

Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda 6 Aylık Risedronat Tedavisi ile Serum ve İdrar N-Telopeptid Düzeylerinin Değişimi

Changes in Serum and Urine N-Telopeptide Levels of Postmenopausal Osteoporotic Patients Within 6-months of Risedronate Treatment

Murat Zinnuroğlu, Aylin Sepici Dinçel*, Vesile Sepici, Gülçin Kaymak Karataş
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve
*Biyokimya Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Kemik döngü belirteçleri olan N-telopeptidlerin (NTX) osteoporozun erken tanısında, kemik kırık riskini belirlemede ve tedaviyi takipte kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada tedavi edilmemiş postmenopozal osteoporozu olan 11 hastanın (60-83 yaş arası, ortalama yaş 69,45) 6 aylık risedronat tedavisi öncesi ve sonrası serum ve idrar N-telopeptid düzeyleri ve yaş uyumlu 11 gönüllüde oluşan kontrol grubunun (57-73 yaş arası, ortalama yaş 64,64) serum ve idrar NTX değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Yapılan incelemelerde postmenopozal hasta grubunun tedavi öncesi serum NTX (sNTX) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Tedavi sonrası sonuçlar karşılaştırıldığında ise sNTX düzeyleri tedavi öncesi ne göre anlamlı derecede yüksekken tersine idrar NTX (iNTX) düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası hem idrar (r: 0,909) hem de serum NTX (r: 0,700) düzeyleri arasında kuvvetli pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak kemik döngü belirteçleri osteoporozun tanısında ve tedavinin takibinde önemli yer tutmaktadır. Ayrıca tedavi sonrası ve öncesi idrar ve serum NTX düzeyleri arasındaki negatif ancak kuvvetli ilişki bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, özellikle erken değişikliklerin ortaya konulmasında kemik dansitometrisine bir alternatif ya da yardımcı olarak kullanılabilir. (*Osteoporoz Dünyasından 2006;12:55-9*)

Anahtar kelimeler: Kemik belirteçleri, üriner N-telopeptid, serum N-telopeptid, risedronat, postmenopozal osteoporoz

Summary

Aim: N-Telopeptides (NTX), which are known as bone turnover markers are being increasingly used in early diagnosis of osteoporosis, determining the fracture risk and following up of the treatment outcome.

Material and Method: In this study serum and urine NTX levels of postmenopausal patients [ages 60-83 (mean 69.45), n: 11] with no previous treatment of osteoporosis are compared with the levels after 6-months of risedronate treatment and serum and urine NTX levels of the control group [ages 57-73 (mean 64.64), n: 11].

Results: Consequently serum NTX (sNTX) levels of postmenopausal patients before risedronate therapy were significantly higher than the sNTX levels of the control group. After risedronate therapy sNTX levels were significantly higher and urine (uNTX) levels were lower when compared with the NTX levels before treatment. Also either sNTX or uNTX levels before and after the treatment were positively and strongly correlated.

Discussion and Conclusion: Eventually bone turnover markers carry much importance in diagnosis and follow-up the treatment. Also the strong correlation between levels of NTX before and after the treatment shows that the sensitivity and specificity of these methods are high. Therefore they can be used as an alternative and adjunct method to bone densitometry to assess the response to treatment, especially to demonstrate the early changes. (*Osteoporoz Dünyasından 2006;12:55-9*)

Key words: Bone markers, Serum N-telopeptide, üriner N-telopeptide, risedronate, postmenopausal osteoporosis

Giriş

Kemik döngüsü iki yönlü bir aktivitedir. Bir yandan osteoklastik aktivite ile eski kemik yıkılırken bir yandan da osteo-

blastlar ile yeni kemik oluşumu sürer. Kemik yıkım ve yapımının oranının belirlenmesi yeniden yapılanma sırasında dolaşıma geçen kemik matriks bileşenlerinin ölçümü ile mümkündür. Kemik döngü belirteçlerinin postmenopozal

hastalarda kullanımının kemik yıkım oranının öngörülmesinde yararlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca bazı kemik yıkım belirteçlerinin kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kalça kırığı riskini öngörmede katkıda bulunduğu yönünde bulgular saptanmıştır (1). Bifosfonatların osteoklastlar aracılığıyla kemik yıkımını engellediği bilinmektedir (2).

Ayrıca kemik döngü belirteçleri osteoporozlu hastalarda antirezorptif tedavi ajanlarının etkinliklerinin izleminde kullanılmaktadır. Antirezorptif tedavi premenopozal dönemde de 3-6 ay içerisinde kemik yıkım ve yapım belirteçlerinde % 30-60 arasında azalmaya yol açmaktadır. Bunun aksine, dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile tedavi başlangıcından sonra etkinliğin gözlenmesi için 1-2 yıl geçmesi gerekmektedir. Araştırmalar sonucunda çeşitli bifosfonatlar ve hormon replasman tedavisi ile izlenen postmenopozal hasta gruplarında 3-6 ay içerisinde belirteçlerde gelişen değişikliklerin kemik mineral yoğunluğunun düzeyinde 1-2 yıl içerisinde gelişecek değişiklikleri öngörebildiği bildirilmiştir (1).

Üriner deokspiridinolin ve çapraz bağı Tıp I kollajen telopeptidlerinin ölçümünün hem premenopozal hem de postmenopozal osteoporozlu hastalarda lomber kemik mineral yoğunluğu ölçümündeki değişiklikleri öngörmede başarılı olduğu gözlenmiştir. Garnero ve arkadaşları yaptıkları araştırma sonucunda günlük 10 mg alendronat ile tedavi edilen geç postmenopozal osteoporozlu hastalarda 24. ay sonunda lomber kemik mineral yoğunluğu ile özellikle üriner çapraz bağı N-terminal telopeptidleri (NTX) düzeyleri arasında anlamlı ve kuvvetli ilişki olduğunu saptamışlardır. (3)

Gereç-Yöntem

Hasta ve kontroller

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 22 postmenopozal dönemdeki gönüllü kadın (11 hasta, 11 kontrol) alındı. Postmenopozal osteoporozu olan hasta grubuna 5 mg / gün Risedronat ve 600 mg elementer kalsiyum ve 400 I.U. D3 vitamini başlandı. Hasta ve kontrol grubu çalışma başlangıcında, hasta grubu ise tedavinin 6. ayında değerlendirildi. Araştırma için fakülte etik kurulunun onayı alındı. Hem hasta hem kontrol grubundaki gönüllüler araştırma öncesi sözel ve yazılı olarak bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş olur formunu doldurmaları istendi.

Hasta grubu: Postmenopozal dönemde olan ve çeşitli nedenlerle polikliniğe başvuran hastalarda yapılan incelemeler sonucunda dual X-Ray absorpsiyometri (DEXA) ile lomber ya da kalça T-skoru -2,5'un altında olan gönüllülerden oluşturuldu. Hastalar sekonder osteoporoz yapan nedenler yönünden değerlendirildi. Sekonder osteoporozu olan ve son 6 ay içerisinde kemik yapım ve yıkımını etkileyebilecek ilaç (kalsiyum, D-Vitamini, antirezorptif ilaçlar, tiroksin, hormon replasman tedavisi, glukokortikoid, antiepileptikler vb.) kullanımı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Kontrol grubu: Postmenopozal dönemde olan ve yapılan DEXA sonucunda osteoporoz saptanmayan gönüllülerden oluşturuldu. Kemik yapım ve yıkımını etkileyebilecek

ilaç (kalsiyum, D-Vitamini, tiroksin, hormon replasman tedavisi, glukokortikoid, antiepileptikler vb.) kullanımı olan gönüllü kontroller çalışma dışında bırakıldı.

Yöntemler

Gönüllülerin kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08:30 ve 09:30 arasında alındı ve 30 dakika içerisinde santrifüj edildi. Yine gönüllülerden günün ikinci idrar örneği aynı saatlerde alınarak 30 dakika içerisinde santrifüj edildi. Örnekler kullanıma kadar gerekli koşullarda saklandı. Örneklerden enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle serum NTX (sNTX) ve idrar NTX (iNTX) düzeyleri (nmol BCE/mmol Cr) ölçüldü. İdrar konsantrasyonları idrar kreatin düzeylerine oranlanarak tekrar hesaplandı. Bunlara ek olarak tüm gönüllülerin osteokalsin ve alkalen fosfat ve gamaglutamil transferaz (GGT) düzeyleri dahil olmak üzere rutin biyokimyasal laboratuvar incelemeleri yapıldı. Bu incelemeler sonrasında postmenopozal osteoporozu olan hastalara 5 mg / gün Risedronat ve 600 mg elementer kalsiyum ve 400 I.U. D3 vitamini başlandı. Tedavi süreci içerisinde ilaç kullanımının takibi ve yan etkiler yönünden hastalar aylık olarak izlendi. Tüm hastalar herhangi bir yan etki görülmeden tedavi süresini tamamladı. Tedavi öncesi ve sonrasında hastalardan ve başlangıçta kontrol grubundan alınan serum ve idrar örnekleri uygun koşullarda saklanarak tüm laboratuvar incelemeleri aynı günde yapıldı.

İstatistiksel analiz:

Elde edilen veriler SPSS 13 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki başlangıç laboratuvar değerleri ve yaş yönünden fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri arasındaki farklar ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile incelendi. Ayrıca değişkenlerin arasındaki ilişkinin incelenmesine yönelik Spearman rho testi uygulandı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Hasta grubunun (n=11) yaş ortalaması 69,45 (60-83) ve kontrol grubunun (n=11) yaş ortalaması 64,64 (57-73)'tü. Gruplar arasında yaş yönünden inceleme yapıldığında istatistiksel fark yoktu ($p<0,05$).

Hasta grubundaki tedavi öncesi ortalama serum ve idrar NTX düzeyleri kontrol grubundaki ortalama serum ve idrar NTX düzeyleriyle karşılaştırıldığında ortalama serum NTX düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Bunun yanında osteoporozu olan hasta grubunda kontrollerden daha yüksek olmasına karşın, ortalama idrar NTX düzeyleri ile arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 1) (Şekil 1) (Şekil 2).

Postmenopozal hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen ortalama serum ve idrar NTX düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası serum NTX düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre anlamlı düzeyde daha yüksekken ($p<0,05$) bunun aksine ortalama idrar NTX düzeylerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşme izlendi ($p<0,05$) (Tablo 1) (Şekil 3-4).

Postmenopozal osteoporozlu hasta grubunda her hastanın tedavisi öncesi ve sonrası serum ve idrar NTX düzeylerindeki değişiklikler incelendiğinde idrar NTX (r: 0,909) ve serum NTX (r: 0,700) tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında kuvvetli pozitif bir ilişki saptandı (Şekil 3-4). Hasta ve kontrol grubunda ALP düzeyleri gözden geçirildiğinde hasta ve kontrol grubundaki tüm gönüllülerinin serum ALP düzeylerinin normal olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası düzeyler karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0,05$). Tedavi öncesi ALP düzeyleri ile idrar ve serum NTX düzeyleri karşılaştırıldığında idrar NTX düzeyleri ve ALP arasında negatif zayıf (r: -0,417, $p:0,054$), serum NTX ve ALP düzeyleri arasında ise pozitif zayıf bir ilişki (r: 0,312, $p: 0,157$) saptandı.

Tartışma

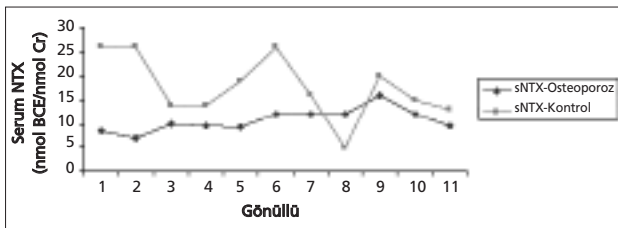
Osteoporozda kemik belirteçlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Koruyucu hekimlik kavramı yönünden ele alındığında erken kemik kaybının saptanması ve engellenmesinin her zaman hem maliyet hem de etkinlik yönünden tedavi kadar önemli olduğu gerçeği kabul edilmektedir. Ancak giderek kullanımı yaygınlaşan bu belirteçlerin farklı durum ve hastalıklarda çok fazla değişkenlik gösterdikleri belirlenmiştir. Hatta günün değişik saatlerinde, yaşam aktiviteleri ile, kullanılmakta olan

ilaçlar, yaş, cinsiyet, menopoz, kan ya da idrar örneğinin alınışı, saklanması gibi birçok faktörden etkilenecek beklenenden farklı sonuçlarla karşımıza gelebileceği bildirilmiştir (4-7). Bizim araştırmamızda başlangıç serum NTX düzeylerinin hasta grupta anlamlı düzeyde düşükken, idrar NTX düzeyinin aksine hasta grupta daha yüksek ancak istatistiksel olarak anlamsız düzeyde olduğu görülmüştür. Daha önceki çoğu araştırmada serum NTX düzeylerinin bizim araştırma sonuçlarımızın aksine osteoporozu olan hasta gruplarında idrar NTX düzeyleri gibi yüksek saptanmıştır (8,9). Serum NTX düzeylerinin daha önceki bazı araştırmalarda idrar NTX düzeylerine göre duyarlılığının daha düşük, değişkenliğinin yüksek olduğu ve kemik yıkımı belirteci olarak çok güvenilir bir parametre olmadığı bildirilmiştir (10). Araştırmamızdaki idrar NTX düzeylerindeki tedavi sonrasındaki anlamlı düzeyde düşüşü geçmiş literatür bilgisi ile paraleldir. Biraz önce sayılan nedenlerden dolayı araştırmamızda elde edilen başlangıç serum NTX düzeyleri yalnızca bu belirtecin duyarlılığının düşük, değişkenliğinin yüksek olması ile açıklanamaz. Serum NTX düzeylerinin tedavi sonrasında anlamlı düzeyde yükselmesi, tedavi öncesi ve sonrası serum NTX düzeyleri arasında kuvvetli pozitif ilişki olması ve aynı zamanda idrar NTX düzeyleri ile serum NTX düzeyleri arasında kuvvetli ancak negatif bir ilişki saptanması bu değişimin ve değerlerin anlamlı sonuçlar olarak yorumlanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Daha önceki araştırmalarda idrar NTX düzeylerinin değişkenliğinin in-

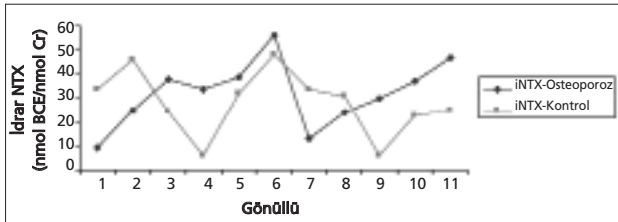
Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında serum ve idrar NTX düzeyleri

	Hasta grubu			Kontrol grubu	
	N	Ortalama ± Standart sapma		N	Ortalama ± Standart sapma
		Tedavi öncesi*	Tedavi sonrası*		
Serum NTX (nmol BCE/mmol Cr) *	11	10,74 ± 2,50	20,52 ± 3,05	11	17,55 ± 6,59
İdrar NTX (nmol BCE/mmol Cr)	11	32,02 ± 13,70	12,22 ± 5,45	11	28,11 ± 13,59

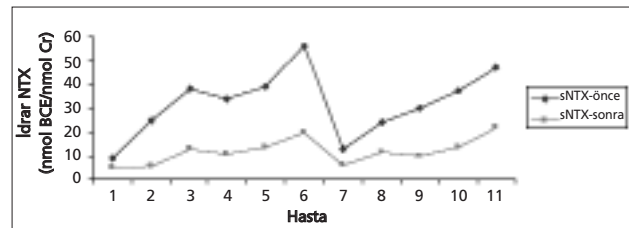
*: $p<0,05$, N- gönüllü sayısı



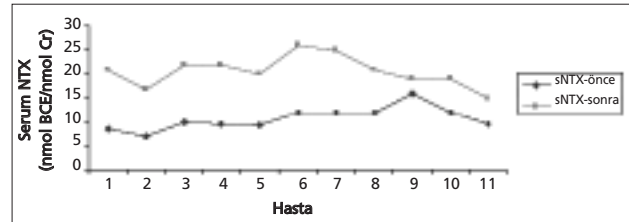
Şekil 1. Postmenopozal osteoporozlu hastalar ve kontrol grubunun serum NTX düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 2. Postmenopozal osteoporozlu hastalar ve kontrol grubunda idrar NTX düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Postmenopozal osteoporozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası idrar NTX düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Postmenopozal osteoporozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum NTX düzeylerinin karşılaştırılması

celendiği bir araştırmada intravenöz kalsiyum infüzyonu ile idrar NTX düzeylerinin değişkenlik göstermediği belirlenmiştir (11). Ancak serum kortizol düzeyleri ile etkilemediği gözlenmiştir (7). Bu nedenle bu değişkenliklerin araştırma sonuçlarını etkilemesini engellemek için kan ve idrar örneklerinin aynı saatlerde alınması ve aynı koşullarda saklanmasına özen gösterilmiştir. Bununla birlikte yine yapılan araştırmalarda mevsimsel değişkenlik hatta aydan aya değişkenlik olabildiği aynı kişide eř zamanlı ölçümlerde % 13 oranında değişkenlik olabildiği gözlenmiştir (12).

Daha önce yapılan birçok araştırmada üriner NTX düzeyleri ile lomber BMD düzeyleri arasında anlamlı ters ilişki olduğu gösterilmiştir (13,14). Iwamoto ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada idrar NTX düzeylerinde alendronat tedavisi ile 3. aydan itibaren anlamlı azalma olduğu ve bu artışın 12. aydaki DEXA değerlerindeki artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (15). Bizim araştırmamızda da bu ve diğer bisfosfonatlarla yapılan çalışmalarla paralel olarak 6. ayda idrar NTX düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olan düşüklük saptanmıştır. Bizim araştırmamızda olduğu gibi araştırmaların çoğu kısa dönem (ortalama 1 yıl) izlem sonuçlarına dayanmaktadır. Az sayıda uzun dönem izlem bulunmaktadır. Ste-Marie ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada Risedronat ile tedavi sonucu 5 yıllık izlemde idrar NTX düzeylerinin kısa dönemdekine benzer şekilde anlamlı olarak düşüdüğu gözlenmiştir (16).

N-telopeptidler özellikle son 10 yılda daha çok araştırma düzeyinde kemik metabolizmasını etkileyen durumların incelendiği çalışmalarda sıklıkla kullanılmıştır. Özellikle erken dönemde değişiklikler gösterdiğinden kemik yıkımını daha BMD ölçümlerinin etkilenmediği süreçte ortaya koyabildiği birçok araştırma sonucunda saptanmıştır (1,15,9,17). Bu durum tedavinin izlemi için de benzerlik göstermektedir. Yıllarla ifade edilebilen BMD izlem sonuçlarını beklemeden aylar içerisinde erken tedavi yanıtının belirlenmesi ve buna göre daha erken adımların atılması önemlidir. Özellikle yıkım belirteçlerinin tedavinin erken dönemlerinden itibaren (1-3 ay) değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (13,18). Aynı zamanda lomber BMD ile kesin karar verilemeyen olgularda tanı ve tedavi izleminde BMD sonuçları ile birlikte değerlendirilerek daha objektif sonuçlara ulaşılabilir. Yine 6 aylık ilaç kullanımı ile hem idrar hem de serum NTX düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Bu farklılık hem tanı hem de tedavinin başarısını değerlendirmede kullanılabilir.

N-Telopeptid düzeyleri ve kırık gelişimi üzerine yapılan çeşitli araştırmalarda hem geçmişte kırığı olan olgularda hem de izlem sırasında kırık gelişen olgularda kemik yıkım belirteçlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (19,20). Benzer sonuçlarla yine kırık riski olan olguların seçilmesinde kemik yıkım belirteçlerinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür (21). Bizim araştırmamızda ise kontrol ya da hasta grubunda yakın zamanda kırığı olan gönüllü olmadığından bu konuda yorum yapılmamıştır.

Araştırmamız sonuçlarına göre ALP düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak NTX düzeyleriyle karşılaştırdığında

beklenildiği gibi idrar NTX düzeyleri ile negatif zayıf, serum NTX düzeyleri ile ise pozitif zayıf bir ilişki saptanmıştır. Serum NTX düzeylerinin zayıf da olsa osteoblastik aktivite düzeyi ile doğrusal bir ilişkiye sahip olduğu görülmektedir. Bu ilişki de serum NTX düzeylerini inceleyen diğer araştırmalara bakıldığında farklı olduğu görülen sonuçlarımızın güvenilirliğini desteklemektedir. Araştırmamızda ALP düzeyleri ile ilgili tartişılabilecek bir yön izole kemik enzim düzeyleri olmayışıdır. Ancak tüm hastalarda gama glutamil transferaz enzim düzeyleri incelendiği ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinin tüm gönüllülerde normal olması, hiçbir gönüllünün bilinen karaciğer hastalığı olmaması ve aynı zamanda diğer kemik belirteçleri ile arasında zayıfta olsa ilişki olması nedeniyle bu sonuçların kemik ALP düzeylerini yansıttığını düşünmekteyiz. Sonuç olarak kemik yapım ve yıkım belirteçleri osteoporozun erken tanı ve tedavisinde, izleminde günlük pratikte kullanılan yöntemlere yardımcı olarak kullanılabilir. Yakın dönemde yapılan diğer araştırmalarda olduğu gibi özellikle idrar NTX düzeylerinin kemik metabolizmasıyla paralel değişiklikler gösterdiği, bunun yanında serum NTX düzeylerinin de benzer özelliklere sahip olduğu ancak değişkenliğinin daha fazla olduğu, yine daha önceki araştırmalarda duyarlılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak özellikle idrar NTX düzeyleri osteoporoz tanı ve izleminde kullanılan diğer yöntemlere yardımcı ve destekleyici bir yöntem olarak kullanılabilir ancak serum NTX düzeylerinin güvenilirlik ve doğruluklarının kanıtlanması için daha fazla sayıda hasta ve/veya sağlıklı gönüllüyü kapsayan çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Kim SW, Park do Jve ark. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J.* 2005;52:667-74.
2. Iwamoto J, Takeda T ve ark. Comparison of effect of treatment with etidronate and alendronate on lumbar bone mineral density in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J.* 2005;46:750-8.
3. 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; 79:1693-700.
4. Takahashi M, Kawana K ve ark. Biological variability of biochemical markers of bone turnover in healthy women. *Endocr Res.* 2002;28:257-64.
5. Seibel MJ, Lang M ve ark. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem.* 2001;47:1443-50.
6. Seibel MJ, Meier C ve ark. Seasonal variation of bone turnover? *J Bone Miner Res.* 2004;19:168-9.
7. Heshmati HM, Riggs BL ve ark. Effects of the circadian variation in serum cortisol on markers of bone turnover and calcium homeostasis in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:751-6.
8. Gertz BJ, Clemens JD ve ark. Application of a new serum assay for type I collagen cross-linked N-telopeptides: assessment of diurnal changes in bone turnover with and without alendronate treatment. *Calcif Tissue Int.* 1998;63:102-6.
9. Greenspan SL, Rosen HN ve ark. Early changes in serum N-telopeptide and C-telopeptide cross-linked collagen type 1

- predict long-term response to alendronate therapy in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3537-40.
10. Eastell R, Mallinak N ve ark. Chesnut C 3rd. Biological variability of serum and urinary N-telopeptides of type I collagen in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2000;15:594-8.
 11. Ledger GA, Burritt MF ve ark. Role of parathyroid hormone in mediating nocturnal and age-related increases in bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3304-10.
 12. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta.* 2001;313:95-105.
 13. Leung JY, Ho AY, Ip TP ve ark. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone.* 2005;36:358-64.
 14. Iwamoto J, Takeda T ve ark. Comparison of the effect of alendronate on lumbar bone mineral density and bone turnover in men and postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar 25.
 15. Iwamoto J, Takeda T ve ark. Early changes in urinary cross-linked N-terminal telopeptides of type I collagen level correlate with 1-year response of lumbar bone mineral density to alendronate in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2005;23:238-42.
 16. Ste-Marie LG, Sod E ve ark. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:469-76. Epub 2004 Oct 14.
 17. Raisz L, Smith JA ve ark. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int.* 2000;11:615-20.
 18. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem.* 1997;30:573-93.
 19. Obrant KJ, Ivaska KK ve ark. Biochemical markers of bone turnover are influenced by recently sustained fracture. *Bone.* 2005;36:786-92. Epub 2005 Mar 31.
 20. Minisola S, Pacitti MT ve ark. Bone turnover and its relationship with bone mineral density in pre- and postmenopausal women with or without fractures. *Maturitas.* 1998;29:265-70.
 21. Gerdhem P, Ivaska KK ve ark. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004;19:386-93. Epub 2003 Dec 22.