiz'de margarinlere vitamin D takviyesi zorunlu iken bu takviyenin yapılmadığı Avrupa'nın Güneyindeki Yunanistan, İtalya, İspanya gibi ülkelerde kışın %90'lara varan vitamin D eksikliği saptanmıştır (21). Son yıllarda yapılan bir çalışmada 363 post-menopozal İspanyol kadın incelenmiş ve %39.1 oranında vitamin D eksikliği bulunmuştur (22).

Sıkı vejeteryanlık ve dişi seks daha fazla risk altındadır (8;11;12) ve bazı Avrupa ülkelerinde oral düşük D vitamini alımı bildirilmiştir. Beslenme bozukluklarının en ağırı olan anorexia nervozalı hastalarda da alım azlığına bağlı osteomalazi görülmektedir (23). İsrail'e göç eden Etyopya'lı 125 kadında yapılan bir çalışmada hamilelik ve laktasyon dönemlerinde vitamin D eksikliğinin artabileceği gösterilmiştir (24).

Yaşlılarda eve bağımlılık nedeniyle yetersiz güneşlenme sonucu vitamin D eksikliği sık görülür. Yaşlı insanlarda dermis ve epidermiste vitamin D sentez kapasitesinin düşmesinin (25) yanı sıra genellikle

eve bağımlı oldukları için osteomalazi riski daha da artacaktır. Artan yaşlı nüfus nedeniyle vitamin D eksikliği aklımıza daha sık gelmelidir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz en çarpıcı bulgulardan biri de hastaların şikayetlerinin başka nedenlere bağlanarak farklı tedaviler almaları ve osteomalazi tanısının çok geç konulmasıdır (ortalama şikayet süresi: 23,56 ay). Hastalarımız tanı öncesi pek çok farklı bölüme başvurmuşlar ve değişik tedaviler almışlar. Hatta bir hastamızda protrüzyo acetabuli nedeniyle operasyon bile düşünülmüştür. Hemen hemen tümü steroid olmayan antienflamatuar ilaç, 4 hasta alendronat, 1 hasta kalsitonin, 4 hasta da vitamin D ve kalsiyum tedavisi almıştı. Bu yanlış tedavilerinin sebepleri de hastalığa spesifik bulgunun olmaması ve hastalardaki şikayetlerin pek çok hastalığın ortak bulgusu olmasıdır. Nellen ve ark. da bu problemi belirtmişler ve bunu hastalığın spesifik semptomlarının olmamasına bağlamışlardır (26). Burada hasta anamnezi önem kazanmaktadır; doğumlarının sayısı, yürüyüş değişikliği, beslenmesi, giyim tarzının öğrenilmesi birçok biyokimyasal testten daha bilgi verici olmaktadır.

Gıdalara vitamin D takviyesi yapılmayan ülkelerde, dini inançlar nedeniyle kapalı giyinen toplumlarda, çok doğum yapan kadınlarda, yatağa bağımlı ya da ev dışı aktivitesi olmayanlarda, alkol bağımlılarında bu tür şikayetler ile başvurduklarında mutlaka vitamin D eksikliği akılda tutulmalıdır. Aksi halde pek çok hastalıkla karışabilecek semptomlar gelişebilmektedir ve hastaların çoğunda kolaylıkla osteomalazi tanısı gözden kaçabilmektedir, bu da tanı ve tedaviyi geciktirerek hastaların yanlış tanı ile gereksiz birtakım tedaviler almasına neden olmaktadır.

Sonuç: Pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de maalesef gıdaların vitamin D ile zenginleştirilmesi söz konusu değildir. Ayrıca güneşin yeterli olmasına rağmen gerek dini gerekse sosyo-kültürel alışkanlıklar nedeniyle güneşten yeterince yararlanma pek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle pek çok hastalığı taklit edebilen vitamin D eksikliğini aklımızda tutmalı ve kapalı giyimli, beslenmesi bozuk ve yaşlı hastalarda daha detaylı inceleme yapıp değerlendirmeliyiz.

KAYNAKLAR

1. Mankin HJ. *Metabolic bone disease Instructional Course Lectures 1995*; 44: 3-29.
2. Mankin HJ. *Rickets, osteomalacia, and renal osteodystrophy. Part II. Journal of Bone and Joint Surgery 1974*; 56: 352-86.

3. Mankin H.J. Rickets, osteomalacia, and renal osteodystrophy. Part I. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1974; 56: 352-86.
4. Pitt MJ. Rickets and osteomalacia are still around. *Radiologic Clinics of North America* 1991; 29: 97-118.
5. Smith R and Stern G. Myopathy, osteomalacia and hyperparathyroidism. *Brain* 1967; 90: 593-602.
6. Schott GD and Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 1: 626-9.
7. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B and Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1999; 28: 287-304.
8. Finch PJ, Ang L, Eastwood JB and Maxwell JD. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in south London. *Quarterly Journal of Medicine* 1992; 83: 439-48.
9. Peach H, Compston JE and Vedi S. Value of the history in diagnosis of histological osteomalacia among Asians presenting to the NHS. *Lancet* 1983; 2: 1347-9.
10. Preece MA, McIntosh WB, Tomlinson S, Ford JA, Dunnigan MG and O'Riordan J.L. Vitamin-D deficiency among Asian immigrants to Britain. *Lancet* 1973; 1: 907-10.
11. Henderson JB, Dunnigan MG, McIntosh WB, Abdul Motaal A and Hole D. Asian osteomalacia is determined by dietary factors when exposure to ultraviolet radiation is restricted: a risk factor model. *Quarterly Journal of Medicine* 1990; 76: 923-33.
12. Henderson JB, Dunnigan MG, McIntosh WB, Abdul Motaal AA, Gettinby G and Glekin BM. The importance of limited exposure to ultraviolet radiation and dietary factors in the aetiology of Asian rickets: a risk-factor model. *Quarterly Journal of Medicine* 1987; 63: 413-25.
13. Stamp TC, Walker PG, Perry W and Jenkins MV. Nutritional osteomalacia and late rickets in Greater London, 1974-- 1979: clinical and metabolic studies in 45 patients. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1980; 9: 81-105.
14. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE and Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 1989; 321: 1777-83.
15. El-Sonbaty MR and Abdul-Ghaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. *European Journal of Clinical Nutrition* 1996; 50: 315-8.
16. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S and Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International* 1997; 7: 439-43.
17. Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, Stasiak L, Longton EB, Nordin BE and Nicholson M. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet* 1974; 1: 229-33.
18. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P and Eriksen EF. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcified Tissue International* 2000; 66: 419-24.
19. Peacock M, Selby P I, Francis RM, Brown WB and Hordon L. in *Six workshops on vitamin D*. (Norman A., Ed.) de Gruyter, Berlin, 1985; pp. 569-570
20. Chapuy MC, Larquier C, Peyron R and Meunier PJ. in *Vitamin D. A pluripotent steroid hormone: structural studies, molecular endocrinology and clinical applications*. (Norman A. W. , Bouillon R. , and Thomasset M., Eds.), Walter de Gruyter, Berlin, 1994; p. 877
21. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporosis International* 1998; 8 Suppl 2: S7-12.
22. Pedro MR and Manuel MT. Relation Between Vitamin D insufficiency, bone density and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001; 16: 1408-15.
23. Oliveri B, Gomez Acotto C and Mautalen C. Osteomalacia in a patient with severe anorexia nervosa. *Revue du Rhumatisme. English Edition* 1999; 66: 505-8.
24. Fogelman Y, Rakover Y and Luboshitzky R. High prevalence of vitamin D deficiency among Ethiopian women immigrants to Israel: exacerbation during pregnancy and lactation. *Israel Journal of Medical Sciences* 1995; 31: 221-4.
25. MacLaughlin J and Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76: 1536-8.
26. Nellen JF, Smulders YM, Jos Frissen PH, Slaats EH and Silberbusch J. Hypovitaminosis D in immigrant women: slow to be diagnosed. *BMJ* 1996; 312: 570-2.