

Kemik Mineral Yoğunluğu ile Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Göstergelerinin İlişkisi

Relationship Between Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover

Nuriye GÜNER*, Reyhan BAŞAK**, Cengiz BAHADIR*, Hüsnüye KOÇ*, Hakan NUR*,
Yalçın POLAT*, Sacide ATALAY**, Can Bora ÖNDER*

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi *Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, **Biyokimya Bölümü, İstanbul

Özet

Amaç: Osteoporoz; kemik kitlesindeki azalma ve kemik dokusunun mikromimarisinde değişim sonucu kemik kırılabilirliği ve kırık riskinde artış olarak tanımlanır. Artmış kemik döngüsünün yol açtığı trabeküler mikromimarideki bozulma, osteoporotik kırıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışma kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü ile kemik metabolizmasının biyokimyasal göstergeleri düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine uygun olarak; 23 osteoporotik ve 44 osteopenik postmenopozal, 23 premenopozal hasta alındı. Kemik mineral yoğunluğu dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ile omurga (L2-L4) ve femur boynundan ölçüldü ve t skorları belirlendi. Kemik yapım göstergeleri olarak alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin, kemik yıkım göstergeleri olarak da tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) ve C-Telopeptid (CTX) serum seviyeleri belirlendi. Düşük KMY'si olan hastalarda hem kemik yapım hem de yıkım göstergeleri artmış olarak tespit edildi.

Bulgular: Osteoporoz ve osteopeni olan olgularda KMY ile ALP, osteokalsin, TRAP ve CTX seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf korelasyon tespit edildi.

Sonuç: Bulgularımız yüksek kemik döngüsünün düşük kemik yoğunluğu ile birlikteliğini ve kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin osteoporozu öngörmede ve izlemede faydalı olabileceğini göstermektedir. *Türk Fizik Tıp Rehab Derg 2005;51(2):54-57*

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, kemik döngüsü, osteokalsin, alkalen fosfataz, C-Telopeptid

Summary

Objective: Osteoporosis is a disease defined by decreased bone mass and alteration of microarchitecture which results in increased bone fragility and risk of fracture. The deterioration of trabecular microarchitecture induced by elevated bone turnover plays an important role in the pathogenesis of osteoporotic fractures. This study was designed to evaluate the correlation of bone mineral density measurement and the levels of biochemical markers of bone turnover.

Materials and Methods: According to the WHO criteria 23 osteoporotic, 44 osteopenic postmenopausal and 23 premenopausal women were included in this study. Bone mineral density at spine (L2-L4) and femoral neck was measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) and t scores were obtained. Alkaline phosphatase (ALP) and osteocalcin were measured as markers of bone formation whereas tartrate resistant acid phosphates (TRAP) and C-terminal telopeptide (CTX) were determined as markers of bone resorption in the serum.

Results: Both bone formation and resorption markers were found to be increased in patients with low bone mineral density. In the patients with osteoporosis and osteopenia, there were weak correlations which were not statistically significant between BMD and ALP, osteocalcin, TRAP and CTX.

Conclusion: Our findings demonstrate that high bone turnover is associated with low bone mineral density and biochemical markers of bone turnover may be helpful in the prediction and monitoring of osteoporosis. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(2):54-57*

Key Words: Osteoporosis, bone turnover, osteocalcin, alkaline phosphatase, C-Telopeptide

Giriş

İskelet kemik kitlesi doğumdan itibaren artmaya başlayarak hayatın 3 veya 4. dekatlarında maksimuma ulaşır ve izleyen yıllarda azalır (1). Yaşam süresi boyunca kemik dokunun canlılığını sağ-

layan, "turnover" adı verilen ve birbirini takip eden, rezorbsiyon, formasyon ve mineralizasyon döngüsüdür. İlerleyen yaşla bu metabolik süreçlerin değişimine bağlı olarak kemik kitlesinde azalma kemiklerde kırık riskini de beraber getirmektedir (2,3). Bu nedenle güncel yaklaşımlar klinik pratikte kırık riskinin belirlenmesi için ke-

mik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesini önermektedir. Günümüzde KMY ölçümü için dual enerji-X-ışını absorpsiyometri (DEXA) altın standart olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda KMY'nin kırık riskini belirlemede tek faktör olamayacağı ve kemiğin mikromikromarisindeki bozulmanın da kırık riskine katkıda bulunduğu gösterilmiş ve bu birçok araştırmaya konu olmuştur (4-6).

Kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri de dolaylı yoldan kemik kaybının hızı hakkında fikir vermekte ve böylece risk tayininde, tedavi seçiminde, kemik kaybının ve tedavinin etkinliğinin takibinde faydalı olmaktadır. Bu amaca yönelik olarak kemik kökenli moleküllerin serum veya idrardaki miktarlarının tespiti çalışmaları yoğun olarak kullanılmaktadır. Bunlardan özellikle osteokalsin, alkalen fosfataz (ALP), tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) ve tip I kollajen telopeptidler (NTX, CTX) sıklıkla çalışılan moleküllerdir (3,7-10).

Biz de çalışmamızda KMY ölçümü ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri arasındaki ilişkiyi ve dolayısıyla osteoporoz riski tayininde ve tanısında bu yöntemlerin yerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR polikliniğine başvuran 67 postmenopozal, 23 premenopozal olmak üzere toplam 90 olgu alındı. Çalışma klinik araştırma olarak planlandı. Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. DEXA omurga ve/veya proksimal femur ölçümlerinde Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre osteopeni yada osteoporoz saptanan postmenopozal olgular,

2. Normal kemik yoğunluğuna sahip premenopozal olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise şu şekildedir:

1. Anamnez, muayene ve laboratuvar incelemeleri ile saptanmış ya da bilinen sistemik hastalığı olan hastalar,

2. Sekonder osteoporozu olan olgular,

3. Kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmış olan ya da halen kullanan hastalar,

4. Osteoporozu bağlı kırık gelişmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Postmenopozal olgular Dünya Sağlık Örgütü'nün 'osteoporoz' ve 'osteopeni' tanımına uygun olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan hastalar yaş, boy, kilo, menopoz yaşı ve osteoporoz risk faktörleri açısından sorgulandı. Her hastanın bilgilendirilerek onayı alındı.

KMY; lomber vertebra (L2-L4), femur (boyun, Wards, trokanter,

total) bölgelerinde DEXA ile LUNAR-DPX teknolojisi kullanılarak ölçüldü ve T skorları tespit edildi. Her hastada kan kalsiyum ve fosfor seviyeleri ölçüldü. Kemik yapımını yansıtan iki biyokimyasal gösterge ALP ve osteokalsin ile yıkımı yansıtan iki gösterge TRAP ve serum CTX saptandı. Kan örnekleri en az 12 saat açlık ardından sabah 09:00-11:00 saatleri arasında toplandı. ALP ve TRAP analizleri beklemeden yapıldı. Diğer kan örneklerinin serumları dondurularak saklandı. Osteokalsin ve CTX Roche Elecsys 2010'da electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemiyle ölçüldü. TRAP tayini Roche/Hitachi modüler aletinde kalorimetrik yöntemle yapıldı.

İstatistiksel analizler için 'SPSS for Windows 10.0' programı kullanıldı. Tanımlayıcı yöntemlerin yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında One-way Anova, Tukey HSD testi, Kruskal Varıans Analizi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Pearson korelasyon analizi ile ilişkili parametreler saptandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık ise $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma 23'ü osteoporotik, 44'ü osteopenik olan 67 postmenopozal ve 23 premenopozal olgu ile yapıldı. Premenopozal olgular kontrol grubu olarak değerlendirildi. Osteoporotik olan 23 olgunun yaş ortalaması $61,17 \pm 6,84$, menopoz yaşı $14 \pm 6,85$, osteopenik olan 44 olgunun yaş ortalaması $58,9 \pm 7,18$, menopoz yaşı ortalaması $11,41 \pm 6,12$ idi. Premenopozal gruptaki 23 olgunun yaş ortalaması ise $30,95 \pm 6,85$ idi.

Osteoporoz ve osteopeni olan grupların yaş ortalamalarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Kan kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise üç grup için anlamlı farklılık göstermiyordu ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Grupların L2-L4 kemik yoğunlukları kıyaslandığında her üç grup KMY değerleri birbirlerinden anlamlı derecede farklı bulundu ($p < 0,05$). Osteoporotik grubun KMY değerleri en yüksek kayıp düzeyine sahipti. Femur boynu KMY değerleri osteoporotik olanlarda kontrol grubu ve osteopenik olanlara göre anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile osteopenik olanlar arasında ise anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Kemik yapım göstergelerinden ALP üç grupta da anlamlı farklılık gösterirken ($p < 0,01$), osteoporotik grupta en yüksek düzeye sahipti. Osteokalsin düzeyleri osteoporotik olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p < 0,01$). Osteopenik ve osteoporotik olanlar arasında ise osteokalsin düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Kemik yıkım göstergelerinden CTX değerleri de gruplara göre

Tablo 1: Grupların yaş, menopoz yaşı, kan kalsiyum ve fosfor düzeylerine göre karşılaştırılması.

	OSTEOPOROZ	OSTEOPENİ	KONTROL	p
Yaş (yıl)	$61,17 \pm 6,84$	$58,90 \pm 7,18$	$30,9 \pm 6,85$	0,353
Menopoz süresi (yıl)	$14 \pm 6,85$	$11,41 \pm 6,12$	-	0,032*
Ca (mg/dl)	$9,86 \pm 0,39$	$9,86 \pm 0,35$	$9,90 \pm 0,34$	0,893
P (mg/dl)	$3,84 \pm 0,31$	$3,80 \pm 0,49$	$3,71 \pm 0,46$	0,575

* $p < 0,05$

Tablo 2: Yapım göstergelerine göre osteoporoz grubunun osteopenik ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	OSTEOPOROZ	OSTEOPENİ	KONTROL	OP vs Kontrol p
ALP (u/l)	$235,30 \pm 48,41$	$198,27 \pm 44,49$	$142,78 \pm 31,03$	0,001**
	$p < 0,01$			
Osteokalsin (ng/ml)	$28,59 \pm 9,53$	$24,66 \pm 9,73$	$19,03 \pm 7,97$	0,003**
	$p > 0,05$			

anlamli farklılık göstermekteydi ($p<0,01$). Osteoporotik grubun CTX değerleri osteopenik grup ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamli derecede yüksekti ($p<0,01$). TRAP ise postmenopozal osteoporoz ve osteopeni olan gruplarda kontrol grubuna oranla anlamli derecede yüksek bulundu ($p<0,01$). Bununla beraber osteoporotik ve osteopenik olanlar arasında ise anlamli fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Elde edilen veriler ile korelasyon analizi yapıldığında osteoporoz olan olgularda lomber bölge T skoru ile osteokalsin ($r=-0,179$), CTX ($r=-0,166$) ve TRAP ($r=-0,230$) arasında negatif; femur boynu ile TRAP ($r=0,108$) arasında ise pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı. Osteopenik grupta ise lomber bölge T skoru ile CTX arasında zayıf ($r=-0,164$), ALP arasında orta derecede negatif yönde ($r=-0,238$) korelasyon vardı. Femur boyun T skoru ile osteokalsin ($r=-0,258$) ve TRAP ($r=-0,334$) arasında da negatif yönde orta derecede korelasyon tespit edildi. Bu sonuçlardan sadece osteopenik gruptaki femur boyun T skoru ile TRAP arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamli bulundu ($p<0,05$). Diğer parametreler arasındaki korelasyonlar ise istatistiksel olarak anlamli değildi.

Osteoporotik olgularda menopoz yaşı ile yapılan analizde; menopoz yaşı ile ALP ($r=-0,030$) arasında korelasyon tespit edilmedi. Osteokalsin ($r=-0,318$) ve CTX ($r=0,337$) ile negatif yönde derecede, TRAP ($r=-0,224$) ile negatif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamli olmayan korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tartışma

Kemik mineral yoğunluğu ve mikromimarisi kemik kuvvetinin temel belirleyicileridir ve kemiğin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesinde esansiyel faktörlerdir (4,5). Kemik mineral yoğunluğu ve mikromimarisini belirleyen temel etkiler arasında kemik döngüsünün hızı önemli bir yer tutmaktadır. Buna bağlı olarak kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin kemik mineral yoğunluğu ile ilgili olması beklenen bir bulgudur. Biyokimyasal göstergeler arasında kemik yapımı için sıklıkla osteokalsin ve ALP, kemik yıkımı için ise NTX, CTX ve TRAP çalışılmaktadır.

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen kemik matrisin kollajen olmayan en önemli proteinerinden olup kemik doku ve dentin için spesifiktir. Serum osteokalsin seviyesi kemik yapının sensitif bir göstergesi olup histomorfometrik göstergelerle korelasyon gösterir (7). Çalışmamızda osteopenik grupta osteokalsin düzeyleri premenopozal gruba göre anlamli derecede yüksek iken osteoporotik ve osteopenik gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. İki grubun menopoz yaşı farkı düşünülüğünde osteopenik gruptaki bu hastalarda aynı kemik döngüsü hızının devam etmesi durumunda yakın zamanda osteoporoz gelişeceği rahatlıkla öngörülebilir. Diğer yandan ALP açısından durum osteokalsinden biraz daha farklı olabilir. Total ALP kemik yapımının en sık kullanılan ürünü olmasına rağmen kemik dışı kaynaklarının olması dolayısıyla osteoporozdaki duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Kemięe spesifik ALP'nin bakılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı belirtilmektedir (11). Bununla beraber çalışmamızda ALP değerleri her üç grupta anlamli fark göstermekteydi ve osteoporozlu olgularda en yüksek düzeye sahipti. ALP ve diğer sonuçları etkileyebile-

cek sistemik hastalığı olan ve ilaç kullanan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ALP ile beklenenden daha sağlıklı sonuç alınmasını sağlanmış gibi görünmektedir. Keza rutin olarak kemiğe spesifik ALP bakılması pratik ve ucuz bir yöntem değildir. Kemik yıkım ürünlerinden CTX ve TRAP da osteoporotik grupta kontrol grubuna göre artmış olarak tespit edildi. Kemik yıkım göstergelerinin osteoporotik ve osteopenik hastalarda artması beklenen bir bulgu olmakla beraber kemik yapım göstergelerinin de KMY düşük hastalarda artmış bulunması paradoks gibi algılanabilir. KMY düşük olan olgularda kemik yıkım ürünlerine ek olarak yapım göstergelerinin kan seviyelerinin yüksek olması hızlı kemik döngüsüne işaret etmektedir. Esas olarak artmış olan yıkımı karşılamak için yapım süreci de hızlanmıştır. Hızlı kemik döngüsün düşük kemik kitlesi ile birlikteliği ve osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçların kemik döngüsünü baskılayarak KMY'yi artırdığı çok sayıda klinik araştırmada gösterilmiştir (3,12-15).

Menapoz öncesi ve sonrası kıyaslandığında da bulgular kemik döngüsünün menopoz sonrası hızlandığına işaret etmektedir. Ohta ve ark. (16) yaptığı bir çalışmada postmenopozal kadınlarda üriner hidroksiprolin/kreatinin oranı, ALP ve osteokalsin serum seviyeleri premenopozal kadınlara göre önemli derecede artmış olarak tespit edilmiştir. Bu da kemik rezorpsiyonunun ve formasyonunun uyarıldığını akla getirmiştir. Minura ve ark. (17) premenopozal kadınlarda KMY ile hiçbir biyokimyasal gösterge arasında korelasyon saptamazken, postmenopozal kadınlarda prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP), piridinolin ve ALP değerlerinde düşme ile KMY arasında negatif, PICP miktarı ile kemik kaybı arasında anlamli pozitif korelasyon saptamışlardır.

Yine Garner ve ark. (8) menopoz sonrası 20 yıldan fazla geçmiş olan 653 Avrupalı kadında yaptıkları çalışmada en düşük kemik yoğunluğuna sahip kadınlarda osteokalsin, NTX, CTX ve kemik ALP seviyelerini en yüksek düzeyde bulmuşlardır. Düşük kemik yoğunluğu olan yaşlı kadınlarda kemik döngüsü oranları, normal KMY olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur. Menopoz sonrasında kemik döngüsündeki bu hızlanma özellikle antirezorptif ilaçlarla yapılan ve KMY ile kemik döngüsünün göstergelerinin değerlendirildiği çok sayıda ilaç çalışmasında gösterilmiştir (10,13,14). Tüm bu çalışmaların hemen hepsinde antirezorptif tedavi ile kemik döngüsü göstergelerinin hemen hepsinde azalma gösterilmiştir. Özellikle Raisz ve ark. (10)'nın çalışmalarında kısa süreli yüksek doz risedronat ile kemik göstergelerinin çok kısa süre içinde bile etkilendiği ve anlamli düşüşler olduğu tespit edilmiştir.

Tip I kollajen telopeptidlerin (NTX ve CTX) idrardaki ölçümlerinin de kemik yıkımı için sensitif ve spesifik bir belirleyici olduğu belirtilmektedir (7,18,19). Swaminathan (7), serum CTX konsantrasyonları ile kalsiyum kinetik çalışmaları ve histomorfometri ile ölçülen kemik yıkımı arasında anlamli korelasyon olduğunu belirtmiştir. Worsfold ve ark. (18) idrar da özellikle NTX'in osteoporoz tedavisini izlemede daha hassas olduğunu tespit etmişlerdir. Chaki ve ark. (19)'nın yaptığı çalışmada ise biyokimyasal göstergeler arasında gelecekteki kemik kaybını öngörmeye en duyarlı olanın başlangıç NTX seviyesi olduğunu tespit etmişlerdir.

Birçok kesitsel çalışmada menopoz sonrası kemik döngüsünün

Tablo 3: Yıkım göstergelerine göre osteoporoz grubunun osteopenik ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	OSTEOPOROZ	OSTEOPENİ	KONTROL	OP vs Kontrol p
CTX (ng/ml)	0,68±0,34	0,48±0,19	0,39±0,17	0,001**
	$p<0,01$			
TRAP (u/l)	3,73±2,45	2,98±0,59	2,38±0,35	0,001**
	$P>0,05$			

hızla arttığı, serum osteokalsin ve ALP değerlerinde, üriner telopeptid ekskresyonunda, plazma TRAP ve üriner hidroksiprolin seviyesinde anlamlı artışlar olduğu gösterilmiştir. Önceki varsayımların tersine kemik yapım ve yıkımındaki bu artışın menopozdan sonra uzun süre devam ettiği bulunmuştur. Hansdottir ve ark. (14)'nın 85 ortalama yaşlı hastalarda raloksifenle yaptıkları çalışmada kemik döngüsü belirteçlerinde %5-35 arasında azalmalar tespit edilmiştir. Garnero ve ark. (11) da postmenopozal kadınlarda değişik bölgelerden ölçülen KMY ile çeşitli biyokimyasal göstergelerle değerlendirilen kemik döngüsü arasında korelasyonu göstermişlerdir. Yazarlar biyokimyasal göstergeler ile KMY ölçümü arasındaki ilişkinin yaşla birlikte arttığını, özellikle 30 yıldan uzun süredir menopozu olan yaşlı kadınlarda bu ilişkinin belirginleştiğini vurgulamaktadır (16). Bizim çalışmamızda ise osteopenik grupta femur boynu T skoru ile TRAP arasındaki anlamlı korelasyon hariç hasta gruplarının tamamında lomber ve femur boyun T skorları ile biyokimyasal göstergeler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Aslında KMY ile yıkım ve yapım göstergelerinin gruplar arasında anlamlı olarak farklı çıkmasına rağmen tespit edilen korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olmaması hasta sayısı, hasta yaşı ve menopoz yaşı ortalamasının göreceli az olmasından kaynaklanabilir. Nitekim Şenocak ve ark. (20)'nin osteoporoz olan ve olmayan toplam 50 postmenopozal kadında idrar kalsiyumu ve deoksipridinolin, ALP ve PICP düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında her iki grupta da biyokimyasal göstergeler ile lomber ve femur KMY arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Garnero ve ark. (21)'nin 305 olgulu 'OFELY' çalışmasında ise tedavi almamış postmenopozal kadınlarda 4 yıl üst üste tekrarlanan DEXA'daki ön kol kemik kitlesi kaybı ile serum osteokalsin, PINP üriner ve serum CTX ve üriner NTX seviyeleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.

Sonuçlarımız hızlı kemik döngüsü ile düşük kemik kitlesinin paralellliğini ortaya koymaktadır. KMY ölçümü kemik kitlesinin o anki durumu hakkında bilgi verirken kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri kemik döngüsünün hızı ve dolayısıyla gelecekteki kemik kitlesinin nasıl olabileceği hakkında bilgi vermektedir. Sonuç olarak kemik dansitometrisi ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri birbirinin yerini tutacak yöntemler olmayıp ancak birbirlerinin tamamlayıcıları olabilirler. İdeal olan KMY ölçümünün biyokimyasal göstergelerle beraber değerlendirilmesi gibi görülmektedir. Aradaki korelasyonun daha geniş popülasyonlu ve yeni göstergeler ile yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997;7(4):390-406.
2. Hunter DJ, Sambrook PN. Bone loss: epidemiology of bone loss. *Arthritis Res* 2000;2:441-5.
3. Ravn P, Rix M, Andreaassen H, Clemmesen B, Bidstrup M, Gunnes M. High bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997;60(3):255-60.
4. Carbonare LD, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *Endocrinol Invest* 2004;27(1):99-105.
5. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporosis Int* 2003;14(3):13-8.
6. Wachter NJ, Augat P, Mentzel M, Sarkar MR, Krischak GD, Kinz L, et al. Predictive value of bone mineral density and morphology determined by peripheral quantitative computed tomography for cancellous bone strength of the proximal femur. *Bone* 2001;28(1):133-9.
7. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2001;313(1-2):95-105.
8. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337-49.
9. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2003;19(5):383-94.
10. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women, effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis Int* 2000;11(7):615-20.
11. Garnero P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):303-23.
12. Frost ML, Fogelman I, Blake GM, Marsden PK, Cook G Jr. Dissociation between global markers of bone formation and direct measurement of spinal bone formation in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(11):1797-804.
13. Luckey M, Kagan R, Greenspan S, Bone H, Kiel RD, Simon J, et al. Once weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2004;11(4):405-15.
14. Hansdottir H, Franzson L, Prestwood K, Sigurdsson G. The effect of raloxifene on markers of bone turnover in older women living in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(5):779-83.
15. Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Taketani Y, Minaguchi H, et al. A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the Risedronate Late Phase II Research Group). *Osteoporosis Int* 2003;14(3):225-34.
16. Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, Makita K, Suda Y, Nozawa S. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids and bone metabolism between postmenopausal age and body size matched premenopausal subjects. *Bone* 1993;14(2):111-6.
17. Minura H, Yamamoto I, Yuu I, Ohta T. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endoc J* 1995;42(6):797-802.
18. Worsfold M, Powell DE, Jones TJ, Davie MW. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis. *Clin Chem* 2004;7:324-8.
19. Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1537-44.
20. Şenocak Ö, Peker Ö, Akalın E, Öncel S, Bircan Ç, Bahçeci O ve ark. Osteoporozu olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda kemik biyokimyasal marker düzeyleri. *Türk Fiz Tıp Reh Derg* 1999;2(2):41-4.
21. Garnero P, Sornay RE, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1614-21.