

OSTEOPOROZDA AİLE ÖYKÜSÜ VE CİNSİYET FAKTÖRÜNÜN İNCELENMESİ

Hale KAVUNCU, Halit ELYAS, Haluk AKIN, Vural KAVUNCU**

ÖZET

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve osteoporotik kırıklar üzerinde genetik faktörlerin rolünü destekleyen pek çok epidemiyolojik kanıt bulunmaktadır. Bu çalışmada osteoporozda aile hikayesi ve bunun çevresel faktörlerle etkileşimi araştırılmıştır.

Bu amaçla Dual enerji X-ray absorbsiyometre (DEXA) ölçümleri yapılmış 92 erkek ve 298 kadın için bir sorgulama formu doldurulmuştur. Antropometrik veriler, eğitim düzeyi, menopoz yaşı, cilt ve saç rengi, diyet ve yerleşim yeri kaydedilmiştir. Ayrıca önceki kırıklar ve ailede osteoporoz hikayesi ile ilgili bilgi edinilmiştir.

Çalışmamızda osteoporozu olanlar ile kontrol grubunda yer alan olgular yaş, vücut kitle indeksi, eğitim durumları, menopoz yaşı ve yerleşim yerleri gibi özellikleri yönünden farklılık göstermekteydiler. Önceki geçirilen kırıkların osteoporozu belirlemede önemli olmadığı bulunmuştur. Ailede osteoporoz veya ilişkili faktörlerin sorgulanması, kadın olgularda osteoporozu olanları tahmin etmede önemli bulunmamıştır. Ailelerinde kırık öyküsü olan erkeklerde ise osteoporoz daha sık olarak gözlenmiştir.

Sonuç olarak osteoporozun kestirimi için klinik pratikte, çevresel faktörlerin yanısıra aile öyküsünün sorgulanması erkek bireyler için önem taşımaktadır. Böylece ileri tetkik uygulanacak olan hastalar daha doğrulukla belirlenecektir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, aile öyküsü

SUMMARY

Family history and gender effect in osteoporosis. There is a lot of epidemiological evidence supporting the role for genetic influences on the bone density and osteoporotic fractures. In this study, the family history of osteoporosis and its interaction with environmental conditions have been evaluated.

A questionnaire form was prepared and filled out for each 92-male and 298-female research subject after his or her Dual Energy X-ray Absorbsiometry (DEXA) had been performed. The anthropometric data, education level, menopause age, skin and hair color, diabetic habit, and the residency area of the subjects were recorded. In addition, the information about the previous fractures and osteoporosis in their families were obtained.

In this study, the subjects belonging to osteoporotic and control groups differed from each other with respect to some characteristics such as age, body mass index, education, menopause age and residency. We have found that previous fractures do not play an important role in the determination of osteoporosis. The inquisition of osteoporosis or relevant factors in a family has had no predictive power on the osteoporosis in female subjects whereas osteoporosis has been more frequently diagnosed in male subjects having a positive fracture history in their families.

As a conclusion, it is crucial for the prediction of osteoporosis that males be questioned in terms of the family history in clinical practice in addition to the environmental conditions with which they are faced. Hence, for those patients who are subject to further complicated exposures will be selected based on more accurate criteria.

Key words: Osteoporosis, familial history.

GİRİŞ

Osteoporoz birden çok faktörün etkileşmesi sonucu gelişen ve iskeletin değişik bölgele-
rinde farklı düzeyde etki oluşturan bir hasta-

lıktır. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan osteoporoz, komplikasyonları ile hayat kalitesini önemli oranda olumsuz olarak etkilemektedir.

Mecmuaya geldiği tarih: 24.12.1999

* Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Elazığ

** Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Elazığ

Osteoporoz multifaktöryel kalıtım özellikleri gösteren bir hastalıktır. Yapılan pek çok aile ve ikiz çalışmalarında genetik geçiş ile ilgili bulgular bildirilmiştir (2,5,8,24,29,41). Normal bireyler arasında bir çok fenotipik varyasyon multifaktöryel geçişe bağlıdır. Ortalama olarak her anne-baba kız veya erkek çocuğuna herhangi bir multifaktöryel özellik için yarı yarıya katkıda bulunur. Multifaktöryel bozukluklar bir cinste diğerine göre daha sık görülmeye eğilimlidir (11). Hastalığın az sıklıkta görüldüğü cinsin akrabalarında hastalığın tekrarlama riski ise daha fazla olmaktadır (3).

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri osteoporotik kırıkların en önemli belirleyicilerinden biridir. Genetik özellikler ile cinsiyetin bu değeri belirlemede önemli rolleri vardır (16). Genetik potansiyelin elverdiği değerlere ulaşılabilmesi ise yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, geçirilen hastalıklar ve kullanılan ilaçlar gibi pek çok faktörle ilişkili olmaktadır. Genç yaşlarda kemik yoğunluğu üzerinde genetik faktörlerin etkisi daha belirginken, yaş ilerledikçe çevresel faktörlerin daha etkili olmaya başladığı görülür.

Osteoporozun ve osteoporotik kırıkların sık görüldüğü ailelerde yapılacak olan çalışmalarda genetik etki ile ilgili ipuçlarının elde edilmesi sağlanabilir. Hastalık için spesifik bir gen bozukluğunun tanımlanması durumunda genetik incelemelerle erken tanı mümkün olacak ve bu durumda yaşam şartlarının ve diyetin düzenlenmesi, ilaç uygulanması gibi önlemler daha erken alınabilecektir.

Bu çalışmada, kadın ve erkek osteoporotik hastalarda çevresel faktörlerle birlikte aile öyküsünün öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Temmuz 1997-Aralık 1998 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle Dual Enerji X-ray Absorp-

siyometre (DEXA) kemik dansitometrisi tetkiki istenmiş ve yaş ortalamaları 56.2 ± 10.3 (40-90) olan 92 erkek (%23.5), 298 kadın (%76.5) olgu çalışmanın amacına uygun olarak sorgulandı. Osteoporozu neden olan ilaçları kullananlar (kortizon, tiroksin, anti-epileptikler, heparin, sitotoksik ilaçlar), hastalıkları olanlar (hipogonadizm, hipertiroidi ve hiperparatiroidi karaciğer ve böbrek yetmezliği, kronik ishaller, kronik enfeksiyonlar, iltihaplı romatizmal hastalıklar ile malign hastalıklar) ve osteoporoz yönünden tedavi altında olanlar çalışmaya alınmadılar.

Vücut Kitle İndeksi tayininde (VKİ) Kilo (kg.)/Boy (m.)² formülü kullanıldı. 22 kadında (%7.4) menses devam etmekteydi. Geriye kalan 276 kadında (%92.6'sı) menopoza girme yaşları ortalama 45.27 ± 4.69 (35-55) idi. Eğitim düzeyinin sorgulanmasında hiç okumamış, ilköğretim, lise ve yüksek öğrenim şeklinde sınıflama yapıldı. Ten rengi açık veya normal-koyu şeklinde, saç rengi ise açık, kumral veya esmer şeklinde kaydedildi. Ayrıca olguların yaşamlarını en çok geçirdikleri bölge ve yerleşim yeri öğrenildi. Osteoporozun en önemli komplikasyonu olan kırık öyküsünün araştırılması için önkolda, kalçada ya da vücudun herhangi bir yerinde kırık geçirip geçirmediği sorgulandı. Aile öyküsünün araştırılmasında ise Soroko ve ark. m önerdiği sorular kullanıldı (34). Bu sorular; Anne, baba, erkek ya da kız kardeşlerin herhangi birinde 1) 50 yaş üzerinde minimal travma ile kalça kırığı geçiren var mı? 2) Herhangi bir vücut bölgesinde kırık geçiren var mı? 3) Yaşlanınca boyunda kısalma olan oldu mu? 4) Osteoporoz tanısı konulan oldu mu?

Kemik dansitometre ölçümleri DEXA cihazı ile bu konuda yetişmiş teknisyenler tarafından standart olarak vertebra ve kalça bölgelerinde yapıldı. 1 cm² de gram cinsinden bulunan KMY değerleri genç yaş grubu referans değerleri ve kendi yaş ve cinse ait refe-

rans değerleri ile karşılaştırılarak sırasıyla "t" ve "z" standart sapma değerleri bulundu. Sonuçlar, konuyla ilgili bir uzman hekim tarafından değerlendirildi. Omurga veya kalça bölgesinde -2.5 altında "t" skora sahip olan olgular, önceden tanımlandığı üzere (40) osteoporoz grubu olarak kabul edildi.

SPSS 6.0 istatistik programında veriler girilerek kadın ve erkekler ile osteoporozlu ve normal olgular ayrı ayrı analiz edildi ve karşılaştırıldılar. Demografik bulguların değerlendirilmesinde bağımsız Student-t testi, ki-kare testi ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Her iki grupta yer alan olguların beslenme alışkanlıkları karşılaştırılırken diğer faktörlerin etkilerini sabitleştirmek amacıyla kovaryans analizi kullanıldı. Osteoporozu belirleyen faktörlerin ortaya konulmasında lojistik regresyon analizinden faydalanıldı.

BULGULAR

Osteoporozlu grupta olan 153 hasta (%39.2) ile kontrol grubunda yer alan 237 olgunun (%60.8) demografik ve fiziksel özellikleri Tablo-1'de gösterilmektedir. Cinsiyet dağılımı yönünden her iki grupta homojen bir dağılım gözlenmiştir. Hem kadın hem de erkeklerde osteoporozlu grupta yaş ortalaması daha yüksektir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, osteoporoz tespit edilenlerde vücut kitle indeksi (VKİ) daha düşüktür. 160 kadın olgudan menopoza girmiş 116'sının menopoza yaşları sorgulandığında, osteoporozu olan kadın olguların daha erken menopoza girdikleri tespit edilmiştir. Osteoporozu olanların büyük çoğunluğu okumamış ya da ilkokul mezunu olup hayatlarının büyük kısmını kırsal bölgede geçirdiklerini bildirmişlerdir. Her iki grupta yer alanların ten ve saç renkleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Her iki grupta yer alan olguların haftalık süt ve süt ürünlerini tüketme sıklıkları, yaş ve VKİ'ne göre düzeltilerek kovaryans analizi

ile karşılaştırılmıştır. Buna göre haftalık kaşar peyniri, beyaz peynir ve süt tüketimi açısından osteoporozlu olgular ile kontrol grubu arasında belirgin bir farklılık gözlenmezken osteoporozu olanların haftalık yoğurt tüketimleri daha düşük bulunmuştur ($f=0.01$) (ortalama 4.9 gün/haftaya karşılık 5.4 gün/hafta).

Osteoporozlu grupta yer alan 119 kadından 23'ü (%19.3), kontrol grubundaki 179 kadından 16'sı (%8.9) önceden kırık geçirdiklerini bildirmişlerdir ($p<0.01$). Erkeklerde ise bu oranlar sırasıyla %20.6 ve %20.7 dir (Şekil 1). Yaş, VKİ, eğitim durumu, yerleşim bölgesi ve kadın olgular için menopoza gibi faktörler dikkate alındığında önceden geçirilen kırığın osteoporozu belirlemede önemli olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Ailesel osteoporoz öyküsü pozitifliğinin osteoporozu belirlemedeki önemi analiz edilirken gene yukarıda belirtilen bireysel ve çevresel faktörler kovaryant faktörler olarak alınmıştır. Buna göre osteoporozlu hastaların ve normal kontrol olguların kalça kırığı, boy kısalması ve osteoporoz tanısı öyküsü sıklığı anlamlı farklılık göstermemiştir (Şekil-2,4,5). Osteoporozlu grupta yer alan 36 erkek olgunun 9'u (%26.5), kontrol grubundaki 58 erkek olgunun ise 6'sı (%10.3) ailelerinde tanımlanan şekilde kırık geçirenler olduğunu bildirmiştir ($p<0.05$) (Şekil 3). Kadınlar için ailede kırık öyküsü yönünden de her iki grup arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Buna göre erkeklerde osteoporoz riskini tahmin etmede ailede kırık öyküsü pratik bir sorgulama parametresi olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada günümüzde kemik kırıklarının en iyi belirlendiği kabul edilen DEXA sonuçlarını tahmin etmede, aile öyküsünün önemi olduğuna dair ipuçları yakalanmıştır. Sonuçlarımıza göre hem kadın hem de erkeklerde

Tablo 1. Çalışmaya alınan osteoporozlu olguların ve kontrol grubunun demografik ve fiziksel özellikleri: Ortalama, standart sapma, sayı ve oranlar, istatistiksel değerlendirme

Değişken	OSTEOPOROZLU OLAN GRUP				KONTROL GRUBU				
	n	n= 153 Oran	Ortalama	SS	n	n= 237 Oran	Ortalama	SS	p
Cinsiyet									
*Erkek	34	%22			58	%24			
*Kadm	119	%78			179	%76			AD
Yaş									
*Erkek	34		63.0	12.2	58		53.7	11.1	<0.001
*Kadın	119		61.4	9.0	179		52.3	8.2	<0.001
VKI									
*Erkek	34		24.6	3.7	58		27.6	4.8	<0.001
*Kadın	119		27.1	5.0	179		29.2	4.5	<0.001
Menopoz yaşı*	44.02		4.4				46.17	4.6	<0.001
Eğitim düzeyi									
*Okumamış	93	%61			77	%32			
*İlköğretim	54	%35			137	%58			
*Lise	6	%4			21	%9			
*Yüksekokul	0	%0			2	%1			<0.001
Ten rengi									
*Açık	45	%42			65	%27			
*Normal-koyu	108	%58			172	%73			AD
Saç rengi									
*Açık	67	%44			79	%33			
*Kumral	65	%42			115	%49			AD
En çok yaşadığı bölge									
*Marmara	2	%1			8	%3			
*Ege	3	%2			2	%1			
*İçanadolu	3	%2			4	%2			
*Akdeniz	6	%4			3	%1			
*Karadeniz	0	%0			3	%1			
*Güneydoğu	2	%1			3	%1			
*Doğuanadolu	137	%90			214	%91			AD
En çok yaşadığı yer									
*Kırsal bölge	46	%30			14	%6			
*İlçe	29	%19			34	%14			
*Şehir	78	%51			189	%80			<0.001

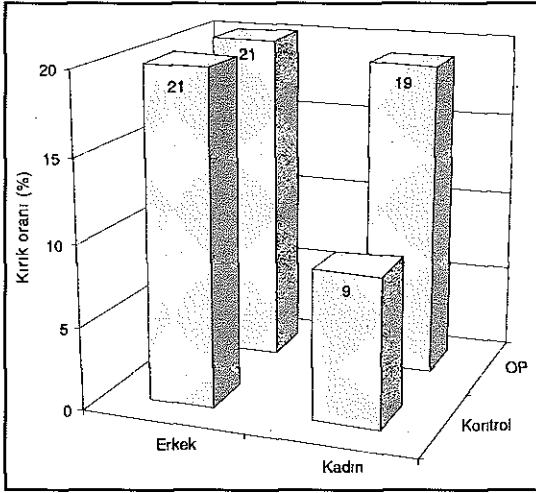
*Değerlendirmeye menopoza girmiş olan 116 osteoporozlu, 160 kontrol olgusu alınmıştır.

**AD (Anlamlı değil): $p>0.05$ SS: Standart sapma

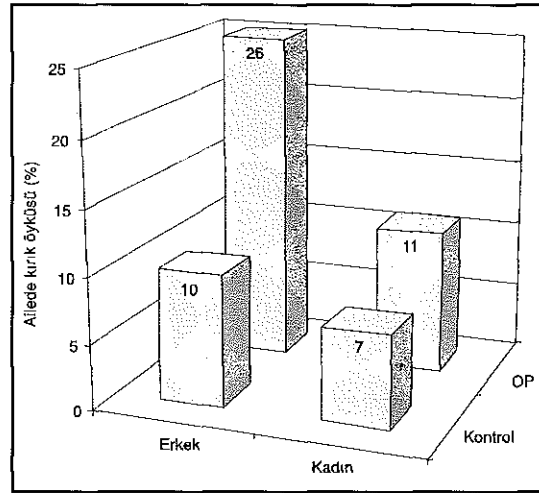
yaş ile KMY arasında ilişki bulunmuştur. Yaşlanma ile kemik oluşumu azalır yıkımı ise artar ve kemik dönüşümü hızlanır (27). Kadımlar için menopoz yaşının ilerlemiş ol-

ması, kalsiyumun besinlerle alımı ve barsaktan absorpsiyonunun azalması ve D vitamini eksikliği gibi nedenlerden dolayı ileri yaşlarda KMY düşük olabilir (33).

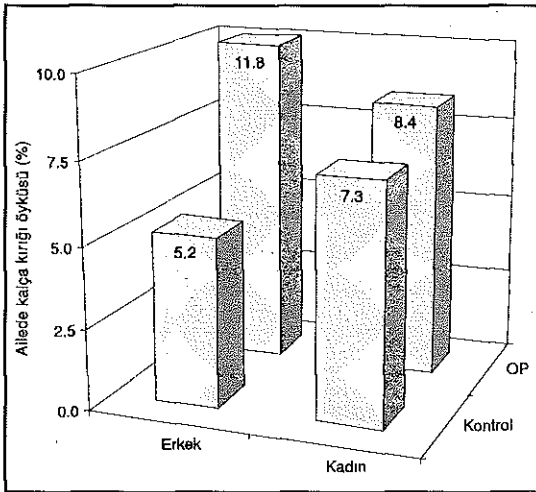
Şekil 1: Kontrol ve osteoporoz gruplarında yer alan olguların kırık öyküsü bulunma oranları yönünden karşılaştırılması



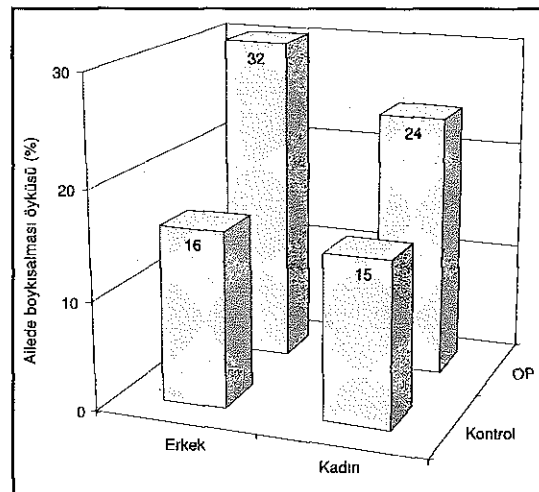
Şekil 3: Kontrol ve osteoporoz gruplarında yer alan olguların ailelerinde kırık öyküsü bulunma oranları yönünden karşılaştırılması



Şekil 2: Kontrol ve osteoporoz gruplarında yer alan olguların ailelerinde kalça kırığı öyküsü bulunma oranları yönünden karşılaştırılması



Şekil 4: Kontrol ve osteoporoz gruplarında yer alan olguların ailelerinde boy kısalması öyküsü bulunma oranları yönünden karşılaştırılması



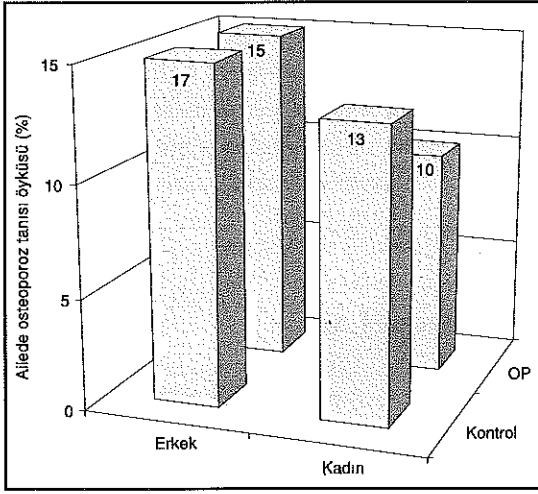
Çalışmamızda olduğu gibi düşük VKİ olanlarda osteoporoz riskinin daha yüksek olduğu çoğu çalışmada ortak sonuç olmakla birlikte (23,35) literatürde VKİ ile vertebra kırıkları (27) ve KMY arasında (25) ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. 26 kg/m² ve üstü VKİ değerlerinin ise fraktür riskini azaltmadığı öne sürülmüştür (19).

Östrojen eksikliğinin kadınlarda osteoporozu neden olduğu ve kırık riskini artırdığı, sonuçlarımızla uyumlu olarak bir çok çalışmada açık olarak ortaya konulmuştur (4,12,14,38).

Menarş yaşı, fertil dönemde menstrual düzensizlikler ve oral kontraseptif kullanımı östrojen etkileri yönünden önem taşır (37). Kadınlarda menopoz, osteoporozun patogeneğinde yer alan en önemli çevresel faktörlerden biri olmaktadır.

Sonuçlarımıza göre sorgulanan osteoporozlu grup ve normal grupta saç ve ten rengi açısından belirgin bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak esmer tenli olanların açık tenli olanlara göre daha yüksek KMY'una sahip olduğunu bildiren çalışmalar vardır (28,39).

Şekil 5: Kontrol ve osteoporoz gruplarında yer alan olguların ailelerinde osteoporoz öyküsü bulunma oranları yönünden karşılaştırılması



İlginç bulgularımızdan birisi ise osteoporoz olanların daha çok kırsal bölge yerleşimli ve daha düşük eğitim düzeyine sahip olmalarıydı. Düşük eğitim düzeyinin osteoporozla ilgili kırıklar için bir risk faktörü olduğu daha önce bazı çalışmalarda da öne sürülmüştür (9,22,30). Eğitimli ve yüksek sosyokültürel düzeyde olanlarda, ailelerin çocuklarının dengeli beslenmelerini sağlaması, ayrıca erişkinlerin yaşam tarzlarını düzenlemeleri, kemikler üzerinde olumsuz ilaçların kullanımında özenli olmaları, kadınların postmenopozal dönemde östrojen tedavisi almaları ve erken tanı olanaklarına daha kolay ulaşabilmeleri olanaklıdır.

Diyetle ortalama günlük 1000 mg ya da daha fazla kalsiyum alımının ve süt tüketiminin kırıkların önlenmesinde önemli olmadığı bildirilen çalışmaların yanısıra (7,20) ortalama günlük 1000 mg ya da daha fazla kalsiyum alımının ve süt tüketiminin kırıkların önlenmesindeki etkinliğini bildiren çalışmalar da vardır (1,10,17). Aile çalışmalarında diyetle alman kalsiyum miktarına göre kemiklerde meydana gelen rezorbsiyonun değişken olması kalıtsal faktörlerin kalsiyum metabolizması üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (29). Çalışmamızda süt tüketiminin KMY'nu belirleyici bir faktör olarak çık-

maması, besinlerin içeriğindeki kalsiyum miktarının değişik olması nedeniyle diğer besinlerle alman kalsiyum miktarının standardize edilmemesine bağlanabilir.

Geçmişteki kırıkların osteoporotik kırık gelişimi için bir risk faktörü olduğu değişik çalışmalarda gündeme getirilmiştir. Benzer olarak yapılan çalışmalarda kırık geçiren kadınlarda hayatlarının ileriki dönemlerinde yeni kırık olasılıklarının yüksek olduğu (13,15), erken menopozun ise kırık riskini daha da arttırdığı bildirilmiştir (18). Önceden tibia kırığı geçiren erkeklerde değişik bölgelerden yapılan ölçümlerde distal radius bölgesi dışındaki tüm bölgelerde KMY değerleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur (21). Sonuçlarımıza göre ise kırık hikayesinin osteoporoz gelişimini önceden tahmin etmede önemli bir faktör olmadığı düşünülmüştür. Osteoporozlu kadınlarda kırık öyküsü oranı kontrol grubundaki kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla olmakla birlikte yaş, VKİ, eğitim durumu, yerleşim bölgesi ve menopoz gibi faktörler dikkate alındığında önceki kırıklar osteoporozu belirlemede önemli bir faktör olarak görülmemiştir. Erkeklerin ise daha ağır travmalar nedeniyle kırıklara maruz kaldıkları ve bu kırıkların kemiklerin kırılabilirlik özelliklerini tam yansıtmadıkları düşünülebilir. Önceki çalışmalarda bireysel özellikler ve çevresel faktörlerin tam anlamıyla kontrol edilememiş olması nedeniyle değişik sonuçlar ortaya çıkmış olabilir.

Klinik gözlemler ve çalışmalar ailelerde osteoporoz gelişimi yönünden benzerlikler olduğunu göstermektedir. "Anne-kız" ya da "büyükanne-anne-kız"ların KMY değerleri arasında bağıntı bulunmaktadır. Ancak bu tip çalışmalarda, ebeveynler ile çocuklar arasındaki yaş farkı ve o ana kadar olan kümülatif çevresel faktörlerin değişik olması karışıklık yaratmaktadır. Aile bireylerinin KMY benzerlikleri genetik değil aynı çevre koşullarını paylaşmaları ile ilgili olabilir. Farklı

çevre şartlarında yaşayan monozigotik ikizler incelenebilirse bu sorun büyük ölçüde çözülmüş olacaktır. Diğer taraftan genetik etkinin tüm iskelet bölgelerinde aynı olmadığı öne sürülmektedir. İkiz kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, lomber vertebralar ile femur Wards bölgesinde trabeküler kemik yapımında genetik faktörler rol oynarken femur boynu bölgesinde böyle bir etki bulunmamıştır (26). Bir başka çalışmada radius bölgesinde KMY değerlerinin aile bireyleri arasında benzerlik göstermediği ve genetik faktörlerin bu bölgede de önemli rol oynamadığı bildirilmiştir (36). Kalça kırığı geçiren annelerin kızlarında proksimal femur KMY değerleri düşük bulunurken (31) aynı çalışma grubunun diğer bir serisinde vertebra fraktürü olan osteoporotik annelerin kızlarında, hem lomber hem de kalça bölgelerinde KMY değerlerinin düşük olduğu gözlenmiştir (32). Cummings, 65 yaşın üzerinde olan 9516 kadını, 4.1 yıl süreyle takip etmiş ve sonuç olarak annelerin kalça kırığı hikayesi olanlardan kalça kırığı riskinin 2 misli artmış olduğunu bildirmiştir. Babalarında el bileği kırığı hikayesi olanlardan ise el bileği kırık riski 3 misli artmış olarak bulunmuştur (6). Soroko ve ark. mn çalışmasına göre aile hikayesi (+) olan erkeklerin kalça, kadınların ise lomber bölgelerinde düşük kemik yoğunluğu olduğunu bulmuşlardır (34). Çalışmamızda, osteoporotik kadınlar ve kontrol grubu için aile hikayesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamışken, osteoporotik erkeklerin ailelerinde kırık öyküsünün kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olduğu görüldü. Bu durum, kadınlarda, menopozun etkisinin ailesel ve genetik etkinin önüne geçmiş olması şeklinde açıklanabilir. Erkeklerde, ailede kırık hikayesinin önemi bu sonuçlara göre ortaya çıkmış olup, klinikte pratik olarak uygulanabilir bir sorgulamadır.

Sonuç olarak osteoporozun patogeneğinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu etki

erkeklerde daha iyi gözlenmekte olup, çevresel faktörlerden daha çok etkilendiklerinden dolayı kadınlarda genetik faktörlerin rolü menopoz döneminde gizlenmekte gibi görülmektedir. Multifaktöryel kalıtım prensiplerine uygun olarak prevelansın daha az olduğu ailenin erkek bireylerinde en azından bazı özelliklerde kalıtımın etkisi daha belirgindir.

KAYNAKLAR

1. Baran DT: Magnitude and determinants of premenopausal bone loss, *Osteoporos Int* 1:31 (1994).
2. Barthe N, Basse-Cathalinat B, Meunier PJ, Ribot C, Marchandise X, Sabatier JP, Brailion P, Thevenot J, Sutter B: Measurement of bone mineral density in mother-daughter pairs for evaluating the family influence on bone mass acquisition: a GRIQ survey, *Osteoporos Int* 8:379 (1998).
3. Başaran N: Tıbbi Genetik Bilim Teknik Yayınevi, Eskişehir, 6. Baskı (1996).
4. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR: Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 118:657 (1993).
5. Cohen-Solal ME, Baudoin C, Omouri M, Kuntz D, De Vernejoul MC: Bone mass in middle-aged osteoporotic men and their relatives: familial effect, *J Bone Miner Res* 13:1909 (1998).
6. Cummings SR, Nevitt MC, Browner MS, Slone K, Fox M, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM: Risk factor for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 332:767 (1995).
7. Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott JJ, Ensrud KE, Vogt TM, Fox K: Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 145:926 (1997).
8. Danielson ME, Cauley JA, Baker CE, Newman AB, Dormal JS, Towers JD, Kullar LH: Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: the BMD in mothers and daughters study, *J Bone Miner Res* 14:102 (1999).
9. Dilşen G: Osteoporozda oluşan kırıkların epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 2:460 (1997).
10. Fleming KH, Heimbach JT: Consumption of calcium in the U.S.: food sources and intake levels. *J Nutr* 124:1426S (1994).
11. Friedmen JM, Hayden MR, McGilivray BA: Genetik (çeviri), Saray Medikal Yayıncılık, İzmir, 1. Baskı (1995).
12. Frost H: On our age-related bone loss: Insights from a new paradigm, *J Bone Min Res* 12:1539 (1997).
13. Gounding A, Gold E, Walker R, Lewis-Barned N: Women with past history of bone fractures have low spinal bone density before menopause. *N Z Med J* 110:232 (1997).

14. Gökmen A, Seçkin Ü, Bodur H, Yücel M, Pekcan G, Akçil M, Köksal E, Bostan S: Osteoporozda risk faktörleri, Osteoporoz Dünyasından, 4:525 (1998).
15. Gunnes M, Mellstrom D, Johnel O: How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29802 postmenopausal women. *Acta Orthop Scand* 69:508 (1998).
16. Hansen MA, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C: Is heritability a risk factor for postmenopausal osteoporosis? *J Bone Miner Res* 7:1037 (1992).
17. Heaney RP: Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 13:287 (1993).
18. Johanson C, Mellstrom D: An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women, *Malurtas* 24:97 (1996).
19. Johnel O, Gullberg B, Kanis J, Allender E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennori C, Lopes Vaz A: Risk factors for hip fracture in European Women: The Medos Study, *J Bone Miner Res* 10:1802 (1995).
20. Kanis JA, Passmore R: Calcium supplementation of the diet-I and II. *Br Med J* (1989), 298:137, 205:8.
21. Kannus P, Jarvinen M, Sievanen II, Oja P, Vuori I: Osteoporosis in men with a history of tibial fracture, *J Bone Miner Res* 9:423 (1994).
22. Karamehmetoğlu SŞ, Eryavuz M, Majlesi J, Karacan İ, Çalış M, Akyıldız H: Osteoporozla ilgili kırık geçiren hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Osteoporoz Dünyasından* 1:17 (1996).
23. Kavuncu V, Şahin S, Kamanlı A, Boz K, Ardiçoğlu Ö: Osteoporotik vertebra veya kalça kırığı geçiren hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi, *Fırat Tıp Dergisi* 6:384 (1988).
24. Keen RW, Kelly QJ: Genetic factors in osteoporosis. What are the implications for prevention and treatment? *Drugs Aging* 11:333 (1997).
25. Keleş R, Eryavuz M, Akanmak Ü, Karacan İ, Önel D: Vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki, *Osteoporoz Dünyasından* 4:393 (1997).
26. Kelly PJ, Nguyen T, Pocock N, Hopper J, Sambrook PN, Eisman JA: Genetic determination of changes in bone density with age: a twin study. *J Bone Miner Res* 8:11 (1993).
27. Kung AW, Luk KD, Chu LW, Chiu PK: Age-related osteoporosis in Chinese: an evaluation of the response of intestinal calcium absorption and calcitropic hormones to dietary calcium deprivation, *Am J Clin Nutr* 68:1291 (1998).
28. May H, Murphy S, Khaw KT: Bone mineral density and its relationship to skin colour in Caucasian females, *Eur J Clin Invest* 25:85 (1995).
29. O'Brien KO, Abrams SA, Liang LK, Ellis KJ, Gagel RF: Bone turnover response to changes in calcium intake is altered in girls and adult women in families with histories of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 13:491 (1998).
30. Perez CR, Galan GF, Dilsen G: Risk factors for hip fracture in Spanish and Turkish women, *Bone* 1:569 (1993).
31. Seeman E, Tsalamandaris C, Formica C, Formica C, Hopper JL, McKay J: Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: The role of low bone density in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:739 (1994).
32. Seeman E, Hooper JL, Bbach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G: Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 320:554 (1989).
33. Slovik DM, Adams JS, Neer RM, Holick MF, Potts JT: Deficient production of 1,25 dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *N Engl J Med* 305:372 (1981).
34. Soroko SB, Barrett-Connor E, Edelman SL, Kritzer-Silverstein D: Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the Rancho Bernardo study *J Bone Miner Res* 9:761 (1994).
35. Sowers M: Clinical epidemiology and osteoporosis. Measures and their interpretation, *Endocrinol Metabol Clin North Am* 26:219 (1997).
36. Sowers MR, Burns TL, Wallace RB: Familial resemblance of bone mass in adult women, *Genet Epidemiol* 3:85 (1986).
37. Villareal AR, Villareal DT, Avioli LV, Civitelli R: Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. *J Clin Invest* 90:2462 (1992).
38. Wark JD: Osteoporotic fractures: background and prevention strategies, *Maturitas* 23:193 (1996).
39. Weinstein RS, Bell NH: Diminished rates of bone formation in normal black adults. *N Engl J Med* 319:1698 (1998).
40. WHO: Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report. Series, Geneva (1994).
41. Yeap SS, Beaumont M, Bennet A, Keating NA, White DA, Hosking DJ: Genetic and environmental factors affecting bone mineral density in large families. *Postgrad Med J* 74:349 (1998).