

Osteoporozlu Hastalarda Gözardı Edilen Bir Risk Faktörü: Sigara Kullanımı

A Neglected Risk Factor in Patients with Osteoporosis: Cigarette Smoking

Özlem Taşoğlu, Oya Özdemir*, Yeşim Gökçe Kutsal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi Kastamonu Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Literatürde sigara kullanımının osteoporoz için bir risk faktörü olduğuna dair artan sayıda kanıt yer almaktadır. Sigara kullanımının kemik kütlesi ve kırık riski ile ters yönde bir ilişkisi olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu ilişkinin büyüklüğü ve sigara ile ilişkili kemik kaybının geri dönüşümlülüğü konusu halen belirsizdir. Bu olgu sunumunda başlıca risk faktörü sigara kullanımı olarak belirlenen ve şiddetli osteoporozu olan bir postmenopozal kadın sunulmaktadır. Her ne kadar osteoporozlu hastaların tedavisinde esas olarak farmakolojik tedaviler ön planda olsa da, sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri için önerilerde bulunmanın da tedavinin tamamlayıcı bir parçası olduğu unutulmamalıdır. (Türk Osteoporoz Dergisi 2011;17:62-7)

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, kırık, sigara

Summary

In the literature, there is a growing evidence that cigarette smoking is a risk factor for osteoporosis. There have been numerous studies indicating that smoking is negatively inversely associated with bone mass and fracture risk. However, the magnitude of this relationship and the reversibility of smoking-associated bone loss remains unclear. In this case report, we have presented a postmenopausal woman with severe osteoporosis in whom cigarette smoking was identified as a major risk factor. Although primary effort has been directed towards appropriate pharmacological therapy, it should be kept in mind that recommendations for lifestyle alterations such as cessation of smoking should be an integral part of treatment in patients with osteoporosis. (Turkish Journal of Osteoporosis 2011;17:62-7)

Key words: Osteoporosis, bone mineral density, fracture, smoking

Giriş

Osteoporoz kemik kitlesinde azalma ve mikroyapısında bozulma sonucu kırığa yatkınlık ile karakterize bir sistemik iskelet hastalığıdır (1,2). Özellikle kalça kırıkları olmak üzere osteoporotik kırıkların morbidite ve mortalite oranları yüksek olup ülke ekonomisine ciddi bir yük getirmektedir (3). Dünya nüfusunun giderek yaşlanmakta olduğu gerçeği de göz önüne alındığında osteoporoz önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Bu durumda osteoporozun erken tanı ve tedavisi oldukça önem kazanmaktadır. Osteoporoz tanısında anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Değerlendirmenin başlangıcında hastadan hikaye alınırken osteoporoz gelişiminde etkili olduğu bilinen risk faktörleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bu faktörler arasında ileri yaş, genetik yatkınlık, beyaz ırka mensup olma, kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi,

hormonal durum, D vitamini eksikliği, kalsiyumdan fakir beslenme, sedanter yaşam tarzı, sigara kullanımı, alkol ve kafeinin fazla tüketilmesi, çeşitli ilaçlar ve bazı sistemik hastalıklar sayılabilir (1,4,5). Biz bu yazıda, osteoporoz gelişimi açısından sigara içme dışında herhangi bir risk faktörü bulunmayan postmenopozal bir kadın hastayı sunarak osteoporoz ve sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarını gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu

59 yaşında kadın hasta diz ağrısı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastaya yaklaşık 3 ay önce meniskopati tanısıyla artroskopik debridman uygulanmış fakat ağrılarında belirgin düzelme olmamıştı. Hastanın diz ağrısı dışında ek bir kas-iskelet sistemi yakınması mevcut değildi. Hastadan ayrıntılı hikaye alınırken 5 ay önce dual X-ray absorbsiyometri (DXA) (Hologic 4500 A DXA

cihazı) kullanılarak kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerinin ölçüldüğü öğrenildi (Tablo 1). Lumbal vertebra (total) T-skoru: -5.13 ve femur boynu T-skoru: -3.76 şeklinde tespit edilmesine rağmen hastaya herhangi bir osteoporoz tedavisi başlanmamıştı. Yine hastanın 5 ay önce çekilmiş lumbal spinal bilgisayarlı tomografisinde L4 vertebra süperior kesiminde kronik fraktüre ait bulgular olduğu belirlendi (Şekil 1). Hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendiğinde, bu bulgula-

Tablo 1. Hastanın lumbal bölge ve femur kemik mineral yoğunluğu değerleri

	T-skoru	Z-skoru	KMY (g/cm ²)
L1	-5,35	-4,19	0,336
L2	-6,06	-4,77	0,362
L3	-5,46	-4,10	0,483
L4	-3,87	-2,47	0,690
L1-L4	-5,13	-3,81	0,483
femur boynu	-3,76	-2,23	0,519
femur total	-3,38	-2,40	0,569

KMY: Kemik mineral yoğunluğu



Şekil 1. Bigisayarlı tomografisinde lumbal 4. vertebra süperior kesiminde kronik fraktüre ait bulgular

rın 3 yıl önce manyetik rezonans görüntülemesinde saptanan L4 vertebra kemik iliği ödemi lehine sinyal değişiklikleri ve yükseklik kaybı ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Osteoporozaya yönelik risk faktörlerini belirlemek amacıyla hasta tüm sistemleri içerecek şekilde ayrıntılı olarak sorgulandı. Hasta 5 yıl önce doğal yoldan menopoza girdiğini, kalsiyumdan zengin beslendiğini, güneş ışınlarına yeterince maruz kaldığını, düzenli olarak egzersiz yapmadığını fakat mesleği gereği hareketli bir yaşam tarzı olduğunu ifade etti. Sistemik herhangi bir yakınması ya da hastalığı olmayan, kortikosteroidler başta olmak üzere osteoporozaya neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü bulunmayan hastanın ailesinde de osteoporoz tanısı olan bir yakınının olmadığı öğrenildi. Hasta hayatının hiçbir dönemde alkol kullanmamıştı fakat 30 paket/yıl sigara kullanıcısıydı.

Fizik muayenede torasik kifozunda artış olduğu gözlenen hastanın bel hareketleri ağrısızdı ve perküsyonla torakal-lumbal vertebralarda hassasiyet saptanmadı. Hastanın kas iskelet sistemi muayenesi diz eklem hareketleri sırasında ağrı olması dışında normal sınırlar içerisindeydi. Hastanın vücut kitle indeksi 20 kg/m² olarak belirlendi.

İkincil osteoporoz nedenlerini araştırmak için yapılan laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid fonksiyon testleri, paratiroid hormon seviyesi ve 25(OH) vitamin D seviyesi (24,9 µg/L) normal olarak tespit edildi. Hastanın kan biyokimyası alkalen fosfataz düzeyindeki hafif yükseklik [165 U/L (N: 35-129 U/L)] dışında normaldi. Yaklaşık 5 ay önce L4 vertebra kırığı saptandığı dönemde -muhtemelen altta yatan malignansiyi ekarte etmek amacıyla- yapılan tetkiklerinde ise bu tetkiklere ilaveten periferik kan yayması, serum protein elektroforezi ve tümör belirteçlerinin de normal olduğu gözlemlendi. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre 'yerleşmiş osteoporoz' tanısı konulan hastaya haftalık 70 mg alendronat ve günlük kalsiyum- D vitamini replasmanı başlandı. Ayrıca hastaya egzersiz programı verildi, sigarayı bırakması önerildi ve 6 aylık aralarla düzenli kontrole çağırıldı.

Tartışma

Osteoporoz gelişiminde yaş, cinsiyet ve genetik özellikler gibi değiştirilmesi mümkün olmayan risk faktörlerinin yanı sıra beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, sigara-alkol kullanımı gibi bireyin yaşam tarzıyla ilişkili bazı değiştirilebilir faktörler de önemli rol oynamaktadır. Bu yazıda sigara kullanımı dışında risk faktörü olmayan bir postmenopozal kadın hastanın sunumuyla konuyla ilgili yayınları gözden geçirmek amaçlandı.

Literatürde sigara kullanımı ile kemik mineral yoğunluğu arasında negatif ilişki olduğu yönünde artan sayıda kanıt bulunmaktadır. Bu konuda son 10 yıl içerisinde yayınlanmış olan iki meta-analizde, özellikle postmenopozal kadınlarda sigara kullanımının kemik kaybına yol açtığı ortaya konmuştur (4,6). Fakat premenopozal kadınlarda benzer ilişkiyi göstermek konusunda başarısız olunmuştur (6,7). Bu noktadan yola çıkarak, sigaranın kemik

mineral yoğunluğu üzerindeki etkisinin kümülatif olduğu öne sürülmüştür. Sigara içen ve içmeyen premenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluklarının benzerken postmenopozal dönemde her 10 yıl için aradaki farkın %2 oranında arttığı ve 80 yaşına gelindiğinde her iki grubun kemik mineral yoğunlukları arasındaki farkın %6'ya kadar çıktığı bildirilmiştir (7). Bununla birlikte, yakın zamanda Japonya'da 20-40 yaş arası 789 kadının katıldığı bir çalışmada, premenopozal dönemde de sigaranın lumbal bölge kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). Bu bulgu, daha önceki bazı çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (9,10). Benzer sonuçların elde edildiği bu çalışmalarda öne çıkan ortak nokta ise katılımcıların nispeten fazla sayıda sigara kullanan bireylerden oluşması şeklinde ifade edilmiştir (8). Sigaranın kemik sağlığı üzerine olumsuz etkisinin doz bağımlı olduğu bilinmektedir. Günlük içilen sigara sayısının ve kullanım süresinin kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinde artışla doğru orantılı olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (4,6,7,11,12).

Kemik mineral yoğunluğunun üç önemli belirleyicisi olan yaş, cinsiyet ve genetik altyapının etkilerini kontrol altında tutabilmek amacıyla bu konuda bazı ikiz çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Hopper ve Seeman'ın yaptıkları bir çalışmada, sigara içmeyen ikiz eşiyile karşılaştırıldığında her bir 10 paket/yıl için lumbal bölgede %2, femur boynunda %0.9 oranında kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir (13). Otuz ile altmış beş yaş arası 146 ikiz kadınının değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise sigara kullanımının kemik mineral yoğunluğu için bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmiştir (14).

Her ne kadar erkeklerde sigara ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi inceleyen fazla sayıda araştırma olmasa da, elde edilen veriler erkeklerde de sigara kullanımının kemik kaybı için önemli bir risk faktörü olduğunu işaret etmektedir (15-17). Hatta erkeklerde sigaranın kemik kütlesi üzerine zararlı etkisinin kadınlara göre %50-%300 daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu cinsiyet farkı, erkeklerin daha fazla miktarda sigara içiyor olmasından ya da kadınlarda östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkisinden kaynaklanıyor olabilir (6).

Sigara osteoporoz için bağımsız bir risk faktörü olmakla birlikte bazı durumlar bu ilişkiyi güçlendirici rol oynayabilir. Tıpkı bizim hastamızda olduğu gibi literatürdeki bazı çalışmalarda özellikle vücut kitle indeksi 25'in altında olan kadınlarda sigaranın kemik kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (18). Hatta erişkin dönemdeki vücut kitle indeksinin yanı sıra doğum ağırlığının da ilerleyen yaşlarda sigaraya bağlı osteoporoz gelişimi riski üzerine etkili olduğu ifade edilmiş ve düşük doğum ağırlıklı erkek bebeklerde erişkin dönemdeki sigara kullanımının osteoporoz gelişimini artırdığını gösterilmiştir (19).

Sigara kullananlarda kemik mineral yoğunluğunun azalmasını yanı sıra kırık riskinde de belirgin düzeyde artış meydana gelmektedir. 1997 yılında yayınlanan bir meta-analizde, kadınlarda meydana gelen her 8 kalça kırığından birinin sigara kullanımına atfedilebileceği söylenmiştir. Ayrıca sigara kullananlarda kalça kırığı gelişimi bakımından relatif riskin yaşla yakından ilişkili

olduğu belirtilmiş; 50 yaşında sigara içen ve içmeyenlerde risk benzerken, 60 yaşına gelindiğinde sigara içenlerdeki riskin %17, 70 yaşında %41 daha fazla olduğu rapor edilmiştir (7). Seksen altı çalışmadan 40753 bireyin dahil edildiği bir başka meta-analizde ise tüm kemik bölgeleri için sigaranın kırık riskini kadınlarda %5, erkeklerde %11 artırdığı ortaya konmuştur. Tüm oluşan kırıklar içerisinde sigaraya bağlı olduğu kırıkların oranı lumbal vertebral ve kalça için sırasıyla kadınlarda %2,8 ve %6,4 iken erkeklerde %8,1 ve %9,9 olarak tahmin edilmiştir (6).

Benzer şekilde, 2005 yılında Kanis ve ark. yaptıkları meta-analizde (20) kırık riskinin sigara kullanan erkeklerde kadınlara göre belirgin düzeyde yüksek olduğunu vurgulamış ve her iki cinsten de en riskli bölge olarak da kalçayı göstermişlerdir. Fakat istatistiksel analizler sonucunda osteoporotik kırık riskinin %40'ını, kalça kırık riskinin %23'ünü kemik mineral yoğunluğundaki azalmayla açıklamak mümkün olmuştur. Kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak ortaya çıkan risk artışının sigara kullananların fiziksel aktivite düzeyinin daha düşük olmasına ve düşmelerine neden olabilecek sistemik hastalıklara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, sigaranın kemik mineral yoğunluğundaki azalmadan öte kemiğin mikromimarisini de değiştirerek kırılabilirlikte artışa neden olabileceği öne sürülmüştür. Gerçekten de, sigara kullananların dengesinin daha zayıf olduğu ve nöromusküler performanslarının bozulduğu ortaya konmuş ve bu durum sigaranın vasküler etkilerine bağlanmıştır (21). Bir başka çalışmada ise yaşlı bireyler arasında sigaranın ev kazaları için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (22). Yine de, sigaranın düşme riskini artırdığını söylemek için kanıtlar yetersizdir. Bugüne kadar bu etkileşimin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte üzerinde durulan bazı teoriler bulunmaktadır. Bunlardan en iyi bilineni sigaranın vücut kitle indeksini ve yağ oranını azaltarak etkili olduğu teoridir (4,6,18,23,24). Burada iştah azalmasının etkili olabileceği düşünülmektedir (25). Sigara kullanmayanlarda ise artan vücut kitle indeksinin mekanik yüklenmeyi arttırarak osteojenik bir stimulus ve androjenlerin östrojenlere ektraovaryan dönüşümü için ekstra bir yağ dokusu alanı oluşturduğu üzerinde durulmaktadır (26-31). Ayrıca sigara içenlerde daha sedanter bir hayat tarzı görülmekte ve kemikler üzerindeki mekanik yüklenme ile osteojenik stimulus bu nedenle de daha az olmaktadır (32).

Sigara içen kadınlarda menopoz yaşı içmeyenlere göre 1-2 yıl kadar daha erken olabilmektedir. Bu durum olası bir premenopozal over disfonksiyonunu akla getirmiştir (4,6,33-36). Sigara içenlerde yüksek serum seks hormon bağlayıcı globulin seviyelerine bağlı olarak dolaşımdaki serbest östrojenlerin miktarında azalma olması (37-40), yine muhtemelen östradiol 2-hidroksilaz aktivitesinin artması sonucu dolaşımdan hızla temizlenen düşük östrojenik etkili metabolitlerin oluşumu (41) ve sigara dumanında bulunan nikotin, kotinin ve anabasinin aromataz aktivitesini inhibe ederek östrojen yapımını azaltması (42) bu durumu açıklayabilecek mekanizmalardan bazılarıdır. Sigara kullananlarda östrojen klirensinin arttığını destekleyen bir diğer bulgu da, postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisiyle sigara

kullanmayanlara kıyasla daha düşük östrojen seviyelerine ulaşıldığı da saptanmış olmasıdır (43). Ayrıca kanıtlar kadınlardaki kadar tutarlı olmasa da, erkeklerde de üreme hormonlarının fonksiyonlarında sigaraya bağlı değişikliklerin etkili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur (44-46).

Sigara kullananların kan dehidroepiandrosteron sülfat, androstenedion ve kortizol seviyelerinin daha yüksek bulunması, sigaranın adrenal kortikal hormon seviyelerini değiştirerek de kemik kaybına yol açabildiğini düşündürmektedir (47,48). Bunlara ilave olarak, sigara kemik metabolizmasında rol oynayan paratiroid hormon (49-51) ve alkalin fosfataz (52) gibi diğer hormon ve enzimler üzerinde de etkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda ise sigara kullananlarda 25(OH) vitamin D seviyesini düşük olarak saptanmış (18,50,53), bu ilişkinin nedeni tam olarak ortaya konamamakla birlikte sigaranın karaciğer enzimlerini indüklemek yoluyla D vitamini metabolizmasını hızlandırabileceği öne sürülmüştür (18). Bir diğer hipotez ise sigaranın kalsiyumun barsaktan emilimini bozarak kemik kaybına katkıda bulunduğu (53).

Sigarada bulunan nikotinin osteoblast fonksiyonu üzerine toksik etkisi olduğu ve böylece bazal osteoblastik aktivitede azalmaya neden olarak doğrudan etki ile kemik kaybına yol açtığı düşünülmektedir (54). İn vitro çalışmalarda sigaranın osteoblast-benzeri hücrelerde proliferasyonu azalttığı ve kollajen sentezini bozduğu gösterilmiştir (55-57). Daha sonra hayvan deneylerinde de nikotin maruziyetinin yeni kemik oluşumunu bozduğu belirlenmiştir (58). Ayrıca sigara kullananlarda kemik rezorpsiyonuna neden olabilecek serbest radikal düzeylerinde de artış tespit edilmiştir. (59). Son olarak, nikotinin muhtemelen periferik vazokonstriktör etkisiyle ilişkili olarak iskemik osteonekroz için bir risk faktörü olduğu (60,61) göz önüne alındığında sigaranın kemik kan dolaşımını bozarak dolaylı bir etkisi olabileceği de görüşler bulunmaktadır (6).

Tüm bu olumsuz etkiler bir yana, sigara ve osteoporoz arasındaki ilişkinin kısmen ve zamanla geri döndürülebilir olabileceği yönünde görüşler mevcuttur. Bu hipotezin öne sürülmesinin en önemli nedeni geçmişte sigara içmiş kişilerin kemik mineral yoğunluklarının, halihazırda içenlerle hiç içmemişler arasında yer aldığı gösterilmesidir (32,62,63). Bu noktadan yola çıkarak, postmenopozal kadınlarda sigarayı bırakmanın hormonlar ve kemik döngüsü belirteçleri üzerindeki etkilerini araştırmak için randomize kontrollü bir çalışma planlanmıştır (64). Sigarayı bırakanlarda 6 haftanın sonunda kanda seks hormon bağlayıcı globulin, dehidroepiandrosteron ve idrarda N-telopeptid düzeylerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bu hipotez yapılan bir meta-analizle desteklenmiş olmakla birlikte anlamlı bir biyolojik etkinin oluşması için sigarayı bıraktıktan sonra geçmesi gereken süre hakkında yeterli veri olmadığı da görülmüştür (6). Yapılan bir başka çalışmada sigarayı bıraktıktan sonra kırık gelişme riskinde azalma olması için geçmesi gereken asgari sürenin 10 yıl olduğu rapor edilmiştir (65).

Sonuç olarak, sigara kullanımının osteoporoz ve buna bağlı kırık gelişimi açısından yaş, kilo, cinsiyet ve menopozal durumdan bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmektedir (6,7). Bu

konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, sigaranın kemik üzerine etkisinin geri dönüşümlü olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Bu durumda, osteoporoz tedavisinde ön plana çıkmış olan farmakolojik tedavilerin yanı sıra kemik sağlığını korumak amacıyla yaşam alışkanlıklarında da değişiklik yapılması gerektiği göz ardı edilmemelidir. Osteoporozu olan hastalara sigarayı bırakmaları konusunda gerekli önerilerde mutlaka bulunmalıdır.

Kaynaklar

1. Giampietro PF, Mc Carty C, Mukesh B, McKiernan F, Wilson D, Shuldiner A, et al. The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: a pilot study utilizing the Marshfield Clinic Personalized Medicine Cohort. *Osteoporosis Int* 2010;21:467-77.
2. Baheiraei A, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen ND, Nguyen TV. Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women: implications for prevention. *BMC Musculoskelet Dis* 2005;6:34.
3. Eryavuz Saridoğan M. Osteoporozun tanımı, sınıflandırılması ve epidemiyolojik çalışmalar. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi Osteoporoz Özel sayısı*, 2002;2:1-10.
4. Wong PKK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clinical Science* 2007;113:233-41.
5. Demirbağ D, Özdemir F, Türe M. Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density. *Rheumatol Int* 2006;26:530-5.
6. Ward KD, Klesges RC. A Meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001;68:259-70.
7. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315:841-6.
8. Tamaki J, Iki M, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Smoking among premenopausal women is associated with increased risk of low bone status. *J Bone Miner Metab* 2010;28:320-7.
9. Aloia JF, Vaswani AN, Yeh JK, Cohn SH. Premenopausal bone mass is related to physical activity. *Arch Intern Med* 1988;148:121-3.
10. McCulloch RG, Whiting SJ, Bailey DA, Houston CS. The effect of cigarette smoking on trabecular bone density in premenopausal women, aged 20-35 years. *Can J Public Health* 1991;82:434-5.
11. Cornuz J, Feskanich D, Willet WC, Colditz GA. Smoking, smoking cessation and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 1999;106:311-4.
12. Vogel JM, Davis JW, Nomura A, Wasnich RD, Ross PD. The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men. *J Bone Miner Res* 1997;12:1495-501.
13. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994;330:387-92.
14. MacInnis RJ, Cassar C, Nowson C, Paton LM, Flicker L, Hopper JL, et al. Determinants of bone density in 30 to 65 year old women: a twin study. *J Bone Miner Res* 2003;18:1650-6.
15. Seeman E, Melton LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983;75:977-83.
16. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC Jr. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992;117:286-91.
17. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:710-20.
18. Jones G, Scott FS. A cross sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breastfeeding, and sports participation. *J Bone Miner Res* 1999;17:1628-33.

19. Moinuddin MM, Jameson KA, Syddall HE, Sayer AA, Martin HJ, Robinson S, et al. Cigarette Smoking, Birthweight and Osteoporosis in Adulthood: Results from the Hertfordshire Cohort Study. *Open Rheumatol J* 2008;2:33-7.
20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2005;16:155-62.
21. Nelson HD, Nevitt MC, Scott SC, Stone KL, Cummings SR. Smoking, alcohol and neuromuscular and physical function of older women. *JAMA* 1994;272:1825-31.
22. Fletcher PC, Hirdes JP. Risk factor for accidental injuries within senior citizens homes: analysis of the Canadian Survey on Ageing and Independence. *J Gerontol Nurs* 2005;31:49-57.
23. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:666-74.
24. Khosla T, Lowe CR. Obesity and smoking habits. *Br Med J* 1971;4:10-3.
25. Rasmussen DD. Effects of chronic nicotine treatment and withdrawal on hypothalamic proopiomelanocortin gene expression and neuroendocrine regulation. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:245-59.
26. Daniel, M, Martin AD, Drinkwater D T. Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women. *Calcif Tissue Int* 1992;50:300-5.
27. Longcope C, Pratt JH, Schneider SH, Fineberg SE. Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:146-52.
28. Lindsay R, Cosman F, Herrington BS, Himmelstein S. Bone mass and body composition in normal women. *J Bone Miner Res* 1992;7:55-63.
29. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* 1985;37:411-7.
30. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:207-14.
31. Longcope C, Pratt JW, Schneider SH, Fineberg SE. Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;46:146-52.
32. Sneve M, Emaus N, Joakimsen RM, Jorde R. The association between serum parathyroid hormone and bone mineral density, and the impact of smoking: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:401-9.
33. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:502-14.
34. Cooper G, Sandler D, Bohlig M. Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology* 1999;10:771-3.
35. Jick H, Porter J. Relationship between smoking and age of natural menopause. *Lancet* 1977;1:1354-5.
36. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651-8.
37. Ortego-Centeno N, Muñoz-Torres M, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J. Bone mineral density, sex steroids, and mineral metabolism in premenopausal smokers. *Calcif Tissue Int* 1994;55:403-7.
38. Supervía A, Nogués X, Enjuanes A, Vila J, Mellibovsky L, Serrano S, et al. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:234-41.
39. Hajamor S, Despre's JP, Couillard C, Lemieux S, Tremblay A, Prud'homme D, et al. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism* 2003;52:724-30.
40. Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, Bondarenko I, Neer RM, Cauley JA, et al. The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN. *Osteoporosis Int* 2003;14:44-52.
41. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med* 1986;315:1305-9.
42. Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ. Nicotine, cotinine, and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro. *J Clin Invest* 1986;77:1727-33.
43. Bjarnason NH, Christiansen C. The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:590-6.
44. Barrett-Connor E, Khaw K-T. Cigarette smoking and increased endogenous estrogen levels in men. *Am J Epidemiol* 1987;126:187-92.
45. Foresta C, Ruzza G, Mioni R, Guarneri G, Gribaldo R, Meneghelo A, et al. Osteoporosis and decline of gonadal function in the elderly male. *Horm Res* 1984;19:18-22.
46. Murphy S, Khaw K-T, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner* 1993;20:133-40.
47. Khaw K, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1988;318:1705-9.
48. Baron JA, Comi RJ, Cryns V, Brinck-Johnsen T, Mercer NG. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:151-5.
49. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen K, Lappas G, Rosen T, Linstedt G, Lundberg P-A, Wilske J. Serum intact parathyroid hormone in a random population Bengtsson B-A. sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1995;56:104-8.
50. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosén T, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1995;56:104-8.
51. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:920-6.
52. Gordon T. Factors associated with serum alkaline phosphatase level. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:187-90.
53. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999;14:215-20.
54. Walker LM, Preston MR, Magnay JL, Thomas PB, El Haj AJ. Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone* 2001;28:603-8.
55. Fang M A, Frost PJ, Iida-Klein, Hahn TJ. Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Bone* 1991;12:283-6.
56. Ramp WK, Lenz LG, Galvin RJ. Nicotine inhibits collagen synthesis and alkaline phosphatase activity, but stimulates DNA synthesis in osteoblast-like cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;197:36-43.
57. Lenz LG, Ramp WK, Galvin RJ, Pierce WM. Inhibition of cell metabolism by a smokeless tobacco extract: tissue and species specificity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199:211-7.
58. Riebel GD, Boden SD, Whitesides TE, Hutton WC. The effect of nicotine on incorporation of cancellous bone graft in an animal model. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:2198-202.
59. Duthie GG, Arthur JR and James WP. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1061-3.
60. Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, et al. Association of cigarette smoking, and occupational status with the risk of alcohol intake, idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 1993;137:530-8.
61. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1988;234:115-23.

62. Nguyen TV, Kelly PJ, Sambrook PN, Gilbert C, Pocock NA, Eisman JA. Lifestyle factors and bone density in the elderly: implications for osteoporosis prevention. *J Bone Miner Res* 1994;9:1339-46.
63. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:666-74.
64. Oncken C, Prestwood K, Cooney JL, Unson C, Fall P, Kulldorff M, et al. Effects of smoking cessation or reduction on hormone profiles and bone turnover in postmenopausal women. *Nicotine Tob Res* 2002;4:451-8.
65. Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 1999;106:311-4.