

Perimenopozal ve Erken Postmenopozal Kadınlarda Kemik Döngüsü ile Kemik Yoğunluğu Arasındaki İlişki

Relationship Between Bone Turnover and Bone Density in Perimenopausal and Early Postmenopausal Women

Nurdan Pakar, Derya Buğdaycı, Betül Kaya, Didem Dere, Demet Tekdöş

*İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi,
2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı perimenopozal ve erken postmenopozal kadınlarda kemik döngüsü ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 16'sı perimenopozal, 26'sı erken postmenopozal dönemde olan 42 gönüllü kadın alınmıştır. Kemik yoğunluğu ölçümü dual enerji x-ışınli absorpsiyometri (DXA) ile lomber vertebra ve proksimal femurdan yapılmıştır. Rutin serum biyokimyasal incelemeleri yapılmıştır. Bütün grupta serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyi ölçülmüştür. Kemik döngüsü için serumda osteokalsin (OC) ve tip 1 kollajen çapraz bağlı C telopeptit (CTX) düzeylerine bakılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunda ortalama yaş 48±4 yıl, vücut kitle indeksi (VKİ) 27,87±4,26 kg/ m² idi. Postmenopozal kadınların ortalama menopoz yaşı 45±9 yıl, menopoz süresi 3,23±1,9 yıl idi. Ortalama serum OC ve CTX düzeyleri sırasıyla 19,23±7,52 mg/dl ve 0,58±0,35 mg/dl olarak bulunmuştur. Katılımcıların %21,6'unda (9 kişi) CTX, %36,3'ünde (15 kişi) OC düzeyleri yüksek bulunmuştur. Gruptaki osteoporoz ve osteopeni oranları sırasıyla %11,9 ve %40,4 idi. Lomber bölge ve kalça KMY değerleri ile serum CTX ve OC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Serum ALP ile femur boyun KMY arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (p=0,003). VKİ ile femur boyun ve femur total KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (p=0,003, p=0,001). Perimenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında serum OC ve CTX düzeyleri, lomber bölge ve kalça KMY değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Bu çalışmada perimenopozal ve erken postmenopozal kadınlarda kemik döngüsü göstergeleri ile lomber bölge ve proksimal femur kemik yoğunluğu arasında bir ilişki bulunmamıştır. (*Osteoporoz Dünyasından 2009;15:7-10*)

Anahtar kelimeler: CTX, kemik mineral yoğunluğu, osteokalsin, perimenopoz, postmenopoz

Summary

Aim: The aim of this study was to investigate the relationship between the bone turnover and bone density in perimenopausal and postmenopausal women.

Material and Methods: Forty-two healthy women, 16 perimenopausal and 26 early postmenopausal were included in the study. Bone density at the spine and proximal femur was measured by dual energy x-ray absorptiometry (DXA). Routine serum biochemical tests were performed. Serum alkaline phosphatase (ALP) level was measured. Bone turnover markers including serum osteocalcin (OC) and type I collagen crosslinked C-terminal telopeptide (CTX) levels were measured.

Results: Mean age was 48±4 years, body mass index (BMI) was 27.87±4.26 kg/m². Mean age at menopause was 45±9 years, time after menopause was 3.23±1.9 years in early postmenopausal group. Serum OC and CTX levels were 19.23±7.52 mg/dl and 0.58±0.35 mg/dl, respectively. CTX level was high in 21.6% (9 women) of the study subjects, whereas OC level was high in 36.3% (15 women) of the group. Osteoporosis and osteopenia rates in the study subjects were 11.9% and 40.4%, respectively. BMD values at the spine and proximal femur did not show correlation with bone turnover markers. Serum ALP level showed statistically significant negative correlation with femoral neck BMD (p=0.003). BMI showed statistically significant correlation with BMD values at femoral neck and total femur (p=0.033, p=0.001). There were no statistically significant difference in terms of serum OC and CTX levels and BMD values at spine and hip between the perimenopausal and early postmenopausal groups (p>0.05).

Conclusion: As our results there was no correlation between bone turnover markers and bone density at spine and hip in perimenopausal and early postmenopausal women. (*From the World of Osteoporosis 2009;15:7-10*)

Key words: CTX, bone mineral density, osteocalcin, perimenopause, postmenopause

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nurdan Pakar, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi, 2. FTR Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 0212 442 22 00 Gsm: +90 532 69 17 591 E-posta: nurdanpakar@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 12.09.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.02.2009

Osteoporoz Dünyasından Dergisi, Galenos Yayınları tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / World of Osteoporosis, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Giriş

Postmenopozal osteoporoz (OP) ve OP'ye bağlı olarak gelişen kırıklar kadın sağlığı açısından önemli bir problem oluşturmaktadır. OP açısından risk taşıyan kadınların belirlenerek kemik kaybına karşı önlemlerin alınması etkili bir girişimdir. Günümüzde kemik kaybının belirlenmesinde en güvenilir yöntem dual enerji x-ışınli absorpsiyometridir (DXA). Kemik döngüsü belirleyicileri menopo- z döneminde hızlı kemik kaybeden kadınların bulun- masına yardımcı olur. Özellikle kemik yoğunluğu ölçümü ile riskin belirlenemediği durumlarda kemik döngüsü göstergelerinin değerlendirilmesi yararlı olabilir (1).

Kadınlarda kemik kaybı premenopozal dönemde başlayıp postmenopozal dönemde devam eder (2,3). Perime- nopozal geçiş döneminde kadınlarda yaşa bağlı kemik kaybı gelişir. Bu dönemde serum gonadotropin konsan- trasyonu ve kemik rezorpsiyonunda göreceli bir artış oldu- ğu düşünülmektedir (4). Menopozal geçiş döneminde- ki 2311 kadında yapılan bir çalışmada spinal ve kalçadaki kemik kaybı başlangıçtaki FSH düzeyleri ve FSH değişik- likleri ile ilişkili bulunmasına karşılık estradiol ve andro- jen ile ilişki bulunmamıştır (5).

Premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda kemik döngüsü göstergeleri ile kemik mineral yo- ğunluğu (KMY) arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla ya- pılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Kemik döngüsü göstergelerinin perimenopozal kadınlarda kemik kaybının belirlenmesinde yararlı olduğu, ancak genç premenopozal kadınlarda ve postmenopozal ka- dınlarda daha az değer taşıdığı, bu sebeple kemik dön- ğüsü belirleyicilerinin menopoza geçiş döneminde olan kadınlarda kemik kaybının belirlenmesinde kullanılması- nın yararlı olabileceği bildirilmiştir (6). Rogers ve ark. ta- rafından postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışma- da spinal kemik kaybı ile biyokimyasal kemik döngüsü göstergeleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ileri sürül- müştür (7).

Bu çalışmanın amacı perimenopozal ve erken postmeno- pozal dönemdeki sağlıklı kadınlarda kemik döngüsü ile kemik yoğunluğu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya hastanemiz polikliniğine kemik yoğunluğu ölçümü için başvuran 42 gönüllü kadın alınmıştır. Katılımcı- ların 16'sı perimenopozal, 26'sı ise erken postmenopozal dönemde olduğu saptanmıştır. Perimenopoz kırklı yaşlar- daki kadınlarda ortaya çıkan ve klinik olarak menstrüel siklus düzensizlikleri ile karakterize bir durum olarak tanımlanabilir (8). Son adeti takip eden 5 yıl erken postme- nopozal dönem olarak bilinir (9).

Böbrek, karaciğer hastalığı olanlar, kemik metabolizması- nı ilgilendiren hastalığı olanlar, hipertiroidisi veya hiperpa- ratiroidisi olanlar, daha önce osteoporoz tanısı konmuş ki- şiler ya da kemik metabolizması ile ilgili ilaç veya hormon replasman tedavisi alanlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma- ya alınan hastaların menarş yaşı, menstrüel siklus düzeni, menopoz durumu sorgulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm kadınlara rutin biyokimya testleri yapılmıştır.

Kemik yoğunluğu ölçümü DXA (Lunar model Dpx pro, Lunar corp, Madison, WI) ile L2-L4 vertebra ve proksimal femur bölgelerinden yapılmıştır. Lomber vertebra ve proksimal femur kemik mineral yoğunluğu (KMY) değere- ri ile T skorları kaydedilmiştir.

Kemik döngüsü için serumda osteokalsin (OC) ve tip 1 kol- lajen çapraz bağlı C telopeptit (CTX) düzeyleri bakılmıştır. Kemik döngüsü göstergeleri için kan örnekleri sabah aç karnına saat 09:00'dan önce alınmıştır. İncelemede mikro ELISA yöntemi kullanılmıştır. Laboratuvar referans değere- ri OC için ≤ 20 mg/dl, CTX için $\leq 0,75$ mg/dl'dir.

Bu çalışma hastane etik kurulu tarafından onaylanmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 versiyonu ile yapılmıştır. Tanım- layıcı analiz testleri, Pearson korelasyon ve student-t test- leri uygulanmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan kadınların ortalama yaşı 48 ± 4 yıl, vücut kitle indeksi (VKİ) $27,87 \pm 4,26$ kg/m², menarş yaşı $13,06 \pm 1,17$ yıl, gebelik sayısı ortalama $3,5 \pm 1,8$ olarak he- saplanmıştır. Postmenopozal dönemdeki kadınların orta- lama menopoz süresi $3,23 \pm 1,9$ yıl, menopoz yaşı 45 ± 9 yıl idi. Hastaların serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fos- fataz (ALP), OC ve CTX düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Katılımcıların %21,6'unda (9 kişi) CTX, %36,3'ünde (15 kişi) OC değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışma grubundaki kadınların L2-L4 vertebra ve proksi- mal femur KMY değerleri ile T skorları Tablo 2'de göste- rilmiştir. Gruptaki osteoporoz ve osteopeni oranlarının sı- rasıyla %11,9 ve %40,4 olduğu belirlenmiştir. Lomber bölge ve kalça KMY ve T skorları ile CTX ve OC arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ALP ile femur boyun KMY arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,003$).

Tablo 1. Çalışma grubunun laboratuvar verileri

	Ortalama \pm SD
Ca (mg/dl)	9,44 \pm 1,61
P (mg/dl)	3,51 \pm 0,46
ALP (mg/dl)	91,62 \pm 24,5
OC (mg/dl)	19,23 \pm 7,52
CTX (mg/dl)	0,58 \pm 0,35

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen fosfataz, OC: Osteokalsin, CTX: Tip 1 kol- lajen çapraz bağlı C telopeptit

Tablo 2. Çalışma grubunun kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri ve T skorları

	Ortalama \pm SD
L2-4 KMY(g/cm ²)	1,064 \pm 0,19
Femur boyun KMY (g/cm ²)	0,896 \pm 0,146
Femur total KMY (g/cm ²)	0,952 \pm 0,15
L2-4 T skoru	-0,71 \pm 1,52
Femur boyun T skoru	-0,66 \pm 1,25
Femur total T skoru	-0,39 \pm 1,25

SD: Standart deviasyon, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Perimenopozal ve erken postmenopozal gruplar arasında lomber bölge ve kalça KMY değerleri ve T skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar içi karşılaştırmalarda kemik döngüsü, KMY, T skorları ile menopoz süresi, menopoz yaşı ve VKİ arasında ilişki bulunmamıştır.

VKİ ile femur boyun ve femur total KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($p=0,003$, $p=0,001$).

Tartışma

Menopozal geçiş döneminde olan veya postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğu ile kemik döngüsü ilişkisini araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yaş, menopoz durumu ve kemik kaybı açısından farklı özelliklere sahip olan kadınlarda yapılan bu çalışmaların bir kısmında kemik yoğunluğu ile kemik döngüsü arasında anlamlı negatif ilişki olduğu bildirilirken, bazılarında ilişki bulunmamıştır (4,6,10-13).

Bu çalışmada perimenopozal ve erken postmenopozal sağlıklı kadınlarda kemik döngüsü göstergeleri ile lomber bölge ve proksimal femur kemik yoğunluğu arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak serum ALP düzeyi ile femur boyun KMY arasında anlamlı bir negatif ilişki gösterilmiştir. Kozacı ve ark. tarafından 64 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada lomber bölge ve proksimal femur KMY değerleri ile serum OC, CTX, idrar deokspiridinolin (dpd) düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (11). Gürer ve ark. tarafından 23 premenopozal ve osteopeni veya OP'si olan 67 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada lomber bölge ve femur KMY değerleri ile ALP, OC, CTX ve tartarata dirençli asit fosfat (TRAP) arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (13). OP'si olan ve olmayan 48 postmenopozal kadında yapılan bir başka çalışmada lomber bölge ve kalça kemik yoğunluğu ile deokspiridinolin/kreatinin arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır (12).

Prezelj ve ark. tarafından 43 sağlıklı perimenopozal ve postmenopozal kadında yapılan çalışmada spinal ve femur boyun KMY değerleri ile kemiğe özgü ALP, OC ve CTX arasında orta kuvvette negatif bir ilişki gösterilmiştir. Aynı çalışmada osteoprotegerin (OPG) ile sadece femur boyun kemik yoğunluğu arasında orta derecede bir ilişki bulunmuş, katepsin K ile KMY arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (14).

İki ve ark. 15-79 yaş arasındaki 1283 premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal kadında yaptıkları çalışmanın sonucunda, erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik döngüsü düzeyleri ile distal radiusdaki kemik kaybı arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada OC ve CTX de dahil olmak üzere kemik döngüsü belirleyicilerinin (OC, kemiğe özgü ALP, CTX, serbest dpd, total dpd) 45 yaşın üzerindeki kadınlarda hızla arttığı ve eş zamanlı olarak da kemik yoğunluğunda azalma olduğu bildirilmiştir (6).

Premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal dönemde olan 281 kadında yapılan bir çalışmada lomber bölge ve kalça kemik yoğunluğu ile idrar NTX, serum kemiğe özgü ALP, OC ve FSH düzeyleri arasında ilişki bulun-

muştur (4). Daha önce menopoz süresi ortalama 14 yıl olan 32 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada OP'si olanlarda OC ve CTX düzeyleri ile lomber bölge ve proksimal femur KMY değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki gösterilmiştir (15).

Marcus ve ark. tarafından hormon replasman tedavisi veya plasebo alan 239 postmenopozal kadında yapılan longitudinal bir çalışmada 8 ayrı kemik döngüsü belirleyicisinin kemik yoğunluğu ile ilişkisi araştırılmış ve sonuçta sadece NTX ve OC'nin 1 yıllık spinal KMY değişiklikleri ile belirgin bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada kemik göstergeleri ile kalça KMY değişiklikleri arasında bir ilişki bulunmamış olup, kemik döngüsü belirleyicilerinin kemik ölçümünün yerini tutamayacağı, KMY değişikliklerinin gösterilmesinde çok yararlı olmadıkları belirtilmiştir (10).

Kemik yoğunluğu ile kemik döngüsü belirleyicileri arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalarda farklı sonuçların biyolojik göstergelerin varyasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Değişik rezorpsiyon göstergelerinin artmış kemik döngüsünü gösterme yeteneklerinin oldukça farklılık gösterebileceği, bu sebeple de kemik yapım ve yıkım göstergelerinin birlikte kullanılmasının kemik kaybının belirlenmesinde daha yararlı olacağı bildirilmiştir (4,16).

Çalışmamızın önemli bir sonucu da gruptaki kadınların yarısından fazlasında lomber bölgede veya kalçada osteopeni veya OP bulunmasıdır. Perimenopozal ve erken postmenopozal gruplar arasında kemik yoğunluğu ve kemik döngüsü açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kadınlarda perimenopozal geçiş döneminde östrojen düzeyleri normal olmasına rağmen genç premenopozal kadınlara göre KMY değerleri daha düşüktür (17). Kemik kaybının serum seks hormonlarındaki azalmadan önce başlaması östrojen eksikliğinden başka faktörlerin de bu durumda etkili olduğunu düşündürmektedir. Perimenopozal dönemdeki kemik kaybı ve artmış kemik döngüsü premenopozal düşük kemik yoğunluğu olan kadınlarda daha önemlidir (4).

Çalışmamıza alınan kadınların yaklaşık 2/5'inde OC ve/veya CTX düzeyleri yüksek bulunmuştur. Postmenopozal kemik kaybının belirlenmesinde bir kemik yıkım ve kemik yapım göstergesinin beraberce bakılmasının değerli olabileceği bildirilmiştir (4). Kozacı ve ark. nın çalışmasında OC ve CTX arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (11). Bu çalışmada VKİ ile kalça kemik yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Türkiye'de 849 sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada VKİ ile lomber bölge ve proksimal femur KMY değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (18).

Sonuç olarak bu çalışmaya alınan perimenopozal ve erken postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğu ile kemik döngüsü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Grubumuzun yaklaşık yarısında görülen osteopeni veya OP ile 2/5'indeki artmış kemik döngüsü kadınlarda menopoz geçiş döneminde başlayıp daha sonra da devam eden önemli bir problemi işaret etmektedir. DXA, OP açısından risk taşıyan kadınlarda kemik kaybının belirlenmesinde en güvenilir yöntemdir. Kemik yapım ve yıkım göstergeleri ise biyolojik varyasyonları sebebiyle birlikte kullanıldığında daha değerli olup bu konuda yapılacak uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004;4:50-63.
2. Riggs BL, Wahner HW, Melton III LJ, Richelson LS, Judd HL, Offord KP. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest* 1986;77:1487-91.
3. Citron JT, Ettinger B, Genant HK. Spinal bone loss in estrogen-replete, calcium-replete premenopausal women. *Osteoporos Int* 1995;5:228-33.
4. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3366-71.
5. Sowers MR, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale GA, Finkelstein JS et al. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1261-67.
6. Iki M, Morita A, Ikeda Y, Sato Y, Akiba T, Matsumoto T et al. For the JPOS Study Group. Biochemical markers of bone turnover predict bone loss in perimenopausal women but not in postmenopausal women-the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2006;17:1086-95.
7. Roger SA, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000;15:1398-404.
8. Bastian LA, Smith CM, Nanda K. Is this woman perimenopausal? *JAMA* 2003;289:895-902.
9. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-72.
10. Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilaukas C et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res* 1999;14:1583-95.
11. Kozacı DL, Şavk ŞÖ, Özkan İ, Çullu E, Alparslan B, Yürekli Y ve ark. Menopoz sonrası erken ve geç dönemde osteoporoz değerlendirilmesi: Kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsü belirteçleri arasındaki ilişki. *Joint Dis Rel Surg* 2006;17:28-32.
12. Savaş H, Aydoğ E, Kösebalaban Ş. Postmenopozal osteoporoz tanısında deoksipridinolinin değeri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2000;20:264-71.
13. Gürer N, Başak R, Bahadır C, Koç H, Nur H, Polat Y ve ark. Kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51:54-7.
14. Prezelj J, Ostanek B, Logar DB, Marc J, Hawa G, Kocjan T. Cathepsin K predicts femoral neck bone mineral density change in nonosteoporotic peri- and early postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:369-73.
15. Paker N, Mutlu BS, Tekdöş D, Kaya B, Buğdaycı DS. Postmenopozal kemik kaybı olan kadınlarda kemik döngüsü. *Osteoporoz Dünyasından* 2005;11:155-8.
16. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to Alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;1693-700.
17. Lukacs JL, Booth S, Kleerekoper M, Ansbacher R, Rock CL, Reame NE. Differential associations for menopause and age in measures of vitamin K, osteocalcin, and bone density: a cross-sectional exploratory study in healthy volunteers. *Menopause* 2006;13:799-808.
18. Ertunçalp E, Seyisoğlu H, Erel CT, Şentürk LM, Gezer A. Changes in bone mineral density with age, menopausal status and body mass index in Turkish women. *Climacteric* 1999;2:45-5.