

Fibromyalji'li hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri

Mahmut Yener, Selami Akkuş

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Isparta

Özet

Son zamanlarda yapılan çalışmalar düşük D vitamini düzeyleri ile nonspesifik kas iskelet sistemi semptomları arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmanın amacı fibromyaljili hastalarda D vitamini ve parathormon düzeylerini araştırmak ve bu değerlerin yaş, ırk, deri rengi, iklim, enlem özellikleri açısından aynı olan kontrol grubu değerleri ile karşılaştırmaktır. Çalışmaya 34 fibromiyaljili premenopozal kadın ve 34 sağlıklı premenopozal kadın alındı. Serum parathormon düzeyleri fibromiyaljili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. D vitamini düzeyleri fibromiyaljili grupta düşük bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fibromiyaljili hastalarda yüksek parathormon düzeylerini izah edemiyoruz. Bu nedenle fibromiyaljide parathormonun rolünü araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fibromyalji, D vitamini, Parathormon

Abstract

Serum 25-hydroxy vitamin D and parathormon levels in patients with fibromyalgia

Recent studies reported that low vitamin D levels are related to nonspecific musculoskeletal symptoms. The aim of this study was to investigate the vitamin D and parathormon levels in premenopausal women with fibromyalgia and to compare with control group who are similar according to age, race, skin color, climate and latitude with the study group. The study group consists of 34 premenopausal women with fibromyalgia and the control group consists of 34 healthy premenopausal women. Serum parathormon levels were found significantly higher in fibromyalgia group than the control group. Despite vitamin D levels were lower in fibromyalgia group this difference was not found statistically significant. We could not explain high level of parathormon in patients with fibromyalgia, so further studies are needed to investigate the role of parathormon in fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia, Vitamin D, Parathormon

Giriş

D vitamini eksikliği kas iskelet sistem ile ilgili semptomlara neden olmaktadır (1). D vitamini eksiliğine bağlı gelişen osteomalazinin (OM), fibromyalji (FM), polimiyalji romatika (PMR), ankilozan spondilit (AS), romatoid artrit (RA), dissemine idiopatik skeletal hiperostozis (DİSH), multipl myelom (MM) ve metastatik kemik hastalığı gibi hastalıkları taklit eden semptom ve bulgularla ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (2). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda normal popülasyonda değişik oranlarda subklinik bir D vitamini eksikliğinin olduğu tespit edilmiştir (3-6).

D vitamini reseptörleri kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenlemek için başlıca barsak ve kemiklerde bulunmakla birlikte beyin, pankreas, cilt, gonadlar, mide, kolon, meme, mononükleer hücreler ve aktive B ve T lenfositleri gibi birçok organ ve dokuda da gösterilmiştir (7). İskelet kası ve kalp kasında da D vitamini reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (8).

Son zamanlarda şiddetli D hipovitaminozu ile kronik ve nonspesifik kas iskelet ağrısının ilişkisini gösteren bir dizi çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda kronik, nonspesifik kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D hipovitaminozu prevalansı oldukça yüksek oranlarda bildirilmiştir (9,10).

Bizim bilgilerimize göre FM'li hastalarda D vitamini ve parathormon (PTH) düzeylerinin çalışıldığı sadece bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada Al-Allaf ve ark.

Yazışma Adresi: Doç.Dr. Selami Akkuş
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Çünür/İSPARTA
Tel: 0246 2112522
E mail: sakkus@med.sdu.edu.tr

FM'li hastaların %45 inde düşük D vitamini seviyeleri ve yüksek PTH düzeyleri bildirmişlerdir (11). Sadece vitamin D düzeylerinin çalışıldığı diğer bir çalışmada ise FM'li hastaların %48'inde 25-OH-D3 düzeylerinin sistemik lupus eritematozis (SLE)'li hastalardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (12).

Coğrafi bölge, dışarıda geçirilen zamanın uzunluğu, güneş ışığının etki süresi ve yoğunluğu, giyim şekli gibi bir çok faktör D vitamini düzeylerini etkilediği için toplumlara göre farklılık gösterdiği bilinmektedir (13,14,15). Bu çalışmanın amacı Türk toplumunda yaş, ırk, deri rengi, iklim, enlem özellikleri açısından aynı olan premenopozal FM'li ve sağlıklı kadınlarda D vitamini ve PTH düzeylerini belirlemek ve hastalık parametreleri ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Kasım 2004-Şubat 2005 tarihleri arasında başvuran ve ACR 1990 kriterlerine (16) göre FM tanısı alan 34 premenopozal kadın hasta ile kontrol grubu olarak sağlıklı 34 premenopozal kadın dahil edildi.

Her iki grup için kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, ilaç kullanımı, menarş yaşı, doğum sayısı, giyim şekli, cerrahi menapoz durumu, diyet alışkanlığı, sigara ve alkol kullanımı, sistemik hastalık öyküsü, güneşten koruyucu krem kullanımı, güneşe maruz kalma süresi, mobilite durumu, Beck depresyon ölçeği, hassas nokta sayısı, ağrı ve uyku bozukluğu için 10 ölçekli Görsel Analog Skala, FM'li hastalar için ilave olarak şikayet süresini de içeren bir form dolduruldu.

Olgular giyim şekillerine göre; güneş görebilecek şekilde giyinen kadınlar (açık), sadece elleri ve yüzleri güneş gören kadınlar (kapalı) olmak üzere ikiye ayrıldı.

Daha önce ve şu anda D vitamini düzeyini etkileyen hastalığı olanlar (Karaciğer hastalığı, anoreksia nervroza, böbrek hastalığı, cushing sendromu, kemik hastalıkları, malabsorbsiyon, malnutrisyon, mide ve barsak operasyonu vb) çalışmaya alınmadı. D vitamini, PTH, kalsiyum (Ca) ve/veya fosfat (P) düzeylerini etkileyen ilaç (Antiepileptikler, tiroid hormonu preparatları, D vitamini, kalsiyum ve fosfat, steroidler gibi) kullananlar çalışmaya alınmadı. Biyokimyasal analizler serumda, Roche Hitachi Modular P800 (Tokyo, Japon) otoanalizörü ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Tam kan sonuçları Beckman Coviter Gen-S. (Miami, USA)

flowsitometrik yöntemle ölçüldü. Serum PTH değeri İmmulite 2000 (Los Angeles, USA) Analyzeri ile intact PTH kemiluminesans yöntemiyle ölçüldü. PTH normal aralığı 12-65 pg/ml olarak kabul edildi. 25-OH-D3 analizi için kan örnekleri jelli tüplere alındı. Örneklerin transportu 2-4 derece de yapıldı. 4000 rpm de 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrı plastik tüplere ayrıldı. Örnekler -20 derecede saklandı. Daha sonra oda ısısında erimeye bırakıldı. Daha sonra elde edilen örnekler Aqilent 1100 UV dedektörlü HPLC sisteminde sıvı mobil faz aracılığı ile sabit kolondan geçirildi ve UV dedektörde 265 nm'de 10 dakika boyunca ölçüm yapıldı. Kalibrasyon yapıp, kontrol serumları çalışılarak çalışmanın güvenilirliliği sağlandıktan sonra sonuçlar değerlendirildi ve ng/ml cinsinden sonuçlar verildi. 20 ng/ml'nin altındaki değerler düşük olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 12.0 paket programı ile yapıldı. İstatistiksel test olarak student's t testi, ki-kare testi, Mann-Whitney U ve lineer regresyon testleri kullanıldı. P< 0.05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan FM'li hastaların yaş ortalaması 35,2±4,2, kontrol grubunun 33,8±3,8 idi. Yaş, boy, kilo, VKİ, eğitim durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 1). FM'li grupta ortalama şikayet süresi 38,2±31,5 aydı.

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	FM (n=34)	Kontrol (n=34)	P
Yaş (yıl)	35,2±4,2	33,8±3,8	0,1
Boy (cm)	161,3±6,2	161,4±5,2	0,9
Vücut Ağırlığı (kg)	67,1±38,2	63,0±8,0	0,08
VKİ (kg/m ²)	25,7±4,0	24,2±3,5	0,08
Eğitim durumu (%)			0,09
eğitimsiz	1 (%2,9)	0	
ilkokul	13 (%38,2)	4 (%11,8)	
-ortaokul	1 (%2,9)	0	
-lise	7 (%20,6)	10 (%29,4)	
-üniversite	12 (%35,3)	20 (%58,8)	

Gruplar arasında günlük diyet alışkanlığı ve güneşe maruz kalma süresi açısından istatistiksel olarak

anlamli fark yoktu ($p>0,05$). Doğum sayısı ortalaması FM'li hasta grubunda $2,2\pm 1,2$ iken; kontrol grubunda $1,4\pm 0,7$ olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Menarş yaşı, sigara kullanımı, düzenli güneş kremi kullanımı ve giyim şekli açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. FM ve Kontrol Grubunda Serum D Vitaminini Etkileyen Günlük Parametrelerin Karşılaştırılması

	FM (n=34)	Kontrol(n=34)	P
Güneşe maruz kalma süresi (saat/gün)	$2,7\pm 0,7$	$2,6\pm 0,6$	0,2
Doğum sayısı	$2,2\pm 1,2$	$1,4\pm 0,7$	0,01*
Menarş yaşı	$13,4\pm 1,4$	$13,4\pm 1,3$	0,8
Sigara kullanımı (%)	5 (%14,7)	3 (%8,8)	0,4
Düzenli güneş kremi kullanımı (%)	1 (%2,9)	1 (%2,9)	1
Giyim (%)			
-açık	0,09	13 (%38,2)	20 (%58,8)
-kapalı	21 (%61,8)	14 (%41,2)	

* $p<0,05$

Beck depresyon skoru FM'li grupta $11,5\pm 5,7$, kontrol grubunda $3,4\pm 3,4$ idi. FM'li grupta ortalama hassas nokta sayısı, Beck depresyon skoru, ağrı ve uyku skoru (VAS) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. FM ve kontrol grubunda ağrı, uyku, hassas nokta ve Beck Depresyon Skorları

	FM (n=34)	Kontrol (n=34)
Ağrı (VAS)	$7,7\pm 1,21^*$	0
Uyku skoru (VAS)	$6,1\pm 2,2^*$	0
Hassas nokta sayısı	$13,6\pm 1,7^*$	0
Beck depresyon skoru	$11,5\pm 5,7^*$	$3,4\pm 3,4$

* $p<0,05$

FM'li hasta ve kontrol grubunda Ca, P, alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). 25-OH-D3 düzeyleri FM'li grupta daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,08$). PTH düzeyleri ise FM'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. FM ve Kontrol grubunda Vitamin D Metabolizmasının Serum Parametreleri

	FM (n=34)	Kontrol (n=34)
Ca (mg/dl)	$9,6\pm 0,5$	$9,6\pm 0,3$
P (mg/dl)	$3,6\pm 0,4$	$3,8\pm 0,4$
ALP (U/L)	$164,3\pm 49$	$148,3\pm 35,9$
PTH (pg/ml)	$61,3\pm 21,2^*$	$49,2\pm 12,2$
25-OH-D3 (ng/ml)	$27,6\pm 15,2$	$36,3\pm 24,4$

* $p<0,05$

Tartışma

FM sık görülen kas-iskelet sistemi hastalıklarından biridir. Tedavisi zordur ve bu hastalar yıllarca yaygın ağrı, uyku düzensizliği ve sabah yorgunluğundan muzdarip olurlar. Hastalığa spesifik bir laboratuvar veya radyolojik bulgu bulunmaz. Bu durum, FM'nin farklı bir klinik antite olmadığı ve depresyon gibi başka hastalıkların bir formu olduğu şeklinde yorumlanmasına neden olmuştur. Bir derlemede (17) D vitamini eksikliğinin benzer semptomlara yol açabileceği ve bu hastaların yanlışlıkla FM tanısı aldığı ileri sürülmüştür. Buna karşın, semptomatik D hipovitaminozu erişkinde OM olarak karşımıza çıkmaktadır. Çok sayıda hastalık semptomlarını taklit edebilmesi ve tanı konduğunda tedavisinin çok kolay ve yüz güldürücü olması nedeniyle OM önemli bir klinik tablodur. Akkuş ve ark (18) ankilozan spondilit kliniğini taklit eden bir osteomalazi olgusunda sadece D vitamini tedavisi ile hastanın semptomlarında düzelme olduğunu, bel ve kalçadaki hareket kısıtlılığının da dramatik olarak normale döndüğünü bildirmişlerdir.

Literatür taramasında FM ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği sadece 2 çalışmaya rastlandı (11,12) Bu çalışmalardan birinde Al-Allaf ve ark. (11) bizim çalışmamıza benzer şekilde premenopozal FM'li ve sağlıklı kadınlarda vitamin D düzeyini karşılaştırmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmanın devamında daha az sayıda hasta ve kontrolde PTH düzeylerine de bakmışlar, ancak PTH düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu otörler FM'deki vitamin D düşüklüğünün, bu hastaların fiziksel olarak daha az aktif olmalarına ve güneş ışığından daha az yararlanmalarına ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda FM'li grupta kontrol grubuna göre D vitamini düzeylerini düşük bulmamıza rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Ancak Al-Allaf ve ark 25-OH-D3 düzeyi 8 ng/ml'nin altında olanları düşük olarak kabul etmişler ve ortalamaları karşılaştırmamışlardır. Bu çalışmada 20ng/ml'nin alındaki değerler düşük olarak kabul edildi. Muhtemelen farklılık buradan kaynaklanmaktadır. Buna karşın bizim çalışmamızda FM'li hastalarda PTH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Yeni yapılan bir çalışmada Akkuş ve ark. (19) postmenopozal FM'li kadınlarda PTH oranlarının FM'li olmayanlara oranla yüksek olduğunu ve bu durumun D vitamini eksikliğinden

kaynaklanmış olabileceğini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda parathormon düzeylerini yüksek bulmakla birlikte vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark tespit etmedik. Bu durum bu hastalarda PTH yüksekliğinin D vitamininden bağımsız olarak gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. FM'li hastalarda D vitamini düzeylerini araştıran diğer çalışma (12) dizayn ve hasta popülasyonu yönünden bizim çalışmamızdan oldukça farklıdır. Bu nedenle bu çalışma ile bizim bulgularımızın direkt karşılaştırılması sağlıklı değildir. SLE'li ve FM'li hasta grupları arasında D vitamini seviyelerini karşılaştıran bu çalışmada FM'li hasta grubunda düşük serum 25-OH-D3 (20 ng/ml altında) %48 oranında bildirilmiştir. Ancak mevcut çalışmada sağlıklı kontrol grubu alınmamış ve SLE'li hastalarla karşılaştırma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda benzer olarak bu oran %47 olarak bulunmakla birlikte, kontrol grubunda da %41 oranında D vitamini eksikliği tespit edilmesi FM'li hastalarda belirgin bir D vitamini eksikliği olmadığını göstermektedir. Başka bir makalede (20) sekonder hiperparatroidili 31 hastanın 30'unda (%97) uyku problemlerinin olduğu bildirilmiştir. Bu hastalardaki uyku probleminin yüksek PTH düzeyleri ile korelasyon gösterirken, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve melatonin düzeyleri ile korele olmadığı bildirilmiştir. Olguların hepsine paratroidektomi yapılmış ve operasyon sonrası üçüncü ayda uyku düzensizliğinin belirgin olarak düzeldiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda FM'li grupta PTH yüksekliği ile uyku şikayetleri ve ağrı skorları arasında zayıfta olsa bir korelasyon bulundu. FM etyolojisi henüz bilinmeyen bir hastalıktır ve çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Bunlardan biri de melatonin teorisi (21). Çeşitli nedenlere bağlı olarak melatonin düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin uyku düzenini bozduğu ve daha sonra hormonal değişikliklere neden olarak FM tablosunun geliştiğini iddia eden bu teorinin aksine Chou ve ark (20) sekonder hiperparatroidili hastalarda uyku düzensizliğinin melatonin ile ilişkili olmayıp yüksek PTH düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve cerrahi sonrası bu durumun düzeldiğini bildirmişlerdir. FM etiyolojisini aydınlatmak için parathormon ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması bu konuyu aydınlatacaktır. Bu çalışmada D vitamini düzeyleri ile doğum sayısı ve diğer reproduktif faktörler arasındaki ilişki de incelendi. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, doğum sayısı fazla olan kadınlarda vitamin D düzeylerinin daha düşük saptandığı bildirilmiştir (22).

Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ile ilişki bulunmamakla birlikte doğum sayısı ile FM arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. FM'li hastalar kontrol grubuna göre daha fazla çocuk sahibi olduğu tespit edildi. Literatürde FM'li hastaların doğum sayısı ile ilgili iki çalışma bildirilmiştir (23,24) ve bu çalışmalarda FM'li hastalarda doğum sayısının kontrol gruplarına oranla daha az olduğu bulunmuştur. Fakat bu iki çalışmanın potansiyel kısıtlılıkları vardır. Birinci çalışma (23) FM'li hastalardaki azalmış doğurganlığı açıklayamamakla birlikte, bu hastaların ağrılarında artma endişesi nedeniyle hamile kalmak istememelerinin rolü olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu durum kültürel ve sosyo-ekonomik farklılıklara göre değişiklik gösterebilir. Ülkemizde yapılabildiği henüz yayınlanmamış bir özet bildiri (19) bizim çalışmamıza benzer şekilde doğum sayısı FM'li hastalarda yüksek bulunmuştur. İkinci çalışmada (23) ise stresin aktive ettiği hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksın seks hormon bozukluğuna yol açtığı ve doğurganlık oranını azalttığı öne sürülmüştür. Fakat çalışmalar seks hormonları ile FM arasındaki ilişkiyi henüz göstermemiştir (24,25,26,27). Ayrıca son çalışmalara göre HPA aks aktivitesinin FM'li hastalarda aktive olmadığı ve tersine hiporeaktivite gösterdiği bildirilmiştir (25). Biz de FM'deki artmış doğurganlık oranını izah edemiyoruz. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak D vitamini eksikliği yaygın kas-iskelet sistem ağrılarında neden olmakla birlikte, FM belirlenmiş hassas noktaların tespit edildiği spesifik bir hastalıktır. Bununla birlikte, bu çalışmada tespit edilen PTH yüksekliğini şu anki bilgilerimize göre izah edemiyoruz. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmaların FM etiyopatogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Holick MF. Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care?. *Am J Clin Nutr* 2002;76:3-4
2. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestation of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:287-304
3. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43
4. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001;12:931-5

5. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporos Int* 1998;8:7-12
6. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, Vieth R, Scillitani A. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: Seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 2001;12:1026-30
7. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.
8. Zanello SB, Collins ED, Marinissen MJ, Norman AW, Boland RL. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblast. *Horm Metab Res*. 1997 May;29(5):231-6
9. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1463-70.
10. Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced Pain. *Nutrition Reviews*, 2004;62:354-9
11. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2003;42:1202-6
12. Huisman A.M, White K.P, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs J.W.J, Bijlsma, and Bell A.D. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28:2535-9
13. Thomas MK, Demay MB Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *J Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:611-27
14. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000;15:1856-62
15. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, Charles P, Eriksen EF, Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247:260-8
16. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72.
17. Hollick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem*.2003;88:296-307.
18. Akkuş S, Tamer M.N, Yorgancigil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis *Rheumatol Int* 2001;20:239-42
19. Akkuş S, Okudan B, Yener M, Cindaş A, Savaş S, Yıldız M. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with fibromyalgia. *Osteoporosis Int* 2005;16:S78-9 (abstract).
20. Chou FF, Lee CH, Chen JB, Hrang SC, Lee CT. Sleep disturbances before and after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005; 137(4): 426-30.
21. Korszun A. Melatonin levels in women with FMS and CFS. *J Rheumatol* 1999; 26(12): 2675-80
22. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000 Sep; 15(9): 1856-62
23. Raphael KG, Marbach JJ Comorbid fibromyalgia accounts for reduced fecundity in women with myofascial face pain. *Clin J Pain* 2000;16: 29-36.
24. Schoctat T, Beckmann Sociodemographic characteristics, risk factors and reproductive history in subjects with fibromyalgia-results of a population-based case-control study. *Z Rheumatol* 2003;62: 46-59.
25. Gür A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Research Therapy* 2004;6: 232-8.
26. Korszun A, Young AE, Engleberg NC. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000;27: 1526-30.
27. Macfarlane TV, Blinkhorn A, Worthington HV, Davies RM, Macfarlane GJ. Sex hormonal factors and chronic widespread pain: a population study among women. *Rheumatology* 2002;41: 454-7.