

Diyetin Kemik Mineral Yoğunluğu ve Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri Üzerine Etkisi

Effects of Diet on Levels of Bone Mineral Density and Serum Insulin-Like Growth Factor-1

Ahmet Dinç*, Merih Eryavuz Saridoğan**, Aliye Özenoğlu***, Günay Can****

Özet

Osteoporoz önemli bir halk sağlığı problemidir ve önlenmesinde ve patogeneğinde diyetin rolü halen araştırılmaktadır. Diyet, hem kemik kütleli oluşumu hem de osteoporozun önlenmesinde rol oynayan değiştirilebilir bir faktördür. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), yapısal olarak insüline benzeyen bir peptiddir ve kalsiyum homeostazisi üzerine etkileri olduğu bilinmektedir.

Çalışmaya 40 yaşın üzerindeki 44 kadın (19 premenopozal ve 25 postmenopozal) dahil edildi. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DXA ile gerçekleştirildi ve 24 saatlik üriner kalsiyum atılımı ve serum biyokimyasal değerleri elde edildi. Serum IGF-1 düzeyleri bir immünradyometrik inceleme yöntemi ile değerlendirildi. Tüm olgular uzman bir diyetisyene yönlendirildi ve yedi günlük diyet kaydı tutmaları sağlandı. Diyet kaydından elde edilen veriler, günlük kalsiyum, fosfor, protein, lipid, karbohidrat, lif, sodyum, çinko, vitamin C ve total enerji alımını belirlemek üzere analiz edildi.

Günlük kalsiyum, fosfor, protein, lipid, karbohidrat, lif, sodyum, çinko, vitamin C ve total enerji alımı lomber ve femoral KMY değerleri arasında bir korelasyon bulunmadı. Serum IGF-1 düzeyleri günlük protein alımından bağımsız bulundu ve lomber ve femoral KMY ile serum IGF-1 düzeyleri arasında da bir ilişkiye rastlanmadı. Ayrıca günlük protein ve sodyum alımları ile üriner kalsiyum atılımı arasında da bağlantı bulunmadı.

Bizim çalışmamızdan çıkarılan verilere bakıldığında, normal bir karışık diyetteki besinsel faktörlerin kadınlarda osteoporozun ortaya çıkışını büyük ölçüde etkilemediği görülmektedir. Bu ilişkideki IGF-1 sisteminin rolünü değerlendirmek için daha geniş olgu serili çalışmalara gereksinim vardır. (*Osteoporoz Dünyasından 2006; 12 (2): 27-30*)

Anahtar kelimeler: Diyet; kemik mineral yoğunluğu, IGF-1, postmenopozal kadınlar

Summary

Osteoporosis is a major public health problem and the role of diet in both its prevention and pathogenesis is currently investigating. Diet is a modifiable factor which has role on both bone mass formation and prevention of osteoporosis. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is a peptide which is structurally similar to insulin and has effect on calcium homeostasis.

Forty four women (19 premenopausal and 25 postmenopausal) aged over 40 years were enrolled into the study. Bone mineral density measurements were performed with DXA and 24 hours urinary calcium excretion and serum biochemistry values were evaluated. Serum IGF-1 levels were measured with an immunoradiometric assay method. All subjects were directed to a trained dietician and kept a seven-day dietary record. The data which obtained from dietary record were evaluated to determine the daily calcium, phosphorus, protein, lipid, carbohydrate, fiber, sodium, zinc, vitamin C and total energy intakes. There was found no correlation between daily protein, calcium, phosphorus, lipid, carbohydrate, fiber, sodium, zinc, vitamin C and total energy intakes and lumbar and femoral BMD values. Serum IGF-1 levels were found independent from daily protein intake and lumbar and femoral BMD were not found in association with serum IGF-1 levels. Also there was no association between daily protein or sodium intakes and urinary calcium excretion.

According to data derived from our study, it is seemed that, nutritional factors in a normal mixed diet do not affect mainly the manifestation of osteoporosis in women. There is need for more studies with larger series to evaluate the role of IGF-1 system in this relationship. (*Osteoporoz Dünyasından 2006; 12 (2): 27-30*)

Key words: Diet; bone mineral density; IGF-1; postmenopausal women

(*) Erzincan Asker Hastanesi

(**) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(***) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

(****) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Giriş

Osteoporoz yaşlı popülasyonda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan metabolik bir hastalıktır. Önemli bir halk sağlığı problemidir ve önlenmesinde ve patogenezinde diyetin rolü halen araştırılmaktadır. Diyet, hem kemik kütlesi oluşumu hem de osteoporozun önlenmesinde rol oynayan değiştirilebilir bir faktördür. Besinsel eksiklikler yaşlılarda osteoporozun ortaya çıkmasında belirgin bir rol oynayabilirler.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), yapısal olarak insüline benzeyen bir peptiddir ve kalsiyum homeostazisi üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Kemiği büyüme hormonunun (GH) etkisine paralel olarak etkiler ve serum IGF-1 düzeyleri yaşla birlikte azalır (1). IGF-1'in osteoporozun etyolojisi ile ilişkisi gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, serum IGF-1 düzeylerinin lomber kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile korele olduğu gösterilmiştir (2,3). IGF-1 dolaşımında bol miktarda bulunur ve protein, karbohidrat ve kemik metabolizması üzerinde önemli roller üstlenir. Osteoblastların farklılaşması ve olgunlaşması üzerine etkileri bulunur. Deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, diyetel proteinler büyüme hormonlarının, özellikle de GH-IGF-1 sisteminin işleyişini etkileyerek kemik kütlesini kontrol edebilirler. Bu çalışmada, pre- ve postmenopozal kadınlarda, protein, lipid, lif, kalsiyum, fosfor, vitamin C ve total enerji alımının kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerini incelemeyi ve bu ilişkiyle bağlantılı olarak plazma IGF-1 düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Kırk yaşın üzerindeki 44 kadın (19 premenopozal ve 25 postmenopozal) çalışmaya alındı. Metabolik kemik hastalıkları veya kemik metabolizmasını etkileyebilecek başka hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, kemik metabolizması üzerine bilinen etkileri olan ilaçlar kullanan hastalar da çalışmada yer almadı. Her hastada osteoporoz risk faktörleri değerlendirildi. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri Dual X-ray Absorpsiyometri (DXA, QDR 4500 SL) kullanılarak yapıldı. Lomber omurga ve sol femur bölgeleri değerlendirildi. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, protein elektroforezi, serum elektrolit düzeyleri, 24 saatlik üriner kalsiyum atılımı ve diğer serum biyokimya değerleri her hastadan elde edildi. Serum IGF-1 düzeyleri bir immünyometrik inceleme yöntemi ile elde edildi. Tüm olgular uzman bir diyetisyene yönlendirildi ve kendilerine yedi günlük diyet kaydı yöntemi öğretilerek diyet kayıtları toplandı. Diyet kayıtları diyetisyen tarafından hastayla tekrar görüşülerek doğrulandı ve elde edilen veriler özel bir bilgisayar programı (BeBIS 1.0, 2002, Türkçe adaptasyonu Dr Aliye Özenoğlu) aracılığıyla işlenerek hastalara ait günlük kalsiyum, fosfor, protein, lipid, karbohidrat, lif, sodyum, çinko, vitamin C ve total enerji alımları belirlendi. Besinsel günlük alımlar ile lomber omurga ve femura ait KMY değerleri arasındaki korelasyon araştırıldı. Serum IGF-1 düzeyleri ile, besinsel günlük alımlar ve KMY ilişkisi incelendi. Ayrıca, besinsel alım değerleri ile üriner kalsiyum atılımı arasındaki bağlantı da araştırıldı.

Sonuçlar

Ortalama yaş 51.7 ± 7.16 yıldır. Katılımcıların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir.

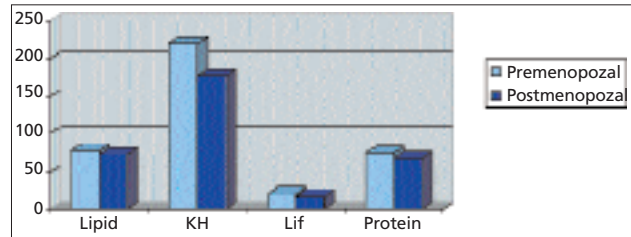
Ortalama günlük protein alımı, premenopozal kadınlarda 75.45 gr iken, postmenopozal kadınlarda 68.09 gr idi. Günlük kalsiyum alımları pre- ve postmenopozal kadınlarda sırasıyla 617.5 mg ve 752.8 mg olarak bulundu. Diyetel lif alımı premenopozal kadınlarda 20.6 gr/gün, postmenopozal kadınlarda ise 17.8 gr/gün olarak hesaplandı. Ortalama günlük sodyum alımı, premenopozal kadınlarda 4330.6 mg iken postmenopozal kadınlarda 4026.8 mg idi. Pre- ve postmenopozal kadınların diyetel günlük alımları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece günlük karbohidrat alımı postmenopozal kadınlarda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Pre- ve postmenopozal kadınların besinsel günlük alım değerleri arasındaki karşılaştırmalar Şekil 1, 2 ve 3'de verilmektedir. Günlük protein, kalsiyum, fosfor, lipid, karbohidrat, lif, sodyum, çinko, vitamin C ve total enerji alımları ile lomber ve femoral KMY değerleri arasında bir korelasyon bulunmadı. Serum IGF-1 düzeyleri günlük protein alımından bağımsız bulundu ve lomber ve femoral KMY ile serum IGF-1 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca günlük protein veya sodyum alımı ile üriner kalsiyum atılımı arasında da bir ilişki yoktu.

Tartışma

Osteoporoz ciddi bir halk sağlığı problemidir. Özellikle osteoporozla ilişkili kalça ve omurga kırıkları önemli morbidite ve mortalite kaynaklarıdır. Osteoporoz riskini etkileyen çok sayıda genetik ve yaşam tarzı faktörleri mevcuttur. Bunlar arasında, diyetin, özellikle kalsiyum ve D vitaminin rolleri bakımından en önemli faktörlerden biri olduğuna inanılır. Protein gibi diğer diyetel faktörlerdeki eksiklikler de osteoporoz riskine katkıda bulunabilir. Kalsiyum gibi bazı besin maddelerinin kemik metabolizması üzerine etkileri çok iyi ortaya konulmuştur (4). Bununla birlikte, protein gibi bazı besinsel faktörlerin rolü ise

Tablo 1: Katılımcıların demografik verileri (ortalama \pm SD)

	Postmenopozal n=25	Premenopozal n=19
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD
Yaş (yıl)	4.92 \pm 6.65	46.47 \pm 4.57
Boy (cm)	155.36	157.1578
Kilo (kg)	72.600	73.6315
VKİ (kg/m ²)	30.2039 \pm 5.99	30.0090 \pm 3.7044
Menarş yaşı (yıl)	13.12 \pm 1.33	13.68 \pm 1.63
Menopoz yaşı (yıl)	45.1600 \pm 5.8215	-
Gebelik sayısı	4.84 \pm 1.4933	4.85 \pm 1.45
Emzirme süresi (ay)	25.20 \pm 33.81	27.68 \pm 30.31
VKİ: Vücut Kitle İndeksi		



Şekil 1: Pre- ve postmenopozal kadınların besinsel günlük alım değerlerinin karşılaştırılması -1 (gr/gün) (KH: Karbohidrat)

tartışmalıdır. Yetersiz protein alımının kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri olduğu yaygın olarak kabul edilse de, aşırı miktarlarda protein alımı da özellikle yaşlı insanlarda zararlı olabilir (5-8). Yüksek protein alımına ait bu negatif etkinin, kalsiyum atılımı ve asid-baz metabolizması üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir (5,9).

Hayvansal gıdalardan zengin, bitkisel gıdalardan fakir diyetler, diyetel net asid yüklenmesi yoluyla kalsiyum dengesi üzerinde negatif bir etki oluştururlar (10,11). Bu negatif etkinin büyüklüğü yaşla birlikte artış gösterir. Yaşlılıkla birlikte, glomerüler filtrasyon hızı düşer ve böbreklerin diyetel asid yükünü uzaklaştırma yetenekleri bozulur (12). Asidin idrar yoluyla atılımı yetersiz olduğunda, kemik gibi diğer homeostatik sistemler aşırı asid yükünü tamponlarlar. Kronik metabolik asidoz, asid-baz dengesini tekrar sağlamak için kemikten baz serbestleştirilmesine neden olur, fakat bu sırada idrarla kalsiyumu da içeren mineral kaybı meydana gelir. Bu kalsiyum kaybı, kemik mineral içeriğinde ve kemik kütlelerinde ilerleyici bir azalmaya neden olur. Ek olarak, asidoz osteoklastik aktiviteyi doğrudan uyarabilir ve osteoblastik aktiviteyi engelleyebilir (13).

Daha önce yayımlanmış çalışmalar, özellikle 50 yaşın üzerindeki insanlarda, protein alımı ile kırık riski arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (6,14-16). Bir çalışmada en yüksek protein alımı grubunda bulunan kadınlarda, 12 yıllık takip sonunda önkol kırıklarında %21'lik artış saptanmıştır (17). Bununla birlikte Munger ve ark, kadınlarda kalça kırığı ve hayvansal protein alımı arasında negatif bir ilişki bulmuşlardır (18).

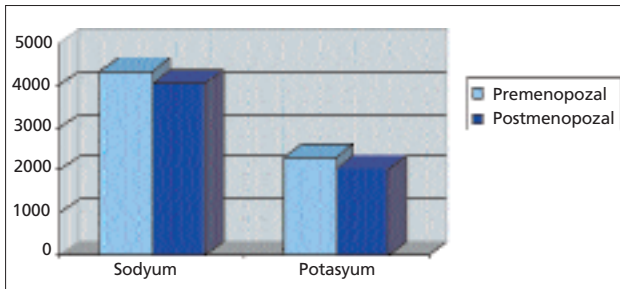
Yeterli kemik yoğunluğuna ulaşmada, daha yüksek total protein alımı ve vücut ağırlığı ile ortaya koyulan ye-

terli beslenmenin önemli olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, diyetel protein alımı ile KMY arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedirler (19-21). Selmeyer ve ark, protein alımı ile KMY arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (6). Buna karşılık, epidemiyolojik çalışmalarda diyetel proteinin kemik sağlığı üzerine yararlı etkileri güçlü bir şekilde ortaya konulmuştur (22-24). Yeni bir çalışmada, 2 yıl boyunca çok düşük protein diyeti (0.3 g/kg/gün protein) uygulanan hastalarda, total kemik kütlelerinde, bel ve kalça bölgesel kemik kütlelerinde ve Z-skorlarında anlamlı azalmalar meydana gelmiştir (25). Bizim çalışma popülasyonumuzda günlük protein alımı ile lomber ve femoral KMY değerleri arasında bir korelasyona rastlanmadık.

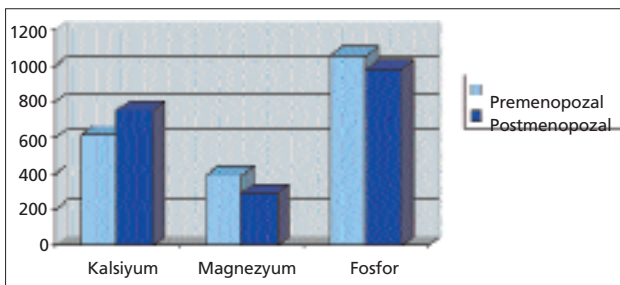
Bir çalışmada, diyetel kalsiyum alımı kemik rezorpsiyon belirteçleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulunurken, protein, fosfor ve sodyum gibi diğer diyetel faktörler biyokimyasal belirteçler ile ilişkili bulunmamışlardır (26). Bir başka çalışmada ise, karbohidrat alımının azaltılmasıyla kombine olarak protein alımının 0.78 g/kg'dan 1.55 g/kg'a çıkarılması, idrar kalsiyum atılımını etkilememiş, fakat dolaşımdaki IGF-1 düzeylerinin artışına yol açmıştır (27). Bizim çalışmamızda ise, günlük protein ve sodyum alımları ile üriner kalsiyum atılımı arasında bir ilişki bulunmadı.

Protein kemiğin önemli bir yapısal bileşenidir ve kemik hacminin yaklaşık yarısını kemik kütlelerinin ise dörtte birini oluşturur (28). Bu nedenle, diyetel proteinlerin, kemikle ilişkili proteinlerin işlevselliği üzerine etki yoluyla kemik sağlığı üzerinde önemli etkileri olabilir. Diyetel protein ayrıca, iskelet üzerine bazı pozitif etkileri olan IGF-1 yapımına etki ederek iskeletsel bütünlüğe de katkıda bulunur. Bu mekanizma, IGF-1 düzeyleri ile KMY arasında pozitif bir ilişki gösteren çalışmalarla desteklenmektedir (29-33). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda, serum IGF-1 düzeyleri günlük protein alımından bağımsız bulunmuş ve lomber ve femoral KMY'ları serum IGF-1 düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki olgu sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Son zamanlarda, çeşitli besin maddelerinin kemik durumu üzerine etkileri konusundan artan bir ilgi söz konusudur.



Şekil 2: Pre- ve postmenopozal kadınların besinsel günlük alım değerlerinin karşılaştırılması -2 (mg/gün)



Şekil 3: Pre- ve postmenopozal kadınların besinsel günlük alım değerlerinin karşılaştırılması -3 (mg/gün)

Tablo 2: Protein alımı, lomber ve femoral KMY ve serum IGF-1 düzeyleri arasındaki korelasyonlar.

	Korelasyon (r değeri)
L1-4 KMY - Serum IGF-1	,033
L1-4 t-skoru - Serum IGF-1	,065
Femur boynu KMY - Serum IGF-1	,192
Femur boynu t-skoru - Serum IGF-1	,191
Total KMY - Serum IGF-1	,242
Total t-skoru - Serum IGF-1	,240
Protein alımı - Serum IGF-1	-,376

Bunlar arasında mineraller (magnezyum, potasyum, bakır, çinko, silikon, sodyum), vitaminler (vitamin C, vitamin K, vitamin B12, vitamin A) ve makro besinler (protein, yağ asitleri, şekerler) bulunur. Ek olarak, süt, meyve ve sebzeler, soya ürünleri, karbonatlı içecekler, mineral suları, diyetel lif, alkol ve kafein gibi yiyecek ve içecek ürünleri de incelenmektedir. Eldeki kanıtlara bakıldığında, diyet yoluyla kemik kaybını engellemenin çok sayıda besin ve yiyecek yapıtaşlarını içeren kompleks bir konu olduğu açıktır (34). Çoğu durumda sonuçlar tutarsız ve bazen çelişkili olabilmektedir. Bizim çalışmamızda, günlük protein, kalsiyum, fosfor, yağ, karbohidrat, lif, sodyum, çinko, vitamin C ve total enerji alımları ile KMY değerleri arasında bir korelasyona rastlanmadı. Bununla birlikte, çok sayıda kompleks besinlere ve yiyecek yapıtaşlarına maruz kalmamızın kemik durumu üzerinde etkileri olacağı açıktır (35). Tek tek besin maddelerinin rollerinin belirlenmesine ek olarak, diyetteki bu faktörlerin kendi aralarındaki etkileşimlerinin de anlaşılmasına ihtiyaç vardır. Dahası, genetik faktörler de bu diyetel maruziyetlere etki ederek olayın kompleksliğini arttırabilirler.

Bizim çalışmamızdan çıkarılan verilere bakıldığında, normal bir karışık diyetdeki besinsel faktörlerin kadınlarda osteoporozun ortaya çıkışını büyük ölçüde etkilemediği görünmektedir. Bu ilişkiye IGF-1 sisteminin rolünü değerlendirmek için daha geniş olgu serili çalışmalara gereksinim vardır. Sonuç olarak, kalsiyum ve vitamin D haricindeki herhangi bir diyetel bileşenin alımı ile kırık riski arasındaki bağlantı, henüz kesin tavsiyelerde bulunmayı gerektirecek kadar güvenli değildir. Genetik ve diyet bilimindeki ilerlemeler sayesinde, diyet ile genetik ve yaşam tarzı arasındaki etkileşimler daha iyi anlaşılmalı, yaşlanmakta olan popülasyon için osteoporozdan korunmaya yönelik etkin önerilerde bulunmak mümkün olabilecektir.

Referanslar

1. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F et al. Insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2799-805.
2. Martini G, Valenti R, Giovani S. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone* 2001; 28: 113-7.
3. Langlois JA, Rosen CJ, Visser M. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4257-62.
4. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83.
5. Barzel US, Massey LK. Excess dietary protein can adversely affect bone. *J Nutr* 1998;128:1051-3.
6. Selmeier DE, Stone KL, Sebastian A, and Cummings SR (Study of Osteoporotic Fractures Research Group). A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:118-22.
7. Barzel US. The skeleton as an ion exchange system: implications for the role of acid-base imbalance in the genesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1995;10:1431-6.
8. Williams B, Hattersley J, Layward E, Walls J. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 1991;40:779-86.
9. Meyer HE, Pedersen JI, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997;145:117-23.
10. Hu J-F, Zhao X-H, Parpia B, Campbell TC. Dietary intakes and urinary excretion of calcium and acids: a cross-sectional study of women in China. *Am J Clin Nutr* 1993;58:398-406.
11. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994;330:1776-81.
12. Frassetto L, Morris RC Jr, Sebastian A. Effect of age on blood acidbase composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 1996;271:1114-22.
13. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: 442-8.
14. Abelow BJ, Holford TR, Insogna KL. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1992;50:14-8.
15. Frassetto L, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A. Role of diet net acid load on hip fracture incidence worldwide. *Am Soc Nephrol* 1997;8:551.
16. Wengreen HJ, Munger RG, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, Sassano NE. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res* 2004; 19(4):537-45.
17. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol* 1996;143: 472-9.
18. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:147-52.
19. Cooper C, Atkinson EJ, Hensrud DD, et al. Dietary protein intake and bone mass in women. *Calcif Tissue Int* 1996;58:320-5.
20. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Bergstrom R, Ljunghall S. Diet, bone mass, and osteocalcin: a cross-sectional study. *Calcif Tissue Int* 1995;57:86-93.
21. Heaney RP. Excess dietary protein may not adversely affect bone. *J Nutr* 1998;128:1054-7.
22. Heaney RP. Protein intake and bone health: the influence of belief systems on the conduct of nutritional science. *Am J Clin Nutr* 2001;73:5-6.
23. Lacey JM, Anderson JJ, Fujita T, et al. Correlates of cortical bone mass among premenopausal and postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1991;6:651-9.
24. Geinzo G, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. *Osteoporos Int* 1993;3:242-8.
25. Chauveau P, Vendrely B, El Haggan W, Barthe N, Rigalleau V, Combe C, Aparicio M. Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr* 2003; 13(4): 282-7.
26. Nakamura K, Hori Y, Nashimoto M, Okuda Y, Miyazaki H, Kasai Y, Yamamoto M. Dietary calcium, sodium, phosphorus, and protein and bone metabolism in elderly Japanese women: a pilot study using the duplicate portion sampling method. *Nutrition* 2004; 20(4):340-5.
27. Dawson-Hughes B, Harris SS, Rasmussen H, Song L, Dallal GE. Effect of dietary protein supplements on calcium excretion in healthy older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1169-73.