

# **$\beta$ -C Terminal Te lopeptid ve Osteokalsin; Osteoporoz Tanıs ında Yararlı Olabilir mi ?**

## **Can $\beta$ -C Terminal Telopeptide and Osteocalcine Be Usefull in Diagnosis of Osteoporosis?**

**Hatice Gözaydın\***

**İnci Küçükercan\*\***

**Murat Ökte\*\*\***

**Gülcan Baloğlu\*\***

**Nazan Tunçbilek\*\***

**Asuman Orçun\*\***

\*Beykoz Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, İstanbul

\*\*Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, İstanbul

\*\*\*Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Böl., İstanbul

### **ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada, kemik döngüsü belirteçlerinden -C terminal telopeptid ( - CTX) ve N-terminal midfragman osteokalsin (OC) ölçümlerinin, postmenopozal dönemde kemik yoğunluk ölçümü (BMD) değerleri ile uyumu, osteoporoz (OP) tanısındaki rolü araştırılmıştır.

**Metod:** Premenopozal sağlıklı 46 kadın (yaş ortalaması  $30 \pm 4$  yıl) ile OP tedavisi almamış postmenopozal 76 kadın (yaş ortalaması  $58 \pm 8$  yıl) çalışmaya alınmıştır. Postmenopozal grup BMD düzeylerine göre normal, osteopenik ve osteoporotik olarak 3 grupta incelenmiş; yine aynı grup menopoz sürelerine göre erken ve geç menopozal gruplara ayrılmıştır. Tüm olgularda serum - CTX ve OC düzeyleri elektrokemiluminesans immunoassay yöntemiyle ölçülmüştür (Roche Diagnostics, Elecsys 2010).

**Bulgular:** Postmenopozal kadınlarda - CTX ve OC değerleri (medyanlar: 0.497 ve 29.25 ng/ml, sırasıyla) premenopozal gruba göre (medyanlar: 0.281 ve 19.44 ng/ml, sırasıyla) anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0006$ ). BMD ölçümlerine göre normal, osteopenik ve osteoporotik grupların - CTX ve OC değerleri bir diğerinden istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Erken menopoz olguları için - CTX ve OC değerleri sırasıyla 0.595 ve 35.27 ng/ml, geç menopoz olguları için ise 0.473 ve 23.43 ng/ml bulunmuştur. Uzayan menopoz süresi ile de ( $> 5$  yıl) - CTX ve OC değerlerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Bu bulgular ile, kemik döngüsünün hızlı olduğu ancak kemik mineral dansitesinde değişikliklerin BMD ile saptanamadığı menopozun erken dönemlerinde, kemik yapım-yıkım hızının biyokimyasal belirteçlerle takibinin, gelişecek OP hızının öngörülmesinde faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** -C terminal telopeptid, osteokalsin, osteoporoz

## ABSTRACT

**Backgrounds:** In the present study, serum levels of turnover markers,  $\beta$ -CTX and N-terminal mid-region osteocalcin were measured to outline their correlation with BMD and their usefulness in diagnosis and follow up of osteoporosis in postmenopausal women.

**Methods:** Premenopausal 46 healthy women (mean age  $30 \pm 4$  years) and 76 postmenopausal women (mean age  $58 \pm 8$  years) were studied. Postmenopausal women were subdivided as normal, osteopenic and osteoporotic according to their BMD measures; they were once more subdivided into 2 groups as early and late menopausal according to their duration of menopause. Serum  $\beta$ -CTX and OC levels were measured by electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics, Elecsys 2010).

**Results:** Both of  $\beta$ -CTX and OC levels were found significantly higher in postmenopausal women (medians: 0.497 and 29.25 ng/ml respectively) than premenopausal control group (medians: 0.281 and 19.44 ng/ml, respectively) ( $p < 0.0001$  and  $p < 0.0006$ ). No statistical significant differences were found in serum levels of either  $\beta$ -CTX or OC between normal, osteopenic and osteoporotic women, grouped by the BMD measures ( $p > 0.05$ ).  $\beta$ -CTX and OC levels were 0.595 ng/ml and 35.27 ng/ml in early menopausal while 0.473 ng/ml and 23.43 ng/ml in late menopausal, respectively.  $\beta$ -CTX and OC levels were found to decrease significantly as the duration of menopause got longer ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** We conclude that follow-up of bone turnover rate by serum levels of biochemical markers may contribute in predicting the rate of developing osteoporosis, especially in the early stages of menopause when BMDs are still within normal limits, but bone turnover rate is high.

**Key Words:**  $\beta$ -C terminal telopeptid, osteocalcin, osteoporosis

## GİRİŞ

Osteoporoz (OP), 2000'li yıllarda, etkilenen kadın sayısının 28 milyona ulaştığı, klinik ve sosyo-ekonomik açıdan önemli bir kemik metabolizma bozukluğudur (1,2,3). Düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro yapısında meydana gelen bozulmaya bağlı artmış kırılabilirlikle sonuçlanan sistemik bir hastalık olan OP'da erken tanı ve farmakolojik tedaviye yanıtın değerlendirilmesi halen sorun oluşturmaktadır. Buna yönelik olarak dansitometrik tetkiklerden yararlanılmakta, kemik kütlesi ile ilgili o döneme ait kesin bilgiler elde edilebilmektedir. Ancak prognoza ait bilgi edinilemediği gibi tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için de uzun süreye ihtiyaç duyulmaktadır (4). OP tanısının erken konması, özellikle menopoz dönemindeki kadınlarda tedaviye hemen başlanıp ileri dönemde görülen kemik fraktürlerinin engellenmesi açısından önemlidir. Bu amaçla dansitometrik testlere ek olarak kemik metabolizmasını daha hızlı gösteren, spesifik biyokimyasal belirteçler giderek önem kazanmaktadır. Bu belirteçlerin tüm iskelet sisteminde meydana gelen kemik kayıplarını, tek bir bölgede BMD değişikliğini gösteren tekniklere üstünlük

sağlayabileceği bildirilmektedir (13). Osteoblastik aktiviteyi gösteren Osteokalsin (OC) ve osteoklastik aktiviteyi gösteren  $\beta$ -CTX bu önemli belirteçlerdendir (4).

Kemiğin fizyolojik ve patolojik nedenli yıkımlarında fazla miktarda tip 1 kollajen parçalanır ve kollajen peptidlerinin serum ve idrar düzeylerinde artış olur. Bu da  $\beta$ -CTX'i kemik yıkımının spesifik belirteçlerinden biri yapar. Tip 1 kollajenin  $\beta$ -izomerizasyona uğramış ürünlerinden biri olan  $\beta$ -CTX, tip 1 kollajenin  $\beta$  zincirinin C terminal ucu üzerindeki oktapeptidi tanıyan monoklonal antikorlar kullanılarak ölçülür. Osteokalsin ise kemik matriksinde bulunan en önemli non-kollajen protein ve kemik yapım belirteçlerinden biridir. Serum osteokalsin düzeyinin kemik metabolizması ile ilişkili durumlarda kemik döngüsü ile direkt ilgili olduğu bildirilmektedir (5,6,7). Ölçümlerde laboratuvar koşullarında intakt osteokalsine göre daha stabil olan N-terminal midfragman osteokalsin kullanılmaktadır (8,9).

Bu çalışmada biyokimyasal kemik belirteçlerinden  $\beta$ -CTX ve OC ölçümlerinin menopoz öncesi ve menopoz son rası kadınlarda BMD

ölçümleri ile uyumu ve OP tanısındaki rolü araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

13.10.2001 - 13.12.2001 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine sırt, bel ve ekstremitelerde ağrı şikayetleri ile başvuran hastalardan, primer OP tanısı alan, iskelet sistemini etkileyecek hiçbir hastalığı olmayan, kemik metabolizmasını etkileyecek hiçbir ilaç kullanmayan ve son 12 aydır hiç menstrüel kanaması olmayan menopoz dönemindeki 76 kadın hasta, kesitsel olarak, henüz hiçbir tedavi başlanmadan çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $55 \pm 8$  (min/max; 50/62) yıl idi. Premenopozal sağlıklı grup ise aynı hastanede görevli, düzenli menstrüel siklusları olan, tanımlanmış bir hastalığı ve belirgin klinik şikayeti olmayan 46 gönüllü bireyden oluşturuldu. Bu grubun yaş ortalaması  $30 \pm 4$  (min/max 22/45) yıl idi. Çalışmaya alınan tüm kişilerin anteroposterior spine ve femur kemik mineral dansitometresi Dual Enerji X-Ray Absorbtometri (DEXA) ile ölçüldü (Lunar DPX - Lunar Corp.).

Postmenopozal 76 kadın önce DEXA absorbtometri ile elde edilen BMD değerleri esas alınarak WHO tanımlamasına göre (10) sınıflandılar: T-skoru (kalça ve belde)  $> YAM$  (Genç Erişkin Ortalaması -1SD olanlar (n=24) normal; T-skoru (belde)  $YAM - 1SD$  ile  $YAM - 2.5 SD$  arasında olanlar (n=28) osteopenik; T-skoru (belde)  $< YAM - 2.5 SD$  olanlar (n=24) osteoporotik olarak gruplandı.

76 postmenopozal kadın olgu OP sürelerine göre bir kez daha sınıflandı; OP süreleri  $< 5$  yıl olanlar erken OP'lu (n=30),  $> 5$  yıl olanlar geç OP'lu (n=46) olarak tanımlandı.

-CTX ve OC ölçümleri için serum örnekleri 8-10 saatlik açlığı takiben saat 08:30-09:30 arasında alındı. Çalışmaya kadar tüm örnekler  $-20^{\circ}C$ 'de saklandı.

-CTX tayini; -Cross Laps/serum reaktifi kiti (Cat no: 1972308), OC tayini ise; N-Mid

Osteokalsin kiti (Cat no: 2149133) kullanılarak, Elecsys 2010 cihazında (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) Elektrokemiluminesans Immunoassay yöntemi ile yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde, SPSS 10.0 paket programı kullanılarak non-parametrik Mann-Whitney ikili ve Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma ile Spearman korelasyon testleri uygulanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak seçildi.

## BULGULAR

Postmenopozal grup BMD değerleri, premenopozal gruba göre anlamlı düşük bulundu ( $-1.07 \pm 1.4$  T-skor ile  $-0.2 \pm 1.1$  T-skor), ( $p < 0.05$ ). Premenopozal kontrol olgularının OC değerleri ort.:  $21.26 \pm 6.63$  ng/ml, medyan:  $19.44$  ng/ml olarak bulundu, 2.5 persantil değeri:  $10.52$ , 97.5 persantil değeri  $37.31$  ng/ml idi. Bu grubun -CTX düzeyleri ort.:  $0.302 \pm 0.09$  ng/ml medyan:  $0.281$  ng/ml olarak bulundu, 2.5 persantil değeri  $0.137$ , 97.5 persantil değeri  $0.457$  ng/ml idi. Postmenopozal olguların OC değerleri ort.  $30.24 \pm 10.3$  ng/ml, medyan  $29.25$  ng/ml, -CTX düzeyleri ise ort.:  $0.561 \pm 0.27$  ng/ml, medyan  $0.497$  ng/ml olarak bulundu (Tablo 1). Postmenopozal olguların OC ve -CTX değerleri, premenopozal olgulara göre anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0.0006$ ,  $p < 0.0001$ , sırasıyla).

Premenopozal olguların BMD değerleri, belirteçlerin hiçbirisi ile anlamlı uyum göstermedi. Postmenopozal olguların BMD değerleri ise yalnızca -CTX değerleri ile düşük bir korelasyon gösterdi ( $r = 0.16$ ,  $p < 0.01$ ). Belirteçlerin kendi aralarındaki değişkenliğini incelediğimizde premenopozal olguların -CTX ve OC değerleri arasında düşük bir uyum gözlenirken ( $r = 0.312$ ,  $p = 0.035$ ), çalışma grubuna ait -CTX ve OC değerleri ileri derecede pozitif bir ilişki ( $r = 0.823$ ,  $p < 0.0001$ ) bulundu.

Postmenopozal normal, osteopenik ve osteoporotik 3 subgrubun -CTX ve OC değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2).

**Tablo 1.** Pre ve post menapozal olguların -CTX ve OC değerlerinin Ortalama, SD, Median, 5. ve 95. persantil değerleri.

		Ort.	SD	Median	% 5	% 95
Premenapozal (n: 46)	-CTX	0.302	0.09	0.281	0.156	0.456
	OC	21.26	6.63	19.44	11.06	35.26
Postmenapozal (n: 76)	-CTX	0.561	0.27	0.497	0.216	1.190
	OC	30.24	10.3	29.25	14.21	49.85

**Tablo 2.** Postmenapozal olguların WHO kriterler ile BMD'ye göre sınıflandırılması sonucu normal, osteopenik ve osteoporotik olguların -CTX ve OC değerlerinin istatistiksel analizi.

	Normal (n=24)		Osteopenik (n=28)		Osteoporotik (n=24)	
	-CTX	OC	-CTX	OC	-CTX	OC
Ort.	0.581	28.742	0.527	30.037	0.580	31.32
SD	0.3	8.21	0.18	11.920	0.34	11.99
Median	0.527	29.030	0.551	29.175	0.454	30.620
%5	0.390	23.526	0.420	23.153	0.362	23.696
%95	0.772	33.959	0.633	36.922	0.797	38.944

Postmenopozal çalışma grubuna ait erken OP süreli (<5 yıl, n=30) olguların -CTX ve OC değerleri, uzun OP süreli (>5 yıl, n=46) olgularla karşılaştırıldığında, uzayan OP süresi ile belirteç düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir ( $p<0.05$ ), (Tablo 3).

**Tablo 3.** Erken (<5 yıl) ve geç (>5 yıl) menapozal olguların -CTX ve OC değerlerinin istatistiksel analizi.

	Erken Menapozal (<5 yıl) n=30		Geç Menapozal (>5 yıl) n=46	
	-CTX	OC	-CTX	OC
Ort.	0.726	35.440	0.457	26.257
SD	0.31	9.09	0.16	10.15
Median	0.595	35.270	0.473	23.43
%5	0.552	30.406	0.386	31.97
%95	0.901	40.475	0.527	30.544

## TARTIŞMA

Çalışmamızda postmenopozal kadınlarda -CTX ve OC değerleri, premenopozal kadınlara göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.0001$ ,  $p<0.0006$ ). Premenopozal grupta -CTX ve OC düzeyleri arasında düşük bir korelasyon gözlenirken ( $r=0.312$ ), postmenopozal grupta düzeylerin yükselmesiyle belirteçler arasında

uyumun arttığı gözlemlendi ( $r=0.823$ ) Bu bulgular, menopoz öncesi dönemde kemik dengesinin daha dengede olduğu; menopoz sonrasında yapım ve yıkımın bir şekilde indüklendiği, kemikte yapım ve yıkım işlevinin artması ile belirteçlerin düzeylerinin yükseldiği şeklinde yorumladık. Price ve ark. kemik yapım ve yıkım belirteçleri üzerine menopozun etkilerini araştırmışlar ve belirteçler arasında uyum olduğunu bildirmişlerdir (11). Dressner-Pollack ve ark. da yaşlı menopozal kadınlarda yaptıkları araştırmada yapım ve yıkım belirteçleri arasında ilişki saptamışlar; bu durumu postmenopozal kadınlarda kemiğin yapım ve yıkımının birlikte uyarıldığı şeklinde açıklamışlardır (12). Kemik belirteçlerindeki erken değişikliklerin, BMD değerlerine daha sonra yansması nedeniyle, menopoz öncesi ve sonrası olguların BMD'leri ile belirteçler arasında uyum bulunmadığı bilinmektedir. Chailurkit ve ark. prospektif bir çalışmada kemik belirteçlerinde 1. ve 3. ayda gözlenen değişikliklerin BMD'de 1. ve 2. yılda görülebilir olduğunu bildirmişlerdir (13). Yine bir çok araştırmacı, antiresorptif tedavi protokolleriyle kemik belirteçleri ve BMD değişikliklerini izledikleri çalışmalarında, terapi nin henüz 3. ayında

belirteçlerde izlenen değişikliklerin, çok sonraki dönemde ortaya çıkabilecek BMD azalmasının göstergesi olabileceğini söylediler (14,15,16). Yine Melton ve ark. 138 premenopozal ve 213 postmenopozal kadında yaptıkları bir çalışmada OP'li kadınların daha yüksek kemik döngüsüne sahip olduklarını saptamışlar, BMD ölçümünün tek başına değil, biyokimyasal belirteçlerle birlikte kombine kullanımının daha yararlı olacağını bildirmişlerdir (17). Yine de mevcut literatür bu konuda halen tartışmalı görünmektedir. Register ve ark., üzerinde çalıştıkları 4 kemik belirtecinin tümünün, postmenopozal normal BMD'li kişiler ile osteopenik ve osteoporotik kişileri ayırdedebileceğini söylemişlerdir (18). Fink ve ark. ise, menopoz sonrasında kemik belirteçlerinde anlamlı değişiklikler olduğunu ancak grupların hiçbirinde BMD değişikliğiyle uyum göstermediğini bildirmişler ve bunu da belirteçlerin biyolojik varyasyonu ile açıklamışlardır (19). Biz çalışmamızda BMD verileri ile normal, osteopenik ve osteoporotik olarak tanımlanan postmenopozal kadınların yapım-yıkım belirteçlerini incelediğimizde; ne -CTX, ne de OC değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptamazken, aynı grubu 5 yıldan kısa ve 5 yıldan uzun menopoz süreli olarak sınıfladığımızda, menopozun ilk yıllarında her 2 belirteçte de anlamlı yükseklik olduğunu gözledik. Bunun sonucunda BMD'de değişikliklerin gözlenebilir hale gelmesinin, yapım-yıkım olayları ile eş zamanlı seyretmediği, oysa menopoza henüz girmiş kadınlarda gözlenebilir bir kemik döngüsü artışı olduğu kanısına vardık. Benzer şekilde Riggs ve ark. artmış kemik döngüsünün BMD'den bağımsız olarak kırığın ön habercisi olduğunu bildiren çalışmalar rapor ettiler (20). Garnero ve ark.'nın çalışmasında 305 postmenopozal kadında kemik kaybının en fazla ilk 5 yılda olduğu bildirilmiş, bu dönemde biyokimyasal kemik belirteçlerinin tanı değerinin artmış olduğunu belirttiler ve premenopozal olguların üst sınırını aşan belirteç düzeyleri gösteren postmenopozal kadınların diğerlerine göre 2-6 kat daha fazla kemik

kayıp hızına sahip olduklarını rapor ettiler (21).

Elde ettiğimiz veriler sonucunda kemik döngüsünün hızlı olduğu ancak kemik mineral dansitesinde meydana gelen değişikliklerin BMD ile saptanamadığı menopozun erken dönemlerinde, OP hızının tahmini ve oluşturduğu kırık riskinin yönetiminde serum -CTX ve OC ölçümlerinin yararlı olabileceği sonucuna vardık.

#### KAYNAKLAR

1. Efforts I, Allen der E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker, et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe: The MEDOS Study. *Osteoporos Int* 1994; 4(5): 253-263.
2. Cooper C, et al. The epidemiology of vertebral fractures. *Bone* 1993; 14: 89-97.
3. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1995; 5: 389-409.
4. Isaia G, Mussetta M, DiStefano M, et al. Metabolic markers for the early diagnosis of postmenopausal osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 1994; 17(10): 771-774.
5. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 244-260.
6. Fottrell PF, Power MJ. Osteocalcin: Diagnostic methods and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991; 28: 287-335.
7. Price PA, Williamson MK, Lothinger JW. Origin of Vit K dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 1981; 256: 12760-6.
8. Colford J, Sailer D, Langham C. Five osteocalcin assays compared: Tracer specificity, fragment interference and calibration. *Clin Chem* 1997; 43: 1240-41.
9. Ganero P, Grimaux M, Sequin P, Delmas PD. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *Bone Miner Res* 1994; 92: 255-264.
10. WHO Technical Report Series. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
11. Price PA, Williamson MK, Lothinger JW. Origin of vit. K dependent bone protein found plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 1981; 256: 1270-6.

12. Dresner-Pollack R, Parker A, Poku M, Thamson J, Seibel J, Greenspan L. Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 328-33.
  13. Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of Bone Mineral Density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory. *Clin Chem* 2001; 47: 1083-88.
  14. Rawn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. *Bone* 1999; 24: 237-44.
  15. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL. Serum CTx: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with biphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 100-3.
  16. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000; 26: 553-60.
  17. Melton LJ, Atkinson EJO, Fallon WM, Wakner HW, Riggs BL. Long term fracture prediction by bone mineral density assessed at different skeletal sites. *Bone Miner Res* 1993; 8: 1227-33.
  18. Reginster JY, Henrotin Y, Christiansen C, Gamwell-Henriksen E, Bruyere O, Collette J, Christgau S. Bone Resorption in post-menopausal women with normal and low BMD assessed with biochemical markers specific for telopeptide derived degradation products of collagen type I. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 130-7.
  19. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to Alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000; 11: 295-303.
  20. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl Med* 1986; 314: 1676-86.
  21. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-49.
- 
- Yazışma adresi:**  
Dr. İnci KÜÇÜKERCAN  
Koşuyolu, Validebağ st. 5. Blok, Daire: 4  
Kadıköy, İstanbul  
İş Tel : 0216 441 39 00 / 1160  
GSM : 0533 747 42 02  
Fax : 0216 459 86 45  
E-mail: incikucukercan@mynet.com
-