

Doruk Kemik Kütlesi. Heredite ve Değiştirilebilen Faktörlerin Rolü

Peak Bone Mass. The Role of Heredity and Modifiable Factors

Taciser Kaya*, Rezzan Günaydın*

ÖZET

Osteoporoz, düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize bir metabolik kemik hastalığıdır. Düşük doruk kemik kütlesi osteoporoz için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Heredite, fiziksel aktivite düzeyi ve beslenme, doruk kemik kütlesi değişikliklerini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Doruk kemik kütesinin genetik olarak programlanmasında rol oynayan çok sayıda aday gen üzerinde çalışılmaktadır. Doruk kemik kütesinin oluşumunda genetik etkilenmenin oranının % 50-85 olduğu bildirilmektedir. Ancak genetik programlanmanın olumsuz sonuçlarının, diyet, egzersiz gibi düzeltilebilir çevresel faktörlerdeki bazı ayarlamalar ile bir dereceye kadar değişebileceği ileri sürülmüştür. **Anahtar kelimeler:** Genetik, osteoporoz, doruk kemik kütesi.

SUMMARY

Osteoporosis is a metabolic bone disease that is characterized by low bone mineral density and increase in fragility of bone. Low peak bone mass has been considered as a risk factor for osteoporosis. Heredity, physical activity level and diet are of importance in the determination of variations in peak bone mass. Investigations have been continuing on numerous candidate genes playing a role in the genetic programming of peak bone mass. It has been suggested that heredity may account for about 50-85% of the variation in peak bone mass. However, negative consequences of genetic factors may be changed by the modification of some environmental factors such as diet and physical activity. **Key words:** Genetic, osteoporosis, peak bone mass.

GİRİŞ

Osteoporoz, kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışa yol açacak ölçüde düşük kemik kütesi ve kemik dokunun mikromimarisinde bozulma ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır (1). Osteoporotik kırık riskini büyük ölçüde belirleyen faktörler doruk kemik kütesi (DKK) ve kemik kayıp hızıdır (2-6). Kemik kütesi, kemik kuvvetini belirleyen tek faktör değilse de bu açıdan önemli bir rolü olduğu ve bir dereceye kadar kontrol edilebilir varsayıldığı için ilgi odağı haline gelmiştir (2,6,7). DKK, büyüme ve gelişme sırasında artarak erken erişkinlik dönemi boyunca konsolidasyonunu tamamlayan maksimum kemik mineral dansitesi olarak tanımlanabilir (8). Büyüme çağındaki kemik kütesi artışını heredite, cinsiyet, diyet, fiziksel aktivite, hormonal durum gibi çok sayıda faktör etkilemektedir (2,6,9). Ayrıca makroyapıda süregelen değişiklikler (geometri, boy, kemiklerin boyutu vs.) de

DKK'nin kazanılma sürecine etkilidir. Bir bireyin kemik dansitesi, DKK ve sonraki kemik kaybının derecesi ile belirlendiği için, DKK'nin yüksek düzeyde tutulmasından sorumlu olabilecek faktörlerin anlaşılması ileri yaşlardaki kırıkların önlenmesi için kritik bir önem taşımaktadır (8). Önlem konusunda 2 türlü yaklaşım vardır; ilki iskelet gelişimi sırasında DKK'ni artırmak, ikincisi ise menopoza sonrasında kemik kayıp hızını azaltmaktır (10). Osteoporozla yatkın bireylerin puberteden önce tanımlanabileceği ileri sürülmüştür. 30'lu yaşlardaki nüfus dağılımı içinde yer alan bir kişi; kemik kütesi bakımından doruk değere sahipse, 70li yaşlarda da doruk değere sahip olanlar arasında yer alması beklenir (11).

DKK NE ZAMAN KAZANILIR?

İskeletteki en hızlı büyüme ve gelişme, genetik etkilenmenin en güçlü olduğu erken çocukluk ile geç adolesan dö-

(* Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir)

nem arasında olmaktadır (12,13). Kemik gelişiminin yaklaşık %60'ı adolesan çağda gerçekleşmektedir (14). DKK'ne erişme yaşı, en erken 17-18 en geç 35 olarak belirtilmiştir (4,7). Matkovic ve arkadaşlarına göre vertebral ve femoral kemik kütlesi 2. dekad sonlanmadan önce maksimum gelişimini sağlamaktadır (15). Puberte sırasında kemik kütlesi artışı, farklı iskelet bölgeleri için eş zamanlı değildir (2). Proksimal femurda 20 yaş öncesinde doruğa ulaşılır; total iskelette ise bu, 6-10 yıl sonra gerçekleşir (15). Femur diafizi için bu dönem kızlarda 15-18 yaşdır (13). Lomber omurga ve femur boynunda DKK kazanımının en fazla olduğu dönem kızlarda 11-14, erkeklerde 13-17 yaşlar arasıdır (5,13). Kızlarda DKK'ne daha erken ulaşılmasına karşın, DKK edinildiğindeki kemik mineral yoğunlukları erkeklerinkine benzerdir (8). Ancak adolesan kızlarda, hem lomber hem femoral bölgede kemik kütlesi kazanımı, 16 yaştan sonra sınırlıdır. Bu bilgi, DKK kazanımını en üst düzeyde tutmayı amaçlayan önleme programlarında göz önünde bulundurulmalıdır (5).

DORUK KEMİK KÜTLESİ VE HEREDİTE

Genç erişkin çağda edinilen DKK, genetik kontrol altındadır ve ileri yaşlardaki kemik mineral yoğunluğunun (KMY) önemli bir göstergesidir (10,16). DKK oluşumundaki genetik etkilenmenin oranı %70 (11,17) ya da 3/4 olarak (6) bildirilmektedir. Eckstein M ve arkadaşları kemik kütlesindeki değişkenliğin %50-85'inden hereditenin sorumlu tutulabileceğini bildirmişlerdir (18). İkiz çalışmaları ve anneler ile kızları arasındaki ailesel benzerlik çalışmaları göstermiştir ki; diyet, cinsiyet, ırk, egzersiz gibi faktörlere ek olarak genetik faktörler de DKK oluşumunda rol almaktadır (Tablo 1) (10). Bunlar arasında en yaygın çalışılan aday genler, vitamin D reseptör (VDR) geni, östrojen reseptör ve kollajen1 α 1 genleridir. (19). Bu genlerden vitamin-D reseptör (VDR) geninin doruk kemik kütlesini belirlemede önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (4,20-23). Bu gen 12q13-14 kromozom bölgesinde yer almaktadır (21). Vitamin-D reseptör geni kodon polimorfizmi, düşük doruk kemik kütlesi ile birliktelik göstermektedir (20-22). VDR genotipi çocuklardaki kemik dansitesi değişikliklerini belirleyici bir faktör ve kalsiyum desteğinin yararını kestirmede potansiyel bir yardımcı olabilir (8). Eckstein M ve arkadaşları VDR gen allelleri ve düşük KMY arasında bir ilişki olmadığını ve menarş yaşının KMY'nu belirlemede daha önemli bir ölçüt olduğunu, ancak düşük KMY'lu kadınlarda kalsiyuma duyarlı reseptör geni(CaSR) polimorfizmine bir eğilim olduğunu belirtmişlerdir (18). Bir diğer genetik belirleyici, büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü 1 (GH-IGF1) aksisidir (2,9,24). IGF-1 geni sitozin-adenin polimorfizmi ile hem lomber omurga hem de proksimal femur kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki vardır (24). Bir çalışmada 24 yaşındaki sağlıklı bir erkekte boya göre düzeltilmiş ke-

mik kütlesi değişikliklerinin yaklaşık 1/3'ünün gece boyunca salgılanan maksimum GH sekresyonundaki değişikliklerden etkilendiği gösterilmiştir (6). Kemik kütlesini genetik olarak kodlayan tip-I kollajen, kemiğin başlıca yapısal proteindir. Osteogenezis imperfektali hastaların çoğunda tip I kollajenin pro α 1 ya da pro α 2 zincirinde mutasyonlar saptanmıştır. Tip I kollajen α 1 geninin Sp1 bağlanma bölgesindeki polimorfizm heterozigot ve homozigot resesif genotip taşıyan prepubertal çocuklarda dominant genotip taşıyanlara göre daha düşük bir spinal kemik kütlesi ile birliktelik göstermektedir (17). VDR gen polimorfizmi ile düşük KMY arasındaki ilişkinin tartışmalı olduğunu ileri süren Roux S adlı araştırmacı, gen çalışmalarına ilişkin en kesin bulgunun, tip 1 kollajenin Sp1 polimorfizminin düşük kemik kütlesi ve osteoporotik kırıklarla birlikteliği olduğunu ileri sürmektedir (25). Östrojen reseptör gen polimorfizmi hem adolesan erkeklerde hem de premenopozal genç kadınlarda kemik yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur (16). Östrojen yetersizliği durumunda osteoklastik rezorpsiyon stimülasyonu yoluyla kemik kaybının patogenezinde rol alan bir sitokin olan interlökin-6 (IL-6) kemik dansitesinin regülasyonunda rol aldığı düşünülen aday genlerden biridir. 5 allel geni tanımlanmıştır ve b/c, c/c genotiplerinin osteoporoz için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (26). Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 5(LRP5) genindeki mutasyonlar, gelişim sırasındaki kemik kütlesi artışını etkilemektedir (27). Bu gendeki mutasyonların düşük kemik kütlesi ile karakterize osteoporoz-psödoglioma sendromuna yol açtığı bildirilmiştir (28). Yakın zamanlarda apolipoprotein E 4 allelleri kemik kaybı ile ilgili adaylar genler arasında yerini almış (29) ve omurga kemik kaybı ile ilişkisi öne sürülmüştür (30). Apolipoprotein E(Apo E), osteokalsinin karboksilasyonunda rol alan vitamin K'nın başlıca taşıyıcısı olan şilomikron partiküllerinden plazmanın arındırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ancak KMY'nun ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin Apo E gen lokusundaki allelik varyasyonlarla ilişkisini doğrulamayan yazarlar da vardır (31, 32).

İrksal Farklılıklar: Osteoporoz prevalansının ve kırık insidansının siyah ırkta beyazlardan daha düşük olması, erişkin kemik kütlesindeki irksal farklılıklara bağlanmıştır (8,33). Bu farklılığın çocukluk çağında ortaya çıkıp çıkmadığı araştırıldığında, siyah çocuklarda trabeküler kemikte

Tablo 1.

DKK Oluşumunda Rol Oynayan Aday Genler
1. Vitamin D reseptör geni
2. Tip 1 kollajen α 1 geni
3. GH-IGF 1 aksisi
4. Östrojen reseptör geni
5. IL-1, IL-6
6. CaSR(kalsiyuma duyarlı reseptör)geni
7. Apolipoprotein E allelleri
8. LRP5 geni

dansitenin, apendiküler iskelette ise kemik boyutunun beyaz çocuklara göre daha fazla olduğu görülmüştür (34). Bu sonuçlar siyah bireylerdeki renal kalsiyum tutulumunun ve kemik dokunun parathormona karşı direncinin daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır (33).

KALSİYUM DESTEĞİ VE FİZİKSEL AKTİVİTE

Geniş erişkin çağda tüketilen kalsiyum miktarı, kemik gelişimi boyunca DKK'nin önemli bir belirleyicisi olmaktadır (10). Diyetle alınan kalsiyum, kemik üzerindeki pozitif etkilerini, erişkin çağda olduğundan daha fazla büyüme gelişme periyodunda gösterir (2,10). Düşük kalsiyum tüketimi, bu yaşlardaki yüksek absorpsiyona karşın kalsiyum yetersizliğine yol açmaktadır (10). Önemli bir nokta da kalıtım ve çevresel faktörlerin tam olarak birbirinden ayrılmadığı gerçeğidir (6). Genetik etkilenmelerin kemik gelişimine ilişkin sonuçları, düzeltilebilir çevresel faktörlerin (diyet, egzersiz vb.) ayarlanması ile değiştirilebilir (2,5,6). Genetik olarak düşük kemik kütlesi geliştirmeye yatkın bireylerden diyetle alınan kalsiyumdan yararlanımı efektif olanlar, yetersiz kalsiyum tüketmeleri durumunda ideal doruk kütleye, tüketilen kalsiyumu efektif olarak kullanmayanlardan daha fazla yaklaşmaktadırlar. Fakat yeterli tüketim durumunda bu iki gurup bireyin ayrımı zordur. Böylece çevresel faktörlerin değiştirilmesi ile genetik etkilenme de değişmektedir (6).

10-17 yaşındaki adolesan kızlarda Ca++ desteğinin omurga ve kalça kemik yoğunluğunu artırmada efektif olduğu bulunmuştur (35). 14-16 yaşındaki kızların kalsiyum desteği gördüğü bir başka çalışmanın sonucuna göre, bu desteğin kemik yoğunluğu üzerindeki olumlu etkileri pubertenin başlamasından sonra da sürmektedir (36). Ferrari ve arkadaşları 138 postmenopozal anne ve prepubertal kızları ile gerçekleştirdikleri çalışmada, kemik mineral kütlesi için ailesel benzerliğin puberteden önce ortaya çıktığını ve bunun trabeküler kemikte daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Buna göre trabeküler kemiğin genetik faktörlerden etkilenmeye daha açık olduğu ve genetik etkilenmeleri azaltmada diyetle alınan kalsiyum (Ca++) miktarına, kortikal kemiğe göre daha az yanıt verdiği ileri sürülmüştür (11).

Ca++ tüketiminin kemik kütlesine katkısı, kemik dansitesinde %20 artış beklenebileceği şeklindedir (37). Erken yaşlarda tüketilen kalsiyum miktarı farklılıkları, DKK farklılıklarının %5-10'undan sorumlu tutulabilir. Bu ölçüde bir farklılık küçük gözükse de, ileri yıllardaki kalça kırığı riskinde %25-50 oranında bir değişikliğe yol açabilmektedir (6). Ancak bunun yanında çevresel faktörlerin düzeltilmesi durumunda bile ailesel benzerliğin sürmesi ve bu faktörlerden bağımsız bir genetik etkilenme de olasıdır (38). Ailesel benzerlik çalışmaları çevresel faktörleri tam olarak kontrol altına alamamakta, beslenme ve fiziksel aktivite de

herediteye katkıda bulunmaktadır (10).

Artmış protein tüketiminin ürener Ca++ atılımını artırdığı bildirilmekle birlikte (4), adolesan ve çocuklarda protein tüketimindeki değişikliklerin iskelet gelişimini ve DKK'ne ulaşmadaki genetik potansiyeli modüle edip etmediği bilinmemektedir. Protein tüketiminin, GH-IGF 1 sistemini harekete geçirebileceği de unutulmamalıdır (2). Bir başka bulgu da anoreksia nervozalı adolesanlarda karaciğerde IGF-1 geni ekspresyonu azalmasına ek olarak (39) GH'un etkilerine direnç nedeniyle (40) IGF-1 düzeyi azalmıştır. Recker ve ark. Ca++ ve protein tüketimi artışının genç erişkin bayanlarda spinal kemik kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve yetmişli yaşlardaki kalça kırığı riskinin, otuzlu yaşlardaki düşük Ca++ tüketimi ile 2 kat arttığını bildirmişlerdir (7).

Otuzlu yaşlara kadar kemik kütlesi kazanımının tamamlandığı ve Ca++ tüketimi ve fiziksel aktivitenin bireysel seçimlerle artırılmasının kemik kütlesi kazanımını artırdığı öne sürülmektedir. Ayrıca 3. dekadadaki kemik kütlesi kazanımı için mevcut potansiyel ihmal edilmeyecek düzeydedir. Lise çağındaki kızlar yaşam tarzlarındaki küçük değişikliklerle ileri yaşlardaki kırık riskini azaltabilirler (7). Bu nedenle genetik programlanma tek başına üstesinden gelinemeyecek olumsuz bir faktör olarak değerlendirilmemelidir (6). Büyüme çağındaki Ca++ desteği, etkisini kemik döngüsü ve yeniden yapılanma sürecini baskılayarak göstermektedir. Bu geçici bir etkidir ve bu desteğin kesilmesi ile hızlı bir şekilde normal döngü hızına geçilmektedir. Dolayısıyla çocukluk ve adolesan çağ boyunca sürekli yüksek Ca++ tüketimi maksimal DKK'ne ulaşım için gereklidir (2). Kalsiyum, eşik değeri olan bir diyet unsurudur; erişkin kemik kütlesi, eşik değeri altında bir tüketimle doğrudan ilişkilidir ancak eşik değerin üstüne çıkmak ek bir yarar sağlamaz. Bunun anlamı şudur; belli bir eşik değerin altında kalsiyum tüketimi durumunda, genç bireyler genetik olarak belirlenmiş doruk kütleye ulaşamayacaklar demektir (6).

Fiziksel aktivite ve D vitamini kaynağı olabilecek diğer bir çevresel faktör olan güneş ışığından yararlanma, prepubertal kız ve erkeklerde kemik mineralizasyonu için gereklidir. Yaşamın bu evresinde çevresel faktörlerin modifiye edilmesiyle DKK ve ileri yaşlardaki kırık riski değiştirilebilmektedir. Kemik kütlesi üzerinde cinsiyet farklılıklarının etkilerine örneğin fiziksel aktivite gibi diğer faktörler de katkıda bulunabilir. Fiziksel aktivitenin femoral kemik kütlesi ile ilişkisinin spinal kemik kütlesi ile olandan daha kuvvetli olduğu ve cinsiyet farklılıklarının lokal etkileri (erkek çocuklarda femurda, kızlarda ise omurgada kemik kütlesinin daha fazla olması gibi) göz önüne alındığında bu hipotez akla yakın gözükmektedir (41). Ayrıca fiziksel aktivite düzeyi, GH üretimi üzerinde etkilidir (6). Bununla birlikte adolesan çağda aşırı egzersiz pubertede gecikme ve amenoreye, dolayısıyla düşük kemik dansitesine yol açabileceği unutulmamalıdır (42).

KAYNAKLAR

1. Bonner FJ, Chesnut CH. III et al. Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM. (eds). *Rehabilitation Medicine. Principles and Practice*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 1998: 1453-75.
2. Carrié Fässler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatric Clinics of North America* 1995; 42(4): 811- 824.
3. Leppälä J, Kannus P, et al. An early life femoral shaft fracture and bone mineral density at adulthood. *Osteoporos Int* 1999; 10: 377-342.
4. Kutsal YG. Osteoporoz. Ed: Beyazova M, Kutsal YG. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara. Güneş Kitabevi, 2000: 1872-1893.
5. Theintz G, Buchs B, et al: Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060-1065.
6. Heaney RP, Abrams S, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 11(12): 985-1009.
7. Recker RR, Davies MK, et al. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268(17): 2403-2408.
8. Soyka LA, Fairfield FP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 3951-63
9. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(2): 349-367.
10. Matkovic V, Fontana D, et al. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990;52: 878-888.
11. Ferrari S, Rizzoli R, et al. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 358-361.
12. Glastre C, Braillon P, et al. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1330-1333.
13. Bonjour J-P, Theintz G, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3): 555-563.
14. O'Brien M. Exercise and osteoporosis. *Ir J Med Sci* 2001; 170(1): 58-62.
15. Matkovic V, Jelic T, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 799-808.
16. Lorentzon M, Lorentzon R, et al. Estrogen receptor gene polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 4597-4601.
17. Sainz J, Tornout JMV, et al. Association of collagen type 1 α 1 gene polymorphism with bone density in early childhood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(3): 853-855.
18. Eckstein M, Vered I, et al. Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(5): 340-344.
19. Ferrari S, Rizzoli R, Bonjour JP. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(4): 294-300.
20. Chen Y, Chen WC, et al. Relation of vitamin D receptor FokI start codon polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal women in Taiwan. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(2): 93-8.
21. Tokita A, Hisada K, Nishizawa K. Bone disease with vitamin D receptor abnormality. *Nippon Risho* 2002; 60(2): 345-50.
22. Chen Y, Chen WC, et al. Relation of BsmI vitamin D receptor gene polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal women in Taiwan. *Osteoporos Int* 2001; 12(2): 1036-41.
23. Nelson DA, Vande Vord PJ, Wooley PH. Polymorphism in the vitamin D receptor gene and bone mass in African-American and white mothers and children: a preliminary report. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(8):626-30.
24. Kim JG, Roh KR, Lee JY. The relationship among serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-1 gene polymorphism and bone mineral density in postmenopausal women in Korea. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 345-50.
25. Roux S. The genetics of osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2001; 68(6): 482-6.
26. Veerakulwattana L, Tirawanchai N, Bunyaratavej N. Analysis of polymorphism of the interleukin-6 gene in Thai subjects with osteoporosis. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(Suppl2): 547-52.
27. Gong Y, Slee RB, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP 5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107(4): 513-23.
28. Boyden LM, Mao J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002; 346(20): 1513-21.
29. Gortz B, Fassbender WJ. Genetics of osteoporosis. *Orthopaed* 2001; 30(7): 412-7.
30. Salamone LM, Cauley JA. Apolipoprotein E gene polymorphism and bone loss: estrogen status modifies the influence of apolipoprotein on bone loss. *J Bone Miner Res* 2000; 15(2): 308-14.
31. Stulc T, Ceska R, et al. Bone mineral density in patients with apolipoprotein E type 2/2 and 4/4 genotype. *Physiol Res* 2000; 49(4):435-9.
32. Von Muhlen DG, Barrett-Connor E. Osteoporosis and apolipoprotein E genotype in older adults: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int* 2001;12(4):332-5.
33. Meier DE, Luckey MM, et al. Calcium, vitamin D and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(3): 703-10.
34. Gilsanz V, Skaggs DL, et al. Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1420-1427.
35. Nowson CA, Green RM. Co-twin study of the effect of calcium supplementation on bone density during adolescence. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 219-225.
36. Lloyd T, Rollings N. The effect of starting calcium supplementation at age 12 or at age 14 on bone acquisition in teenage girls(abstract). *J Bone Miner Res* 1995; 10(Suppl 1) : 152-4.
37. Katzman DK, Bachrach LK, et al. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1332-1339.
38. Baudoin C, Cohen-Solal ME et al. Genetic and environmental factors affect bone density variances of families of men and women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2053-9.
39. LeRoith D, Buttler AA. Insulin-like growth factors in pediatric health and disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4355-60.
40. Golden NH, Kreitzer P, et al. Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1994; 125:655-60.
41. Jones G, Dwyer T. Bone mass in prepubertal children: gender differences and the role of physical activity and sunlight exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4274-79.
42. Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, et al. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age and onset of training. *JAMA* 1981; 246: 1559-63.