

اثرات عوامل مرتبط با جنسیت بر روی تراکم استخوان‌های فمورال و مهره‌های کمری در زنان ایرانی

دکتر علیرضا معیری: * پزشک عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر اکبر سلطانی: استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر حسین ادیبی: استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر زهره حمیدی: پزشک عمومی، محقق، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر باقر لاریجانی: استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

فصلنامه پایش

سال اول شماره سوم زمستان ۱۳۸۲ صص ۴۹-۵۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۲/۷/۳۰

چکیده

ارتباط بین متغیرهای ویژه جنس مؤنث و تراکم معدنی استخوان (BMD) در نواحی ستون فقرات کمری و توتال فمور در ۳۷۴۰ زن بررسی شد. جمعیت مورد مطالعه زنان با سن بالاتر از ۴۰ سال ارجاع شده به بخش سنجش تراکم استخوان بیمارستان دکتر شریعتی در فاصله سال‌های ۱۳۸۰ و ۱۳۸۲ بودند. پس از حذف ۵۳۱ زن با سابقه مصرف کورتیکواستروئیدها، ۳۲۰۹ زن باقی مانده جمعیت مورد مطالعه را تشکیل دادند. BMD نواحی فمورال و کمری در ۲۱۷ زن مصرف کننده هورمون‌های جنسی زنانه به طور معنی داری بیشتر از سایر افراد بود و این افراد نیز در سایر آنالیزها وارد نشدند. وضعیت یائسگی، سن بالاتر در هنگام شروع قاعدگی و همچنین یائسگی، ریسک فاکتورهای کاهش BMD بودند، در حالی که افزایش وزن و تعداد حاملگی‌های بیشتر به عنوان فاکتورهای محافظتی شناخته شدند. برخلاف مطالعات قبلی هیستریکتومی و اووفورکتومی دوطرفه، ریسک فاکتور کاهش BMD نبودند. مدت شیردهی همبستگی معکوس با BMD هر دو ناحیه داشت. در مدل رگرسیون چند متغیره، ریسک فاکتورهای زنانگی توانایی پیش‌بینی ۲۳/۵ درصد تغییرات BMD کمری و ۳۸ درصد تغییرات BMD فمورال را داشتند. این مطالعه می‌تواند توجه پزشکان را به سمت گروه‌های خاصی که باید از نظر پوکی استخوان بررسی شوند، معطوف کند.

کلیدواژه‌ها: تراکم استخوان، جنسیت، شروع قاعدگی، یائسگی، شیردهی

* نویسنده پاسخگو: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

تلفن: ۸۰۲۶۹۰۲-۳ نمابر: ۸۰۲۹۹۹۳

E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

مقدمه

ارتباط بین تراکم معدنی استخوان (Bone Mass Density-BMD) و تاریخچه پزشکی مرتبط با جنس افراد در مطالعات متعددی بررسی شده است. در این میان یائسگی به عنوان مهم‌ترین ریسک فاکتور استئوپوروز به اثبات رسیده است [۱، ۲]. همچنین اختلالات قاعدگی [۳، ۴]، اوو فورتومی دو طرفه [۵، ۶] و نازایی [۷-۹] از دیگر عوامل خطر شناخته شده برای کاهش BMD هستند.

در مورد اثرات شیردهی بر تراکم استخوان نتایج متناقضی از مطالعات مختلف به دست آمده است. در حالی که توجیه بیولوژیک برای تغییر در توده استخوان بدن در هنگام حاملگی و شیردهی به علت تغییرات در هموستاز کلسیم وجود دارد [۱۰]، شیردهی در بعضی از مطالعات با کاهش BMD [۱۱-۱۴] و در بعضی دیگر با افزایش آن [۱۵، ۱۶] مرتبط دانسته شده است. با این وجود مطالعات اپیدمیولوژیک وجود ارتباط معنی‌دار بین شیردهی و استئوپوروز یا افزایش میزان شکستگی را تأیید نکرده‌اند [۷، ۱۷]. از آنجا که کاهش BMD ارتباط نزدیکی با افزایش خطر شکستگی و مورتالیتی و موربیدیتی در زنان مسن دارد [۱۸]، یافتن ریسک فاکتورهای مرتبط با آن از اهمیت بالایی برخوردار است. برخی مطالعات ارزش متغیرهای مربوط به جنس در زنان را در پیش‌بینی استئوپوروز پایین دانسته‌اند [۱۶، ۱۹، ۲۰]. ولی عیب عمده این مطالعات کمی حجم نمونه مورد بررسی بوده است. بنابراین هنوز توافق نظر در مورد ارزش این ریسک فاکتورها وجود ندارد. هدف این مطالعه بررسی ارتباط متغیرهای مختلف مرتبط با جنس، با میزان تراکم استخوان زنان ایرانی در سنین قبل و بعد از یائسگی است.

مواد و روش کار

جمعیت مورد مطالعه تمامی زنان مراجعه کننده به بخش سنجش تراکم استخوان بیمارستان دکتر شریعتی از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲ بوده‌اند. برای تمام این زنان، پرسشنامه کوتاهی در مورد ریسک فاکتورهای شناخته شده استئوپوروز، سابقه پزشکی و زنانگی افراد و داروهای مصرفی تکمیل شد. همه این افراد، تحت بررسی میزان تراکم استخوان به روش

dual x-ray absorptiometry (DXA) (ساخت کارخانه لونار-۱۹۹۸) در ناحیه مهره‌های کمری و پروگزیمال فمور قرار گرفتند و مقادیر BMD توتال فمور و مهره‌های L1-L4 برای آنالیز استفاده گردید.

زنانی که از تاریخ آخرین قاعدگی آنان حداقل مدت ۶ ماه گذشته بود، به عنوان یائسه تلقی شدند. در مورد هیستریکتومی بدون برداشتن تخمدان‌ها، این زمان سن میانگین یائسگی در سایر افراد مورد مطالعه در نظر گرفته شد. در مورد اوو فورتومی دو طرفه، سن در هنگام عمل جراحی به عنوان سن یائسگی در نظر گرفته شد.

تمامی زنانی که به صورت طولانی مدت از داروهای کورتیکواستروئید و یا داروهای ضد استئوپوروز (مانند Alendronate) استفاده کرده بودند از مطالعه حذف گردیدند. همچنین در زنانی که در سن یائسگی از هورمون‌های جنسی زنانه برای منظورهای درمانی (Hormone Replacement Therapy-HRT) استفاده کرده بودند، آنالیز جداگانه‌ای جهت بررسی اثر این هورمون‌ها انجام شد.

داده‌ها در طول متن به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده است. برای مقایسه BMD گروه‌های مختلف از تست T برای نمونه‌های مستقل و آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده شد و برای بررسی همبستگی میان متغیرهای عددی با BMD ضریب همبستگی rho اسپیرمن محاسبه گردید.

برای بررسی قدرت پیش‌بینی متغیرهای مختلف، همه متغیرهای دارای همبستگی وارد مدل رگرسیون خطی چند متغیره (با روش Backward stepwise) شدند و حد P=۰/۰۵ برای معنی‌داری تست‌های مختلف در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۳۷۴۰ نفر جمعیت زنان مورد مطالعه تعداد ۵۳۱ نفر (۱۴ درصد) از کورتیکواستروئیدها و یا داروهای ضد استئوپوروز استفاده می‌کردند.

در ۳۲۰۹ بیمار وارد شده در مطالعه میانگین سنی برابر ۵۵/۱ سال، میانگین سنی در هنگام شروع قاعدگی ۱۳/۶ سال

برای بررسی بیشتر تأثیر تعداد فرزندان بر تراکم استخوان، تمامی افراد تحت مطالعه برحسب تعداد فرزندان به چهار گروه (بدون فرزند، ۱ یا ۲ فرزند، ۳ یا ۴ فرزند و ۵ فرزند و بیشتر) تقسیم شدند و آنالیز واریانس نشان دهنده تفاوت معنی‌دار در BMD فمور و ستون فقرات گروه‌ها بود. آنالیز Post Hoc نشان داد که گروه‌های دوم و سوم (۱ تا ۴ فرزند) BMD فمور بالاتری نسبت به سایر افراد (نولی‌پارها و مادران دارای ۵ فرزند و بیشتر) دارند و در مادران دارای ۵ فرزند و بیشتر BMD ستون فقرات از بقیه افراد پایین‌تر است ($P < 0.01$). در مجموع ۶۵۳ نفر (۲۱ درصد) سابقه عمل هیستریکتومی داشتند که ۳۹۵ نفر از آنها (۶۰ درصد) قبل از یائسگی تحت این عمل قرار گرفته بودند. میانگین سنی افراد تحت مطالعه با سابقه هیستریکتومی قبل از یائسگی $42/9 \pm 6/2$ سال و با سابقه هیستریکتومی پس از منوپوز $47/4 \pm 7/5$ سال بود. همچنین تعداد ۲۹۵ نفر (۹ درصد) سابقه اووهورکتومی دوطرفه داشتند که از این تعداد ۷۱ نفر (۲۴ درصد) پیش از یائسگی تحت این عمل قرار گرفته بودند.

و در ۱۹۷۸ زن یائسه مورد بررسی میانگین سن یائسگی $47/4$ سال بود. همانطوری که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است، BMD ستون فقرات و توتال فمور در زنانی که تحت درمان با هورمون‌های جنسی بوده‌اند به طور معنی‌داری بیشتر است. به علت کمی تعداد افراد تحت HRT این افراد از بقیه آنالیزها حذف شدند. مشخصات زنان قبل و بعد از یائسگی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. تعداد ۲۴۴ خانم تحت مطالعه سابقه حاملگی نداشتند و تعداد ۲۵۲ نفر نیز سابقه زایمان نداشتند. تعداد زایمان‌های افراد دارای فرزند از ۱ تا ۱۶ (با میانگین $4/3 \pm 2/8$) متغیر بود. اختلاف معنی‌داری در افراد یائسه نولی‌پار و دارای فرزند از نظر BMD مناطق مختلف دیده نشد. تعداد حاملگی‌ها حتی پس از کنترل برای وزن و سن ارتباطی با BMD نداشت. در خانم‌های قبل از سن یائسگی BMD توتال فمور در خانم‌های دارای فرزند به طور معنی‌داری بالاتر از خانم‌های نولی‌پار بود ($P = 0.002$ ، $0/905 \pm 0/148$ در مقابل $0/945 \pm 0/138$) ولی BMD ستون فقرات کمتری در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

جدول شماره ۱- مشخصات ۲۹۹۲ زن مورد مطالعه بدون مصرف هورمون‌های جنسی (HRT) و ۲۱۷ خانم تحت HRT*

| P | زنان تحت HRT (n=217) | زنان بدون HRT (n=2992) |
|--------|-------------------------|---------------------------|
| <0.001 | $52/4 \pm 7/2$ | $55/2 \pm 10/4$ ** |
| 0.523 | $13/5 \pm 1/6$ | $13/6 \pm 1/5$ |
| 0.425 | 121 | 1857 |
| 0.711 | $45/7 \pm 5/5$ | $47/4 \pm 5/7$ |
| 0.052 | $26/5 \pm 4/2$ | $28/1 \pm 11/2$ |
| <0.001 | $3/5 \pm 1/9$ | $4/6 \pm 2/6$ |
| <0.001 | $40/8 \pm 33/2$ | $63/2 \pm 56/7$ |
| 0.059 | $65/8 \pm 11/4$ | $67/4 \pm 12/1$ |
| <0.001 | $1/062 \pm 0/180$ | $1/007 \pm 0/177$ |
| <0.001 | $0/925 \pm 0/153$ | $0/889 \pm 0/146$ |

**میانگین \pm انحراف معیار

* HRT = Hormone Replacement Therapy

جدول شماره ۲- مشخصات جمعیت تحت مطالعه با توجه به وضعیت یائسگی

| P | بعد از یائسگی (n=1822) | قبل از یائسگی (n=1170) |
|--------|---------------------------|---------------------------|
| <0.001 | $59/5 \pm 8/4$ | $48/2 \pm 9/6$ * |
| 0.916 | $13/6 \pm 1/4$ | $13/6 \pm 1/6$ |
| ----- | $12/2 \pm 9/0$ | ----- |
| 0.002 | $66/9 \pm 11/9$ | $68/3 \pm 12/2$ |
| 0.658 | $28/3 \pm 13/8$ | $27/7 \pm 4/8$ |
| <0.001 | $5/50 \pm 3/41$ | $4/27 \pm 3/06$ |
| <0.001 | $4/69 \pm 2/86$ | $3/59 \pm 2/47$ |
| <0.001 | $69/7 \pm 60/4$ | $52/0 \pm 47/6$ |
| <0.001 | $0/856 \pm 0/141$ | $0/942 \pm 0/139$ |
| <0.001 | $0/963 \pm 0/167$ | $1/079 \pm 0/171$ |

* میانگین \pm انحراف معیار

کاهش BMD در هر دو نقطه ستون فقرات و توتال فمور در گروه با منارک دیررس افزایش یافته بود (BMD فمورال 0.834 ± 0.139 در مقابل 0.862 ± 0.140 با $P < 0.001$ و BMD لومبر 0.932 ± 0.107 در مقابل 0.972 ± 0.104 با $P < 0.001$).

در زنان دارای فرزند، میانگین طول مدت شیردهی $63/3$ ماه (با گستردگی ۱ تا ۳۶۰ ماه) بود. ضریب r_{th0} اسپیرمن برای همبستگی این متغیر با BMD فمور -0.144 ($P < 0.001$) و با MBD لومبر -0.166 ($P < 0.001$) بود.

آنالیز رگرسیون چند متغیره برای پیش‌بینی مقادیر عددی BMD توتال فمور و لومبر انجام شد که نتایج آن در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. این مدل قادر است ۳۸ درصد از تغییرات BMD فمور و ۲۳/۵ درصد از تغییرات BMD لومبر را براساس متغیرهای پزشکی مربوط به زنان پیش‌بینی کند.

BMD ستون فقرات کمری در زنانی که پیش از یائسگی تحت عمل اووفورکتومی دوطرفه قرار گرفته بودند، به طور میانگین 0.34 gr/cm^2 (با ۹۵٪ حدود اطمینان ۰/۰۷۱ تا ۰/۰۰۲) از زنان تحت عمل قرار گرفته پس از منوپوز کمتر بود. با این وجود تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در ناحیه فمور نیز بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت. عمل هیستریکتومی به تنهایی یا همراه با اووفورکتومی دوطرفه، در سنین قبل و پس از یائسگی هیچ ارتباط معنی‌داری با BMD نواحی مختلف ستون فقرات و فمور نداشت.

میانگین سنی افراد در هنگام شروع قاعدگی $13/6 \pm 1/5$ سال (با گستردگی از ۸ تا ۲۱ سال) بود. تعداد ۷۱۷ نفر (۲۳ درصد) بعد از ۱۵ سالگی به سن شروع قاعدگی رسیده بودند که نسبت به آمارهای غربی عدد بالاتری است. در گروه افراد غیر یائسه میانگین BMD فمورال در گروه با شروع قاعدگی دیررس 0.927 ± 0.140 و در سایر افراد 0.945 ± 0.139 بود ($P = 0.061$). این درحالی است که در افراد یائسه ریسک

جدول شماره ۳- نتایج آنالیز رگرسیون چند متغیره برای پیش‌بینی BMD فمور و لومبر با کمک متغیرهای زنانگی

| در ۲۹۹۲ زن تحت مطالعه | | |
|-----------------------|--------------------------|--|
| P | انحراف معیار (β) | ضریب رگرسیون (β) استاندارد شده |
| | | توتال فمور ($R^2 = 0.380$) |
| | | مقدار ثابت |
| < 0.001 | 0.078 | 0.929 |
| 0.045 | 0.027 | -0.042 |
| < 0.001 | 0.001 | -0.395 |
| < 0.001 | 0.001 | 0.353 |
| 0.914 | 0.038 | -0.002 |
| 0.010 | 0.002 | -0.051 |
| 0.001 | 0.001 | -0.084 |
| 0.268 | 0.011 | -0.028 |
| < 0.001 | 0.001 | -0.169 |
| 0.074 | 0.017 | 0.076 |
| 0.813 | 0.018 | -0.010 |
| | | ستون فقرات ($R^2 = 0.235$) |
| | | مقدار ثابت |
| < 0.001 | 0.102 | 0.692 |
| 0.032 | 0.035 | -0.050 |
| < 0.001 | 0.001 | -0.217 |
| < 0.001 | 0.001 | 0.293 |
| < 0.001 | 0.050 | -0.089 |
| 0.002 | 0.003 | -0.069 |
| < 0.001 | 0.002 | -0.131 |
| 0.511 | 0.001 | -0.018 |
| < 0.001 | 0.001 | -0.129 |
| 0.146 | 0.022 | 0.068 |
| | | سابقه عمل هیستریکتومی |

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه ارتباط بین متغیرهای زنانگی را با BMD در جمعیت عظیمی از زنان ایرانی نشان می‌دهد. با وجودی که مطالعات فراوانی در زمینه ارتباط این متغیرها با تراکم استخوان انجام شده است، مطالعات جمعیتی با حجم نمونه بالا در این زمینه انگشت شمار هستند [۲۴-۲۱]. دو نقطه قوت این مطالعه حجم جمعیت مورد مطالعه و اندازه‌گیری BMD در دو نقطه مهم بود که جایگاه اکثر شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان هستند.

در ایران مصرف کنندگان HRT از نظر سایر فاکتورهای اقتصادی-تغذیه‌ای و رفتاری-اجتماعی از سایر افراد متفاوت هستند. این مسأله، نتیجه‌گیری در مورد تفاوت‌های موجود را با مشکل همراه می‌سازد. بعد از یائسگی، منبع اصلی تولید استروژن بدن، تبدیل اندروژن‌های در گردش به خصوص در بافت چربی است. نتایج این مطالعه نشان دهنده اثر مثبت قوی برای افزایش BMD در مصرف کنندگان استروژن غیر طبیعی بود که البته به علت تعداد زیاد متغیرهای مخدوش کننده و حجم نمونه پایین این گروه، این نتایج چندان قابل استناد نمی‌باشد و برای جلوگیری از مخدوش شدن سایر آنالیزها، جمعیت مصرف کنندگان HRT از آنها حذف شدند.

آنالیز اولیه نشان دهنده عدم وجود ارتباط بین تعداد فرزندان و BMD بود که ظاهراً به علت عدم تأثیرگذاری این متغیر به خصوص در سنین بالاست. آنالیزهای بعدی نشان دهنده تأثیر مثبت بارداری بر روی BMD بود که می‌تواند به علت افزایش فشار بر استخوانهای محوری در طول حاملگی و همین‌طور افزایش دریافت کلسیم در طول سال‌های باروری باشد. علاوه بر این حاملگی در سنین پایین باعث افزایش BMD در مقایسه با گروه همسالان شده است [۲۵]. در طول دوران بلوغ، غلظت‌های بالاتر استروژن سرم بدلیل حاملگی احتمالاً باعث افزایش حداکثر توده استخوانی (Peak bone mass) در این افراد شده است.

Siddle و همکاران گزارش کردند که تخمدان یک سوم زنانی که تحت عمل هیستروکتومی قرار می‌گیرند، پس از یک تا دو سال عملکرد خود را از دست می‌دهد [۲۶]. در مورد

اثرات هیستروکتومی بر روی BMD نتایج مختلفی در مطالعات مختلف به دست آمده است. در حالی که بعضی مطالعات اثرات منفی برای این عمل گزارش کرده‌اند [۲۷]، مطالعات دیگر با حجم نمونه‌های بالا نتایج مطالعه ما را تکرار کرده‌اند [۲۸]. از آنجایی که در اکثر بیماران که عمل جراحی هیستروکتومی انجام شده بود دلیل عمل، وجود تومورهای خوش‌خیم رحم (مانند لیومیوما) بود و این تومورها منبع تولید استروژن هستند [۲۹،۳۰] افزایش BMD این افراد می‌تواند به تماس طولانی مدت استخوان‌ها با این هورمون مرتبط دانسته شود. بنابر نتایج این مطالعه، هیستروکتومی بدون عمل اووفورکتومی دوطرفه ریسک فاکتوری برای کاهش BMD به شمار نمی‌رود. منارک دیررس که با کاهش BMD در هر دو نقطه همراه بود می‌تواند ناشی از فاکتورهای ژنتیکی باشد که بر میزان حداکثر توده استخوانی تأثیر می‌گذارند و زنان را در سنین بالا مستعد ابتلا به پوکی استخوان می‌کند. در بعضی مطالعات تأثیر فاکتورهای ژنتیکی در استعداد ابتلا به استئوپوروز حتی تا ۸۰ درصد نیز تخمین زده شده است [۳۱]. در میان فاکتورهای محیطی، شیردهی می‌تواند یکی از فاکتورهای مهم کاهنده BMD به شمار رود. مطالعات دیگر نیز نشان دهنده کاهش BMD در طول دوران شیردهی [۴، ۱۱، ۱۲] و ارتباط مدت شیردهی با کاهش BMD بوده‌اند [۳۲].

در مجموع نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که سن پایین در هنگام یائسگی، سن بالا در هنگام شروع قاعدگی و سابقه عمل اووفورکتومی دوطرفه قبل از یائسگی، ریسک فاکتورهای مهم پوکی استخوان به شمار می‌روند. در حالی که وزن زیاد، افزایش تعداد بارداری‌ها و سن پایین‌تر در هنگام زایمان اول، فاکتورهای محافظتی هستند. شیردهی و مدت آن، نولی‌پار بودن و سابقه عمل هیستروکتومی در مدل رگرسیون ارزش پیش‌بینی خود را از دست دادند. با این وجود مدل ما تنها قدرت پیش‌بینی ۳۸ درصد از تغییرات BMD فمور و ۲۳/۵ درصد از تغییرات BMD لومبر را به کمک متغیرهای ویژه زنان دارد. براساس نتایج این مطالعه، پیشنهاد ما افزایش مراقبت و اقدامات پیشگیرانه در زنان با سن شروع قاعدگی بالا

جراحی) است.

و یا سن یائسگی پایین (طبیعی یا ایجاد شده از طریق

منابع

- 1- Bugar A, Mautalen C. Risk for developing osteoporosis in untreated premature menopause. *Calcified Tissue International* 1992; 51: 4-7
- 2- Ribot C, Pouilles J, Bonneu M, Tremollieres F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical factors. *Clinical Endocrinology* 1992; 36: 225-8
- 3- Drinkwater B, 8rumner B, Chesnut C. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *Journal of American Medical Association* 1990; 263: 545-8
- 4- Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *New England Journal of Medicine* 1990; 232: 1221-7
- 5- Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; 2: 1151-4
- 6- Johansson C, Mellestrom D, Milsom I. Reproductive factors as predictors of bone density and fractures in women at the age of 70. *Maturitas* 1993; 17: 39-50
- 7- Goldsmith N, Johnston J. Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1975; 57: 657-68
- 8- Stevenson J, Devenport M, Cust M, Ganger K. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *British Medical Journal* 1989; 289: 924-8
- 9- Sowers MR, Clark MK, Hollis B, Wallace RB, Jannausch M. Radial bone mineral density in pre- and postmenopausal women: a prospective study of rates and risk factors for loss. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7: 647-57
- 10- Haram K, Thordarson H, Hervig T. Calcium homeostasis in pregnancy and lactation. *Acta Obstetrics and Gynecology of Scandinavia* 1993; 72: 509-13
- 11- Chan G, Slater P, Ronald N, Roberts C, Thomas R, Folland D, Jackson R. Bone mineral status of lactating mothers of different ages. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982; 144: 438-41
- 12- Hayslip C, Klein T, Wray L, Duncan W. The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. *Obstetrics and Gynecology* 1989; 73: 588-92
- 13- Drinkwater B, Chesnut C. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Minerals* 1991; 14: 153-60
- 14- Lissner L, Bengtsson C, Hansson T. Bone mineral content in relation to lactation history in pre- and postmenopausal women. *Calcified Tissue International* 1991; 48: 319-25
- 15- Hreshyhyshyn M, Hopkins A, Zylstra S, Anbar M. Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988; 159: 318-22
- 16- Melton U III, Bryant S, Wahner H, O'Fallon W, Malkasian G, Judd H, Riggs B. Influence of breast-feeding and other reproductive factors on bone mass later in life. *Osteoporosis International* 1993; 3: 76-83
- 17- Alderman B, Weiss N, Daling J, Ure C, Ballard J. Reproductive history and postmenopausal risk of hip and forearm fracture. *American Journal of Epidemiology* 1986; 124: 262-7
- 18- Cummings S, Black D, Nevitt M. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-5
- 19- Elders P, Netelenbos J, Lips p, Khoe E, van Ginkel F, Hulshof K, van der Stelt P. Perimenopausal bone mass and risk factors. *Bone Minerals* 1989; 7: 289-99
- 20- Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Hollenbach K. Pregnancy and lactation as determinants of bone mineral density in postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136: 1052-9
- 21- Yano K, Wasnich RD, Vogel JM, Heilbrun LK. Bone mineral measurements among middle-aged and elderly Japanese residents in Hawaii. *American Journal of Epidemiology* 1984; 119: 751-64
- 22- Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ. Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham osteoporosis study. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7: 547-53

- 23- Hollenbach K, Barret-Connor E, Edelstein S, Holbrook T. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *American Journal of Public Health* 1993; 83: 1265-70
- 24- Torgerson D, Garton M, Reid D. Falling and perimenopausal women. *Age and Ageing* 1993; 22: 59-64
- 25- Geusens P, Dequeker J, Verstraeten A, Nijs J. Age-, sex-, and menopause-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorptiometry and radiogrammetry. *Journal of Nuclear Medicine* 1986; 27: 1540-9
- 26- Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy at the age of ovarian failure: Identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertility and Sterility* 1987; 47: 94-100
- 27- Hreshchyshyn M, Hopkins A, Zylstra S, Anbar M. Effect of natural menopause, hysterectomy, and oophorectomy on lumbar spine and femoral neck bone densities. *Obstetrics and Gynecology* 1988; 72: 631-8
- 28- Kroger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis: a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcified Tissue International* 1994; 55: 1-7
- 29- Lunsden M, West C, Baird D. Goserelin therapy before surgery for fibroids. *Lancet* 1987; 1: 36-7
- 30- Healy DL, Vollenhoven B. The role of GnRh agonists in the treatment of uterine fibroids. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 99: 23-6
- 31- Slemenda CW, Christ ran JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heretability estimates. *Journal of Bone and Mineral Research* 1991; 6: 561-7
- 32- Dequeker J, Rutten V, Verstraeten A, Geusens P. Effect of menarche, parity, lactation and use of oral contraceptives on peripheral and axial bone mass. In *Osteoporosis*. First edition, Christiansen C, Johansen J, Riis B. Copenhagen. 1987: 432-4