

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E

"CORRELACION DE LOS NIVELES ESTEROIDES SEXUALES CON LA DENSIDAD ÓSEA EN HOMBRES JOVENES SANOS"

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA
PRESENTA
DRA. HIROMÍ RODRÍGUEZ PATTZI

ASESORES:
DR. MIGUEL ANGEL GUILLÉN GONZÁLEZ
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ



MEXICO, D.F., 2002





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr.Mauricio DI Silvio López Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Miguel Angel Guillén González Profesor titular del curso de Endocrinología

> Dr. Miguel Ángel Guillén González Asesor de Tesis

> > Dra. Alma Vergara López Asesor de Tesis

Dra. Hiromi Rodriguez Pattzi Investigador

R DE ESPECIALIZACION

RE ESTUDIOS DE POSGRAÇO

FACULTAD DE MEDICINA

U. N. A. M.

INDICE

DEDICATORIA Y AGRADECIMIE	ENTOS	. 4
RESUMEN		5
INTRODUCCIÓN		6
OBJETIVO		7
MATERIAL Y MÉTODOS		8
RESULTADOS		9
DISCUSIÓN		10
CONCLUSIONES		12
TABLAS Y GRÁFICAS		13
BIRLIOGRAFÍA		20

DEDICATORIA

- Con todo mi amor a mis hijos Alejandro y Natalia
- Gracias por ser la razón de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

- Infinitamente a DIOS, el más grande de todos los seres.
- A mi esposo Ronald por su comprensión y apoyo incondicional
- A mis padres Carlos Rodríguez Romero, Amalia Pattzi de Rodríguez y a mis hermanos David y Jhón por su apoyo y aliento constante.
- A mi maestros Dr. Miguel A. Guillen González, Dra. Alma Vergara López, Dra. Rosario Nazariega Gutierrez
- A mis amigas Perla Quintero Castillo y Gabriela Sánchez Ulloa.



RESUMEN

OBJETIVO:

Relacionar Testosterona (T), Estradiol (E2), cociente Estradiol / Testosterona (E2/T), herencia, ingesta de calcio, ejercicio, consumo de alcohol y tabaco con la densidad mineral ósea (DMO) en sujetos sanos que alcanzaron su pico máximo de masa ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudiaron 30 varones, entre 30 y 40 años, clínicamente sanos. Se les realizó un cuestionario para investigar antecedentes de fracturas, ingesta de calcio en la dleta, ejercicio, tabaquismo, alcoholismo. Se tomó una muestra de sangre para determinación de LH, estradiol y testosterona y se les realizó densitometría de columna (t.1-t.4) y cadera.

El análisis estadístico se realizó por medio de la correlación de Pearson v Chi

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

La media (x) de edad fue de 36.9 años, desviación estándar (\pm) 2.28, rango (31-40), el IMC (x) 27.3 (\pm) 4.11 (20-37.7), ingesta de calcio diaria (x) 2.29 (\pm)1.5g (0.4 y 6.5g.). LH (x) 2.42 Ul/L (\pm) 1.19 Ul/L (0.7-6.2), estradiol (x) 111 pmol/L (\pm) 37.8 (44-252) y testosterona (x) 18.4 nmol /L (\pm) 5.03 (8.5 - 27.9). DMO columna (x) 1.001g/cm2 (\pm) 0.13 (0.682-1.279), la DMO cadera (x)1.035g/cm2 (\pm) 0.14 (0.713-1,279).

No se encontró correlación significativa entre los niveles de testosterona y estradiol con la DMO p>0.05, los resultados fueron similares con el tabaco, alcohol, ingesta de calcio, IMC y ejercicio p >0.05. Consideramos que debe realizarse el estudio con un grupo de mayor tamaño para poder confirmar dichos resultados.

INTRODUCCIÓN

Entre los factores que influyen para alcanzar el pico de masa ósea, se encuentran los genéticos, étnicos, hormonales, dietéticos, actividad física, enfermedades crónico-degenerativas, tabaquismo y empleo de medicamentos. (3)

De los factores nutricionales, el peso corporal es un determinante importante de la densidad ósea en niños y adolescentes ya que la masa corporal se correlaciona con el contenido mineral óseo. Se ha comprobado que los sujetos obesos tiene mayor densidad ósea y contrariamente aquellos de complexión delgada tienen menor densidad ósea. (3)(10)(11)

Existen estudios en los cuales se ha evidenciado que la ingesta de mas de 1300mg de Ca en la dieta antes de los 25 años mejora la densidad ósea. (3)(10)(11) La ingesta adecuada de proteínas es esencial para la síntesis de la matriz ósea, pero el exceso de proteínas provoca disminución de la densidad ósea, ya que por cada gramo adicional de proteína consumida, se excreta I gramo de calcio adicional por la orina, también se ha comprobado que el cloruro de sodio es el mayor determinante de la excreción de calcio urinario, por cada gramo de sal adicional consumida, se excretan 26 mg extras de calcio. (11)

El ejercicio que se realiza para perder peso tiene un efecto positivo sobre la densidad ósea, comprobándose que aumenta la misma en un 30 a 85% a nivel de columna y cadera, después de 12 años de realizarlo. (3) pero se ha visto también que aquellos atletas que realizan ejercicio de alto rendimiento tienen disminución de la densidad ósea.

La raza influye en la DMO, se ha observado que las mujeres negras tienen una densidad mineral ósea 10% mayor que las mujeres no negras y que entre las mujeres blancas, hispanas y asiáticas no existe una diferencia significativa. (3)(12)

Los esteroides sexuales tienen influencia sobre la DMO y los estrógenos son los más importantes y hay evidencia sustancial de su efecto sobre la adquisición y mantenimiento de la masa ósea en hombres y en mujeres. Estos actúan sobre la placa de crecimiento epifisiario convirtiendo el cartílago en hueso, al mismo tiempo disminuyen la resorción ósea al inhibir la acción de los osteoclastos, aumentar la producción de calcitonina por las células parafoliculares del tiroides y favorecer la producción de calcitriol a nivel renal. (1)(2)(3)(4)(9)

En hombres que presentan mutaciones a nivel del receptor de estrógenos o alteraciones en la aromatasa (enzima que convierte andrógenos a estrógenos), presentan un crecimiento acelerado durante la pubertad y van a mostrar un profundo déficit de la masa ósea en la edad adulta(1)(2)(3)(4)(9).

Aunque el papel de los andrógenos como tales sobre el esqueleto no es clara, las células semejantes a los osteoblastos expresan receptores específicos en tejido óseo.

Se ha visto que pacientes con hipogonadismo y osteoporosis mejoran la densidad mineral ósea al dar remplazo hormonal. Por otro lado se ha reportando que la concentración de andrógenos circulantes es un predictor independiente de la densidad mineral ósea en hombres ióvenes saludables. (1)(4)(9)

Por lo tanto cuando existe una inadecuada concentración de esteroides sexuales se pierde esta capacidad protectora; los hombres jóvenes no alcanzarían el máximo de densidad ósea y en los adultos llevaría a Osteopenia y progresar a Osteoporosis con los años. (1)(2)(3)(4)(9)

Otros factores hormonales que intervienen sobre la densidad ósea son los niveles de hormona de crecimiento (GH)y Factor de Crecimiento semejante a la insulina 1(IGF-1), que durante la pubertad afectan de manera positiva al crecimiento y recambio óseo por estimulación de la proliferación y diferenciación de condrocitos en la placa de crecimiento epifisario; estimulación de los osteoblastos, que aumentan la síntesis de colágena y el crecimiento longitudinal del hueso. (3)(11).

OBJETIVO

Relacionar Testosterona (T), el cociente Testosterona/Estradiol (T/E), herencia, ingesta de calcio, ejercicio, consumo de alcohol y tabaco con la densidad mineral ósea (DMO) en sujetos sanos que alcanzaron su pico máximo de masa ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 sujetos de sexo masculino, saludables, seleccionados de la Clínica de Detección y Diagnóstico Automatizado (CLIDDA) y enviados al servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre durante los meses de junio a agosto del 2002 Los criterios de inclusión fueron: sexo masculino, edad entre 30 y 40 años, clínicamente sanos.

A todos los sujetos se les realizó un cuestionario, se les tomó una muestra de sangre y se les realizó la densitometría.

El cuestionario constaba de 46 preguntas donde se investigó los antecedentes familiares de fracturas y Osteoporosis, antecedentes personales de fracturas, ingesta de la cantidad y frecuencia de alimentos ricos en calcio (leche, queso, huevo, tortillas) y fitatos (frijoles, espinacas), tabaquismo, alcoholismo, ejercicio (tiempo y frecuencia).

Las muestras de sangre para la determinación de testosterona, estradiol y LH fueron tomadas en ayunas, entre las 8:00 y 9:00 a.m., se centrifugaron y se almaceno el suero a -70°C hasta ser analizadas por el método de ensayo Inmunométrico de quimioluminiscencia.

El estudio densitometría ósea se realizó a nivel de columna lumbar (L1-L4) y Se utilizó un aparato QDR 4500 Elite, con los siguientes pasos:

- 1. Calibró el aparato diariamente.
- 2. Densitometría lumbar: se le pidió al paciente que se coloque en decúbito dorsal en la mesa de exploración, se colocó un cojín debajo de las piernas, con las rodillas flexionadas hasta que los fémures del paciente queden lo más vertical posible, las manos del paciente se colocaron detrás de la nuca; posteriormente con el brazo móvil en C se determinó la posición de las crestas ilíacas, la línea vertical del indicador láser debe de coincidir con la línea media del paciente trazando una línea imaginaria entre la horquilla esternal del paciente a la sínfisis del pubis, se debe de localizar L5 y la mitad de T 12
- 3. Densitometría de cadera se colocó al paciente en decúbito dorsal en la mesa de exploración, se le colocó el fijador de posición debajo de las piernas del paciente, se alineó al centro el fijador de posición con las líneas medias del paciente, la pierna que fue explorada se rotó a 25 grados en abducción, sujetando el pie contra en fijador de posición, los brazos del paciente debieron de estar fuera del área de exploración radiológica. Se colocó el brazo en C guiado por el láser, por debajo del nivel del trocánter mayor aproximadamente al centro de la diáfisis del fémur. Las diáfisis deben ser paralelas a la línea horizontal del marcador láser. Se indicó al paciente que permaneciera quieto y después se inició la exploración.

El análisis de resultados de la DMO fue realizada por los médicos de la investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se empleo la correlación de Pearson y Chi² para resumir la relación entre las diferentes variables, con la densidad mineral ósea.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 sujetos masculinos clínicamente saludables, de los cuales fueron excluidos 2 debido a que no se localizaron para las tomas de muestra de sangre para laboratorio.

En la tabla 1 se observan las características de los pacientes, la edad promedio (x) fue 36.9 años, la desviación estándar $(\pm)2.28$ con un rango (31-40), talla (x) 1.67 mts. (\pm) 0.07 (1.58-1.95), peso (x) 76.6 kg. (\pm) 12.77 (53-106), IMC (x) 27.3 (\pm) 4.11 (20-37.7).

En la gráfica No. 1 podemos observar el coeficiente de correlación entre la DMO en columna con los niveles de testosterona donde no encontramos una relación estadísticamente significativa p>0.05

Aunque más del 96% tenia un nivel de testosterona mayor de 9nmol/l que corresponde a 27 sujetos, solo el 4% es decir un sujeto presenta niveles inferiores, el análisis de correlación de Pearson con respecto a la testosterona con la DMO en cadera, no observó una relación significativa, p>0.05, resultado semejante al encontrado con la DMO en columna.(Gráfica No.2)

Con respecto a los niveles de estradiol el 53% de los sujetos presentan niveles de estradiol mayores a 111 pmol/L, de estos el 53% tiene rangos de osteopenia. El 47% restante del total tiene niveles de estradiol menores a 111 pmol/L y de estos solo el 8.5% presenta rangos de osteopenia. El resto tiene niveles de DMO normal, sin embargo se realizó el mismo análisis de correlación de Pearson y Chi² para observar la relación de la DMO en cadera con los niveles de estradiol (Gráfica No.3) no encontrando una relación estadísticamente significativa p>0.05.

Al analizar la correlación de los niveles de estradiol con la DMO en columna no se observó relación estadísticamente significativa entre estos, resultado semejante al obtenido con la cadera p>0.05. (Gráfica No. 4)

Al evaluar la relación de la DMO con la ingesta de calcio, observamos que el 78% (22 pacientes) consumen más de un gramo de calcio al día, sin embargo no encontramos una relación significativa entre el consumo de calcio y la DMO tanto en columna como en cadera P>0.05 (Gráficas No.5 y 6)

Como se observa en las gráficas No.7 y 8 tampoco encontramos relación del IMC con la densidad mineral ósea, a pesar de los resultados obtenidos en otros estudios p>0.05 Con respecto la herencia, el ejercicio, el consumo de alcohol y tabaco no encontramos una relación significativa con la densidad mineral ósea, p>0.05 (Tabla No.2)

Por último realizamos el índice Estradiol /Testosterona (E2/T) ya que con este podríamos tener una idea de la aromatización de testosterona a estradiol y esperábamos que mientras más alto era el índice, la DMO también lo sería, sin embargo no encontramos relación significativa con la DMO p>0.05 (Gráficas No.9 y 10)

DISCUSIÓN

En el estudio de Soyka y Fairfield acerca de los determinantes hormonales y desórdenes del pico de masa ósea en los niños publicada en noviembre del 2000 demuestra la importancia de los cambios hormonales puberales en la adquisición normal de la masa ósea y que los pacientes adultos con hipogonadismo hipogonadotrópico comúnmente tienen Osteopenia, resultado de una inadecuada adquisición mineral durante la pubertad y/o un anormal remodelamiento del hueso después de la pubertad, también mencionan que los hombres adultos con historia de retardo de la pubertad tienen un disminución de la masa ósea. Igual que muchos autores hace referencia a los estrógenos como los esteroides sexuales más importantes ya que influyen en la maduración y mineralización, desconociendo sí el estradiol actual en forma directa sobre el hueso o en forma indirecta por estimulación de otros mediadores de crecimiento óseo.

Otro estudio, publicado por Robert Marcus y Doona Leary y cols corroboró la contribución de la testosterona sobre el desarrollo y mantenímiento del esqueleto, el estudio se realizó en pacientes con insensibilidad a los andrógenos. Se evaluaron 28 sujetos, 22 con síndrome de completa insensibilidad a los andrógenos a quienes se realizo la gonadectomía a los 15.4 años y 6 con parcial insensibilidad a los andrógenos, a quienes la gonadectomía se realizo a 14 años. La talla en promedio fue 12 cm. más que la talla en promedio de las mujeres americanas de 1.62 cm, A todos se les realizó densidad ósea de columna y cadera, encontrándose disminución de la densidad ósea en columna y cadera, cumpliendo rangos de osteopenía en 14 mujeres y 3 de Osteoporosis Todos recibieron remplazo hormonal con estrógenos después del primer mes de la cirugía y en aquellos que tuvieron un mejor apego al tratamiento hormonal, se observó una densidad ósea mineral semejante al de una persona normal comprobándose el papel protector de los estrógenos. En este estudio no encontraron relación de la DMO con el ejercicio, tabaquismo, ingesta de calcio y actividad física, resultado semejante se encontró en nuestro trabajo.

Además de los mencionados existen varios estudios con resultados bastante consistentes, en los que se ha comprobado que los niveles de testosterona y estradioi están relacionados con la densidad mineral ósea. El más importante es el realizado por Sundeep Khosla en el 2001 en el que evalúan los cambios en la densidad ósea en 88 jóvenes contra 130 ancianos y la relación con los estrógenos total y biodisponible. El promedio de E2 biodisponible en los jóvenes fue de 59pmol/L y en los ancianos de 40pmol/L. También midieron los niveles de testosterona total y biodisponible y los niveles de SHBG. En los jóvenes observaron un aumento de la densidad ósea a nivel del radio y ulna en 0.32 a 0.43% por año y una disminución de la densidad en los ancianos a nivel de las extremidades en 0.49 y 0.66%, pero no encontraron modificaciones a nivel de columna y cadera, indicando que el radio y el cúbito probablemente son más sensibles a los niveles hormonales. Cuando los niveles de estradiol libre estaban por debajo de 40pmol/L en los ancianos, la pérdida de la densidad ósea era mayor. Indicando estos datos que los estrogenos juegan un papel clave en la adquisición del pico de masa ósea en hombres jóvenes y la pérdida ósea



en los ancianos, y que un nivel de estradiol biodisponible por debajo de 40pmol/L puede ser el mayor causante de la pérdida ósea en los ancianos, por lo tanto los estrógenos son importantes no solo para la óptima adquisición de la masa ósea sino para su conservación.

Nosotros realizamos este estudio para corroborar el papel de los esteroides sexuales (estradiol y testosterona) sobre la densidad mineral ósea en los hombres sanos y jóvenes que alcanzaron su pico de masa ósea. En el estudio de Khosla y MeltonIII ellos midieron el estradiol biodisponible (estradiol no unido a proteínas) y los niveles que reportan como críticos para afectar la masa ósea están por debajo de 40pmol/L correspondiendo aproximadamente a 114pmol/L de E2.

Aunque nosotros no medimos el estradiol biodisponible, deacuerdo a la aproximación que ellos mencionan, casí la mitad de nuestros pacientes entrarían dentro del rango de riesgo. El 53% de nuestros pacientes tienen niveles de estradiol mayores a 111pmol/L, de estos el 28.5% tienen osteopenia a nivel de columna y el 71.5% tiene densidad ósea normal y el 47% restante tiene niveles de estradiol menores a 111pmol/l, presentando el 14.2% osteopenia a nivel de columna y el 85.8% densidad ósea normal. Con respecto a la relación en cadera de los que tienen estradiol >111pmol/L, el 7.5% tiene osteopenia y del 47% que tiene niveles de estradiol menores a 111pmol/L, el 9.3% tiene osteopenia. Resultados semelantes observamos con la testosterona.

Al analizar la relación E2/T tenemos una idea del nível de aromatización de la testosterona a estradiol y un índice alto indica mayor concentración de estradiol y por lo tanto tendríamos mayor densidad ósea, nosotros no encontramos relación significativa con la densidad ósea. Khosla y Meltonlll encontraron que el índice E2/T aumenta con la edad, pero esto no puede ser posible ya que a mayor edad aumentan las proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) disminuyendo el substrato para la aromatización, y el índice debería disminuir.

De acuerdo a todo el análisis nosotros no encontramos relación significativa de la DMO con los niveles de estradiol, testosterona y el índice E2/T, resultado semejante al encontrado en el estudio de Khosla et al.

Con respecto a los demás factores no encuentra una asociación significativa entre la densidad mineral ósea y la ingesta de calcio, tabaco, alcohol, antecedentes familiares ejercicio De todos, solo un paciente tenia antecedentes familiares de osteoporosis, antecedentes de fracturas (todas traumáticas), ingesta de calcio menor a 500 mg/día y DMO reportaba osteoporosis en columna y cadera, sin embargo los niveles de estradiol y testosterona se encontraban en rangos normales.

Creemos que los resultados del estudio no pueden generalizarse y pudieron haber sido influenciados por el tamaño de la muestra, por lo que continuamos reclutando pacientes para evaluar el resultado en un futuro con una muestra más significativa.



CONCLUSIONES

No encontramos relación directa entre la densidad mineral ósea de columna y cadera con los niveles de estradiol, testosterona e índice E2/T.

Tampoco se encontró una relación directa de la densidad mineral ósea con otros factores como peso, la talla, el IMC, tabaquismo, alcoholismo, ejercicio, ingesta de más de un gramo de calcio al día y herencia.

Se requiere un número mayor de pacientes para confirmar las aseveraciones anteriores.



TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla No.1 Características de los pacientes

VARIABLE	MEDIA	MEDIANA	D. S.	MINIMO	MÁXIMO
EDAD	36.90	37	2.28	31	40
PES	76.61	77.25	12.77	53	106
TALLA	1.67	1.65	0.07	1.58	1.95
IMC	27.31	27.75	4.11	20	37.7
LH	2.42	1.95	1.19	0.7	6.2
E2 pmol/L	111.68	111.5	37.89	44	252
TEST.nmol/L	18.4	17.75	5.03	8.5	27.9
DMO LUMBAR g/cm ²	1.001	1.011	0.1332	0.682	1.217
DMO CADERA g/cm ²	1.035	1.067	0.1419	0.713	1.279
Ca mg/día	2229	1891	1566	432	6503

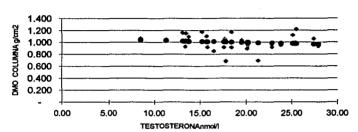
Tabla No.2 Análisis de la Relación DMO con antecedentes heredofamiliares, tabaco, alcohol y ejercicio

VARIABLE	X ²	P
DMO LUMBAR / AHF	0.2148	P >0.05
DMO CADERA / AHF	0.0485	P >0.05
DMO LUMBAR / TABACO	0.846	P >0.05
DMO CADERA / TABACO	0.2683	P >0.05
DMO LUMBAR / ALCOHOL	0.7787	P >0.05
DMO CADERA / ALCOHOL	0.4550	P >0.05
DMO LUMBAR / EJERCICIO	0.540	P >0.05
DMO CADERA / EJERCICIO	0.211	P >0.05



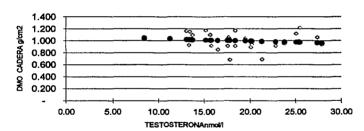
Gráfica No.1 Correlación DMO Columna - Testosterona





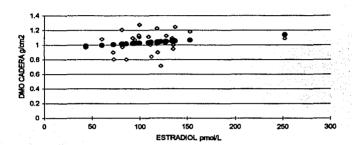
Gráfica No.2 Correlación DMO Columna - Testosterona

CURVA DE REGRESIÓN



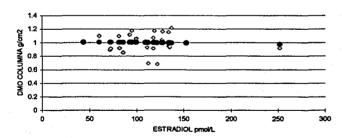
Gráfica No.3 Correlación DMO Cadera - Estradio||

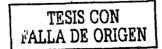
CURVA DE REGRESION



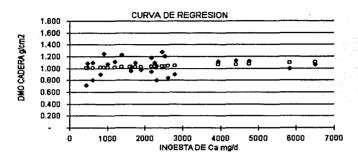
Gráfica No.4 Correlación DMO Columna - Estradiol

CURVA DE REGRESION

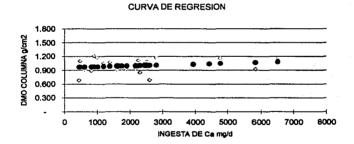


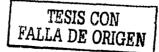


Gráfica No.5 Correlación DMO Cadera - Ingesta de Calclo



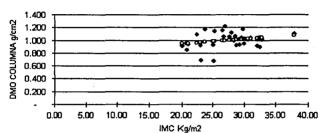
Gráfica No.6 Correlación DMO Columna - Ingesta de Ca





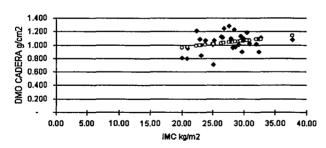
Gráfica No.7 Correlación DMO Columna - IMC





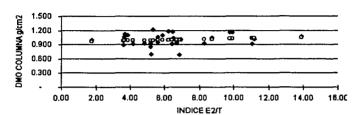
Gráfica No. 5 Correlación DMO Cadera - IMC

CURVA DE REGRESION



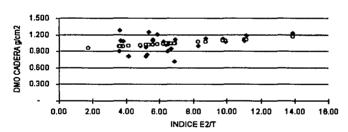
Gráfica No. 9 Correlación DMO Columna - Indice E2/T

CURVA DE REGRESION



Gráfica No.10 Correlación DMO Cadera - Indice E2/T

CURVA DE REGRESION



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE

BIBLIOGRAFÍA.

- Khosla S, Melton III LJ, Atkinson E, O'Fallon WM. 2001 Relationship of serum sex Steroid Levels to Longitudinal Changes in Bone Density in Young versus Elderly Men, J Clin Endocrinol Metab 86 (8):3555-3564
- Khosla S, Melton III LJ, Atkinson E,O'Fallon WM,Klee GG,Riggs BL 1998 Relationship of Serum Sex Steroid Levels and Bone Tumover Markers with bone Mineral Density in Men and Women: A Key role for Bioavailable Estrogen, J Clin Endocrinol Metab 83 (7):2266 - 2274
- 3. Soyka L, Fairfield W, Klibanski A. 2000 Hormonal Determinant and Disorder of Peak Bone mass in Children. J Clin Endocrinol Metab 85(15):3951-3965.
- Marcus R, Leary D, Schneider D, Shane E, Favus M Quigley Ch. 2000 The contribution of Testosterone to Skeletal Development and Maintenance: Lessons from the Androgen Insensitivity Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 85 (3): 1032
- Bachrach L, Hastie T, Choo Wang M, Narasimhan B, Marcus R. 1999 Bone Mineral Acquisition in Healthy Asian, Hispanic, Black, and Caucasican Youth: A Longitudinal Study. J Clin Endocrinol Metab 84(12): 4702-4714.
- Wen Lu P, Cowell Ch, Lloyd-Jones S, Briody J, Howman-Giles R 1996 Volumentric bone Mineral Density in Normal Subjets, Ages 5-27 Years. J Clin Endocrinol Metab 81(4):1586-1589.
- Boot A, Ridder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, Muinckkeizer SS, 1997 Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Relation to Puberty, Calcium Intake, and Physical Activity. J Clin Endocrinol Metab 82(1): 57-64.
- 8 .Gilsanz V, Skaggs D, Kovanlikaya a, Sayre J Loro ML, Kaufman F et al. 1998 Differential Effect of Race on the Axial and Appendicular Skeletons of Children, J Clin Endocrinol Metab 83(5): 1420-1428.
- 9. Khosla S, Meltonill JL,Riggs BL 2002 Clinical Review 144 Estrogen and the male Skeleton.J Clin Endocrinolol Metab 87 (4):1443-1450
- Boot A, Ridder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, Muinckkeizer SS, 1997 Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Relation to Puberty, Calcium Intake, and Physical Activity. Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, 82(1): 57-64.
- Bachrach L, Hastie T, Choo Wang M, Narasimhan B, Marcus R. 1999 Bone Mineral Acquisition in Healthy Asian, Hispanic, Black, and Caucasican Youth: A Longitudinal Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 84(12): 4702-4714.
- 12 Wen Lu P, Cowell Ch, Lloyd-Jones S, Briody J, Howman-Giles R 1996 Volumentric bone Mineral Density in Normal Subjets, Ages 5-27 Years. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 81(4):1586-1589.
- 13.Gilsanz V, Skaggs D, Kovanikaya a, Sayre J Loro ML, Kaufman F et al. 1998 Differantial Effect of Race on the Axial and Appendicular Skeletons of Children. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83(5): 1420-1428.

