

Osteoporoz Sınıflandırma, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Osteoporosis Classification, Etiology And Risk Factors

Öz

Osteoporoz özellikle yaşlı popülasyonu etkileyen, kemik kütesinin azaldığı ve kemik yapısının bozulduğu ve buna bağlı olarak kırık gelişme riskinin arttığı metabolik bir kemik hastalığıdır. Çoğunlukla asemptomatiktir ve kırık gelişimine kadar tanı almaz. Osteoporoz sınıflandırması primer ve sekonder olarak yapılmaktadır. En sık sebepleri primer sebepler olan postmenopozal ve senil osteoporozdur. Sekonder osteoporozun en sık sebebi ise glukokortikoid osteoporozudur. Etiyolojide ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut ağırlığı, yetersiz fiziksel aktivite, yetersiz D vitamini alımı, aşırı alkol ve tütün kullanımı gibi pek çok faktör yer. Etiyolojide yer alan sebeplerin çoğu osteoporoz için aynı zamanda risk faktörlerini oluşturmaktadır. Erken tanı, fraktür gelişimini öngörmek ve uygun tedavi başlamak özellikle yaşlı nüfusta hastalığın mortalite ve morbiditesini azaltmak açısından önemlidir.

Abstract

Osteoporosis is a metabolic bone disease which usually effects the elderly and characterized by decreased bone mass, deteriorated bone quality, leading to increased fracture risk. It is usually asymptomatic until the fracture occurs. Osteoporosis classified as primary and secondary. The most common types of osteoporosis are premenopausal and age-related (senile) osteoporosis which are the primary reasons. The most common cause of secondary osteoporosis is glucocorticoid induced osteoporosis. Factors such as advanced age, female sex, low body weight, lack of physical activity, inadequate vitamin D intake, excessive tobacco use and heavy drinking play a role in the etiology of osteoporosis. Etiologic factor and risk factors are very similar. Early diagnose, to predict a fracture before it happens and to start the appropriate treatment is very important to decrease the morbidity and mortality of the disease especially in the elderly population.

Osteoporoz kemik kütlesi ve kemiğin mikro-mimarisinin bozulduğu, kemik gücünün azaldığı metabolik bir iskelet sistemi hastalığıdır ve buna bağlı olarak frajilite ve fraktür yatkınlığı artmıştır(1,2,3). Osteoporoz kelimesi yunanca 'osteon'(kemik) ve 'poros'(küçük delik) kelimelerinden köken alır ve otopsi sırasında insan kemiklerinde izlenen kavileri tanımlamak için 19. Yüzyılda Fransız patoloğ Jean Lobstein tarafından kullanılmıştır (4, 5). Osteoporoz ciddi bir halk sağlığı problemidir ve ölüm yaşının artmasına bağlı olarak prevalansı artmıştır (6).

Kemik doku aktif ve değişken bir dokudur. Osteoklastlar endosteal kemik yüzeyinde yer alır ve makrofaj ve monositler gibi hematopoetik hücre kökenlidir, osteoblastlar

Asist. Dr. Merve Yıldız YARDIMCI
İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Asist. Dr. Merve Yıldız YARDIMCI
İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bahçelievler, İstanbul

Tel/phone: +90 212 496 50 00

E-mail:dr.merveyildiz@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Osteoporoz, Etiyoloji, Sınıflandıma, Risk faktörleri, Osteoporotik fraktür

Keywords:

Osteoporosis, Etiology, Risk Factors, Osteoporotic fracture

Geliş Tarihi - Received

12/03/2019

Kabul Tarihi - Accepted

14/04/2019

ise mezenkimal hücrelerden köken alırlar. (7) Kemik kütlesi kemik oluşumunda rol oynayan osteoblastlar ile kemik rezorbsiyonunu sağlayan osteoklastlar arasındaki dengeye bağlı şekillenir. Osteoporozda bu iki mekanizma arasındaki denge bozulmuştur (8,9). Osteoporoz multiffaktoryel, yaş-ilişkili bir hastalıktır ve kemik mikroçevresindeki disregulasyondan etkilenir (9).

İskeletin büyüme ve gelişme çağında optimal kemik kütesinin gerisinde kalınması, yeni kemik oluşumu sırasında artmış kemik rezorbsiyonuna karşılık yeterli formasyonun sağlanamaması, iskelet mikro-mimarisinin bozulmasına ve kemik kütle kaybına yol açabilecek aşırı kemik rezorbsiyonu olması kemik kırılabilirliğinin artmasına sebep olan bazı mekanizmalardır. Buna ek olarak fragilitate fraktürlerinin oluşumunda düşme sıklığı ve düşme şeklinin direkt olarak etkisi vardır (10). Yeni kemik oluşumunu sınırlandıran veya kemik yıkımını artıran herhangi bir durum ilerleyen yaşlarda osteoporoz gelişimine yatkınlığı artırır (7).

Osteoporozda hem Kemik Mineral Dansitesi(BMD), hem de kemik kalitesi etkilenir. Klinik pratikte BMD ölçümü, DXA(dual enerji x-ray absorpsiyometri) ile farklı vücut bölgelerinden yapılabilmektedir. Klinik pratikte en sık ölçüm yapılan bölgeler, lomber vertebra, proksimal femur, ön kol ve kalkaneus kemiğidir (11). Epidemiyolojik verilere göre, kemik kaybı hem kadın hem de erkekte meydana gelmektedir ve bu durum yaşlanma sürecinin doğal bir sonucudur (12,3). Kemik yoğunluğu ölçümü DXA ve QCT ile yapılabilmektedir ancak QCT ile yüksek miktarda radyasyon maruziyeti olduğundan sıklıkla DXA ile ölçümler tercih edilmektedir (3).

Osteoporozla ilgili farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Kimi kaynaklarda primer ve sekonder sebeplere göre sınıflandırılırken, bazı kaynaklarda herediter ve kazanılmış, generalize ve bölgesel şeklinde sınıflamalar da mevcuttur (7,13).

Osteoporoz basitçe primer ve sekonder nedenler olarak ayrılabilir (14,4). Postmenopozal ve senil osteoporoz en sık klinik formudur ve primer sebeplerdir. Sekonder sebepler ise altta yatan hastalıklara, immobilizasyon gibi durumlara ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişir (13).

Çocuk yaş grubunda osteoporoz klasifikasyonu değişiklik gösterir. Primer osteoporoz grubunda idiopatik juvenil osteoporoz, osteogenezis imperfekta ve osteoporoz-psödoglioma sendromu yer alır. İdiopatik juvenil osteoporoz çok nadir görülen, 12-16 yaşlarında başlayan, 2-4 yıl süren, genellikle kendini sınırlayan bir durumdur. Sekonder osteoporoz ise serebral palsy, juvenil idiopatik artrit, kaslar distrofiler, anoreksia nervosa, nefrotik sendrom, maligniteler, kafa travması gibi durumlarda görülür ve altta yatan hastalığa ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar (15,7).

Postmenopozal osteoporozda östrojen eksikliği, yani hipogonadizm ve yaşlanma primer olarak sorumlu tutulmaktadır. Östrojen azlığında osteoblast ve osteoklastların yaşam süresi kısalmış ve kemik yapısını bozarak fragilitateyi artırabilecek apoptoz ürünleri kemikte birikir (12). Kadınlarda DXA ve QCT(kantitatif bilgisayarlı tomografi) ile yapılan ölçüm sonuçları perimenopozal 6-10 yıllık dönemde trabeküler kemik kütesinde %20-30, buna ek olarak kortikal kemik kütesinde de %10 civarı azalma meydana geldiğini ortaya çıkarmış-

tır (16,17). Post menopozal süreçte kemik kaybı yavaş ancak sürekli bir halde devam eder. Erkek cinsinde perimenopozal dönem gibi kemik kütesinde ani kaybın izlendiği bir dönem yaşanmadığından kadına göre daha az bir kemik kütesi kaybı olur ve osteoporoz daha geç izlenir (16,18). Bu durum altmışlı yaşlardaki kadınların %10-15'inde vertebral fraktür izlenmesini ve erken menapozun kemik üzerindeki etkilerini açıklamaktadır (17). Osteoporoz ile ilgili çalışmalar ve koruyucu tedbirler daha çok kadınlar üzerine yoğunlaşmıştır ancak erkek osteoporozunun da önemli olduğu unutulmamalıdır. Erkek hastalarda özellikle sık karşılaşılan 3 hasta grubu ciddi risk altındadır; daha önce bir yetmezlik fraktürü geçirmiş olanlar, en az 3 aydır glukokortikoid tedavisi alanlar ve prostat kanseri için androjen baskılama tedavisi alanlar (19,20). Erkeklerdeki osteoporotik kırıklar üzerine 50 yaş üzerinde 6000 hasta ile yapılan prospektif çalışmada ise ileri yaş, trisiklik antidepressan kullanımı, nöromusküler fonksiyon bozukluğu ve depresif duygudurumu olan hastalarda nonvertebral osteoporotik kırık riskinin arttığı gösterilmiştir (21).

Osteoporoz fraktür gelişimine kadar sessiz ilerleyip, çoğunlukla tanı almayabilir.(9,18) Osteoporotik kalça fraktürleri en tehlikeli ve morbiditesi en yüksek olan fraktürlerdir ve geriatrik popülasyonda, kalça fraktürü gelişen hastaların %20-30'unda, takip eden bir yıl içinde mortalite gelişmektedir (6,22). Erkek hastalarda mortalite kadınlara göre yaklaşık 2 kat fazladır, mortalite gelişmeyen grupta da tekrar fraktürler izlenmektedir (18,19,21,22). Özellikle bu hasta grubunda kırık gelişmeden osteoporozu tanımak ve uygun tedaviyi başlamak hayati önem taşımaktadır (22).

Sekonder osteoporoz, postmenapozal durum ve yaşlanma harici bir sebeple ortaya çıkan osteoporoz olarak tarif edilmiştir. Endokrin, romatolojik hastalıklar, genetik, nörolojik ve daha pek çok sebebi olabilir (18,23,24).

Endokrin problemler sekonder osteoporozun önemli bir sebebidir. Glukokortikoidlere bağlı osteoporoz kırık insidansı yüksek olduğu ve glukokortikoid tedavisi sık uygulanan bir tedavi olduğundan sekonder osteoporozun en önemli nedenlerinden biridir (22). Glukokortikoidlerin endojen fazla salgılanması veya ilaç olarak kullanılmasına bağlı olarak gelişir. Klinik pratikte iyatrojenik osteoporozun en sık sebebi de glukokortikoid osteoporozudur (12,25). Glukokortikoidler basitçe, osteoblast öncülerinin üretimini azaltmasına ve aynı zamanda matur osteoblastların apoptozunda artışı neden olarak yeni kemik yapımını önler. Primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, akromegali, tip1 ve tip 2 Diyabetes Mellitus, büyüme hormonu yetersizliği, erkek hipogonadizmi, d vitamini eksikliği bilinen önemli endokrinolojik sekonder sebeplerdir. Romatolojik hastalıklar zemininde de osteoporoz gelişebilmektedir. Burada bir diğer önemli faktör bu hastalardaki fiziksel inaktivite, uzun süre ve yüksek doz steroid kullanımı, diğer immunsupresif ilaçların kullanımının da osteoporoz gelişimine destek olmasıdır. Premenopozal Sistemik Lupus Eritematozus hastalarının %50'sinde kemik mineral yoğunluğu düşük olarak ölçülmüştür. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ankilozan spondilit hastalarında osteoporoz önemli ve beklenen bir komplikasyondur (24,25).

Multiple skleroz, Parkinson hastalığı ve spinal kord yaralanması sekonder osteoporoz gelişiminin izlendiği nörolojik hastalıklardandır. Parkinson hastalarında sık düşmeler ve mobilitede azalma, spinal kord yaralanmalarında immobilizasyon, Multiple Skleroz'da ise immobilizasyon, denge bozuklukları ve eşlik eden D vitamini düzey düşüklüğü osteoporoz açısından suçlanmaktadır (24,25).

Sekonder osteoporozun hematolojik bazı sebepleri multiple myelom, sistemik mastositoz ve talasemi majördür. İdiopatik hiperkalsüri, renal tübüler asidoz ise renal sebepleridir. Enfeksiyöz sebep olarak HIV (insan immün yetmezlik virüsü) örnek verilebilir, aynı zamanda antiretroviral tedaviler de osteoporoz yatkınlığını artırmaktadır (24,25). Gastrointestinal sistem hastalıklarından malabsorbsiyon sendromları, inflamatuvar barsak hastalıkları, bariatrik cerrahi, Çölyak hastalığı sekonder osteoporozu sebep olabilmektedir (24, 26). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), konjestif kalp yetersizliği, anoreksiya nervosa ve immunitenin etkilendiği transplantasyon ile AIDS (edinsel immün yetmezlik sendromu) de sekonder osteoporozu neden olabilen diğer hastalıklardır (24,25).

İlaçlara bağlı olarak gelişen sekonder osteoporozun en önemli örneği daha önce de bahsedildiği gibi glukokortikoid osteoporozudur ancak bunun dışında proton pompa inhibitörleri, antiepileptikler, heparin, depo medroksprogesteron asetat (DMPA), oral kontraseptifler, andorjen baskılayıcı tedaviler, lityum, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), fizyolojik dozun üzerindeki tiroid hormonlar, kalsinörin inhibitörleri, antiretroviral tedavi, warfarin, loop diüretikleri (23,24,25,27).

Sekonder osteoporozun oldukça nadir izlenen diğer sebepleri ise gebelik ilişkili osteoporoz, Gaucher hastalığı, Rett sendromu, mukopolisakkaridozlar, sistemik skleroz, homostinüri, kistik fibroz ve primer bilier sirozdur (14,28).

Osteoporoz etyolojisinde pek çok faktör yer almaktadır. Bunların başında östrojen eksikliği ve yaşlanma yer alır. Geç menarş, erken menapoz, ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, kilo kaybı, diğer risk faktörleridir (29).

Osteoporoz etyolojisinde nutrisyonel faktörler ve yaşam tarzı büyük rol oynar. Diyetle yetersiz kalsiyum, D vitamini ve protein alımı, yetersiz fiziksel aktivite, aktif tütün kullanımı, günde 3 birimden fazla alkol kullanımı bu faktörlerdendir. Özellikle diyetle yeterli miktarda kalsiyum alınması optimal kemik kütesinin sağlanmasında ve ileriki yaşlarda korunmasında oldukça önemlidir. Bazı çalışmalarda günlük kalsiyum alımı 700–800 mg'dan düşük olduğunda, osteoporozu ve fraktürlere yatkınlığın arttığı gösterilmiştir. Vitamin D, kalsiyum emiliminde ve kemik sağlığı için önemli rol oynadığından kalsiyum replasmanı beraberinde verilmesi önerilmektedir. Yumurta sarısı, tuzlu su balıkları ve karaciğer D vitamininden zengin besinlerdir, ayrıca günlük yeterli miktarda güneş ışığına maruz kalınması da D vitamini aktifleşmesi için önemlidir. Diyetle yeterli protein alınmadığında da, yenilenen kemik için artan amino asit ihtiyacı karşılanamaz (28,30). Osteoporozdan korunma için önlemler çocukluk çağından itibaren alınmalıdır ve erişkinlikte de yaşam tarzı düzenlemeleri ile bireylerin kemik sağlığına

dikkat etmesi sağlanmalıdır. Çalışmalar haftada 2-4 kere güçlendirme egzersizleri yapılmasının direkt kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi olduğunu ortaya koymuştur (31).

Osteoporoz için pek çok risk faktörü vardır. Ebeveynlerde kalça kırığı öyküsü, ileri yaş, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, malabsorbsiyon sendromları, romatoid artrit gibi osteoporozla kesin olarak ilişkilendirilmiş hastalık varlığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tip 1 DM, primer veya sekonder östrojen eksikliği, prematür menapoz, uzamış immobilite, diyetle Ca ve D vitamini yetersiz alınması, aktif tütün kullanımı, aşırı alkol alımı (günde 3 birim ve üstü), yetersiz fiziksel aktivite ve osteoporoz gelişimine sebep olabilecek ilaçların kullanımı osteoporoz için önemli risk faktörleridir (2,17, 31,32). Bunlara ek olarak kalp yetersizliği, kronik psikolojik stres durumları, kronik karaciğer hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıkları da diğer risk faktörleridir (26,33,34,35). Kronik psikolojik stres hipotalamo-hipofiz aksı aktifleştirerek ACTH (adrenokortikotropik hormon) salınımını, buna bağlı olarak da glukokortikoid salınımını artırarak bu etkiye sebep olur (34).

Osteoporotik fraktür gelişimi için majör klinik risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, daha önce osteoporotik kırık geçirmiş olmak, ailede kalça fraktürü öyküsü, glukokortikoid tedavisi, düşük BMI, tütün kullanımı, sık düşme öyküsü, aşırı alkol tüketimi olarak sıralanabilir (29). Kemik mineral yoğunluğu azaldıkça osteoporotik kırık gelişimi sıklığı da artmaktadır (17).

Osteoporoz ve osteoporotik fraktür gelişimi açısından risk faktörleri benzerlik gösterdiğinden bütün faktörler toplu olarak Tablo-1'de detaylı listelenmiştir.

Osteoporoz ve fraktür riskini hesaplamak için FRAX® (fraktür riski değerlendirme aracı) geliştirilmiştir. Algortimada bilinen risk faktörleri ile femoral boyun kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri doldurularak, gelecek 10 yılda hastanın majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı gelişme ihtimali değerlendirilir. Femur boyun KMY doldurulmak zorunda değildir. (17,29,38,39). Majör osteoporotik kırık açısından değerlendirme sonucu <%10 ise düşük riskli, %10-20 arasında ise orta riskli, >%20 ise yüksek riskli olarak yorumlanır. Kalça kırığı için ise > %3 sonuçlar riskli olarak yorumlanır. FRAX®'ta vertebral KMY kullanılmamasının sebebi yaşlı hastalarda spondiloz sebebiyle oluşacak artefaktların yanlış KMY değerleri verebilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple FRAX kullanımı 50-60 yaş üzerinde, osteoporoz tedavisi almayan ve kalça fraktürüne yatkın hastalar için daha uygundur (17,38,39).

Osteoporoz risk değerlendirilmesinde kullanılacak diğer araçlara örnek olarak; Erkek Osteoporoz Tahmini Skoru (the Male Osteoporosis Risk Estimation Score), Osteoporoz Öz Değerlendirme Tarama Aracı (the Osteoporosis Self Assessment Screening Tool), Osteoporoz Risk Değerlendirme Aracı (the Osteoporosis Risk-Assessment Instrument), Basit Hesaplı Tahmini Osteoporoz Risk Skoru (the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation Score) verilebilir. Bu araçların kullanımı FRAX®'in geliştirilmesinden sonra sınırlanmıştır (36,40).

Tablo 1- Osteoporoz ve Fraktür Oluşumu İçin Risk Faktörleri (Kling ve ark'ı tarafından yayınlanan derlemeden modifiye edilmiştir (13,14, 17, 27, 29, 35,36, 37)).

Kişisel durum ve Yaşam şekli ile ilgili faktörler	Alkol (≥3 kadeh/gün) Aluminyum(ör: antiasitler) Aşırı Vit A alımı Sık düşmeler Yüksek kafein alımı Fazla tuz alımı İmmobilizasyon Sedanter yaşam Düşük beden kitle indeksi Diyette az kalsiyum alımı Tütün kullanımı(aktif veya pasif) D Vitamini yetersizliği Demans Kadın cinsiyet Beyaz ırk	Diğer Hastalıklar	Alkolizm Amiloidoz Kronik metabolik asidoz Konjestif kalp yetersizliği Depresyon Amfizem Terminal dönem böbrek hastalığı Epilepsi İdiopatik Skolyoz Multiple Skleroz Musküler Distrofi Post-transplant kemik hastalığı Yetişkinen olan önceki kırık öyküsü Sarkoidoz Organ Transplantasyonu
Genetik hastalıklar	Kistik fibroz Ehler-Danlos sendromu Gaucher Sendro Glikojen depo hastalığı Hemokromatoz Homosistinüri Hipofosfotazya İdiopatik hiperkalsiüri Marfan sendromu Menkes hastalığı Osteogenezis İmparfekta Ebeveynlerde kalça fraktürü öyküsü Porfiri Riley-Day sendromu Epidermolizis Bülloza	İlaçlar	Antikoagülanlar(heparin) Antikonvülzanlar Aromataz inhibitörleri Sitotoksik ilaçlar Barbitüratlar Kemoterapötik ajanlar Siklosporin A Depo medroksiprogesteron Glukokortikosteroidler(≥5 mg/gün prednizolon veya ekivalanı ≥3 ay boyunca) Gonadotropin releasing hormon agonisleri Lityum Oral Hipoglisemik Ajanlar Proton pompa inhibitörleri Takrolimus Selektif Serotonin Geri-alım İnhibitörleri
Hipogonadal durum	Androjen duyarsızlığı Anorexia Nervosa Hipotalamik Amenore Hiperprolaktinemi Panhipopituitarizm Prematur ovaryan yetersizlik Turner Sendromu Klinefelter Sendromu	Romatizmal ve otoimmün hastalıklar	Ankilozan Spondilit Romatoid Artrit Sistemik lupus eritematozus Sistemik skleroz
Endokrin hastalıklar	Adrenal yetersizlik Cushing Hastalığı Diyabetes Mellitus Hiperparatiroidizm Tirotoksikoz Akromegali	Hematolojik hastalıklar	Hemofili Lösemi Multiple Myelom Orak hücreli anemi Sistemik mastositoz Talasemi major
Nutrisyonel ve Gastrointestinal hastalıklar	Çölyak hastalığı Gastrektomi İnflamatuvar barsak hastalığı Malabsorbsiyon Pankreas hastalıkları Geçirilmiş GIS cerrahi Primer bilier siroz Kronik karaciğer hastalığı Pernisiyöz anemi Parenteral beslenme		

Kaynaklar

- 1- Nanes MS, Kallen CB. Osteoporosis. *Semin Nucl Med.* 2014;44:439-50. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.06.006.
- 2- Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med (Lond).* 2015;15 Suppl 6:s92-6. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s92.
- 3- Castro-Mateos I, Pozo JM, Cootes TF, Wilkinson JM, Eastell R, Frangi AF. Statistical shape and appearance models in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:163-73. doi: 10.1007/s11914-014-0206-3.
- 4- Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, Maier AB. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia. *Ageing Res Rev.* 2012;11:320-4. doi: 10.1016/j.arr.2012.01.001.
- 5- Holroyd C, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and classification of osteoporosis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology. 6th Ed. Elsevier*; 2015:1633-40
- 6- Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:S3-11.
- 7- Sinaki M. Osteoporosis. Cifu D, Kaelin D, Kowalske KJ, Lew HL, Miller MA, Ragnarsson KT, Worsowicz G. *Braddom's Physical Medicine & Rehabilitation. 5th Edition, Elsevier*; 2016:747-68
- 8- Komori T. Animal models for osteoporosis. *Eur J Pharmacol.* 2015;759:287-94. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.028.
- 9- Yu B, Wang CY. Osteoporosis: The Result of an 'Aged' Bone Microenvironment. *Trends Mol Med.* 2016;22:641-4. doi: 10.1016/j.molmed.2016.06.002.
- 10- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-25.
- 11- Lu Y, Genant HK, Shepherd J, Zhao S, Mathur A, Fuerst TP et al. Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. *J Bone Miner Res.* 2001;16:901-10. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.5.901.
- 12- Briot K, Roux C, Cooper C. Osteoporosis: Pathogenesis and Clinical Features. Bijlsma JWJ, Hachulla E. *Eular Textbook on Rheumatic Disease. 2nd Ed. BMJ*; 2015: 870-890
- 13- Graham P, Adler RA, Bonner FJ, Kasturi G. Osteoporozun Önlenme ve Tedavisi. Frontera WR, DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, Lawrence RR. *DeLisa Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar*; 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:979-1014
- 14- Marcucci G, Brandi ML. Rare causes of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12:151-6. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.151.
- 15- Shaw NJ. Osteoporosis in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2007;92:169-75.
- 16- Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin Ther.* 2015;37:1837-50. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.06.006.
- 17- Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:155-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008.
- 18- Adler RA. The need for increasing awareness of osteoporosis in men. *Clin Cornerstone.* 2006;8 Suppl 3:S7-13. Review.
- 19- Adler RA. Osteoporosis in men: recent progress. *Endocrine.* 2013;44:40-6. doi: 10.1007/s12020-013-9880-7.
- 20- Adler RA. Epidemiology and pathophysiology of osteoporosis in men. *Curr Osteoporos Rep.* 2006;4:110-5.
- 21- Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clin Epidemiol.* 2015;7:65-76. doi: 10.2147/CLEP.S40966.
- 22- Rizzoli R, Branco J, Brandi ML, Boonen S, Bruyère O, Cacoub P et al. Management of osteoporosis of the oldest old. *Osteoporos Int.* 2014;25:2507-29. doi: 10.1007/s00198-014-2755-9.
- 23- Hudec SM, Camacho PM. *Endocr Pract.* 2013;19:120-8. doi: 10.4158/EP12059.RA.
- 24- Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:911-35. doi: 10.1016/j.beem.2014.07.002.
- 25- Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R131-51. doi: 10.1530/EJE-15-0118.
- 26- Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas.* 2013;76:315-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.09.009.
- 27- Petty SJ, Wilding H, Wark JD. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics-a Review. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14:54-65. doi: 10.1007/s11914-016-0302-7.
- 28- Streeten EA, Jaimungal S, Hochberg MC. Pathophysiology of osteoporosis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology. 6th Ed. Elsevier*; 2015:1650-55
- 29- Tobias JH. Clinical features of osteoporosis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology. 6th Ed. Elsevier*; 2015:1641-49
- 30- Zhu K, Prince RL. Lifestyle and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13:52-9. doi: 10.1007/s11914-014-0248-6.
- 31- Nachtigall MJ, Nazem TG, Nachtigall RH, Goldstein SR. Osteoporosis risk factors and early life-style modifications to decrease disease burden in women. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56:650-3. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182aa1daf.
- 32- Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. Assessment of postmenopausal women and significant risk factors for osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65:591-6. doi: 10.1097/OGX.0b013e3181fe6d30.
- 33- Aluoch AO, Jessee R, Habal H, Garcia-Rosell M, Shah R, Reed G et al. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10:258-69. doi: 10.1007/s11914-012-0115-2.
- 34- Azuma K, Adachi Y, Hayashi H, Kubo KY. Chronic Psychological Stress as a Risk Factor of Osteoporosis. *J UOEH.* 2015;37:245-53. doi: 10.7888/juoeh.37.245.
- 35- Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:52-64. doi: 10.1177/0884533612470145.
- 36- Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23:563-72. doi: 10.1089/jwh.2013.4611.
- 37- Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed. Mc Graw Hill*; 2012:3120-35
- 38- Silverman SL, Komm BS, Mirkin S. Use of FRAX®-based fracture risk assessments to identify patients who will benefit from osteoporosis therapy. *Maturitas.* 2014;79:241-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.007.
- 39- Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med.* 2010;122:82-90. doi: 10.3810/pgm.2010.01.2102.
- 40- Crandall CJ. Risk Assessment Tools for Osteoporosis Screening in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13:287-301. doi: 10.1007/s11914-015-0282-z.