Archive of SID

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۸، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۹، ۲۲۴-۲۱۹

بررسی اثر فقدان هورمون‌های جنسی بر سطح کلسیم استخوان تیبیا در موش صحرایی

دکتر مسعود سیفی*، دکتر مریم عشیری**، دکتر مهدی هدایتی***

چکیده

سابقه و هدف: *هورمون‌های جنسی با افزایش فعالیت استئوبلاستی بر رشد و همچنین برمتابولیزم کلسیم استخوان‌ها اثر دارند. بنابراین بر میزان کلسیم سرم و استحکام استخوان‌ها نیز می‌توانند تاثیرگذار باشند. بنابراین، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر فقدان هورمون‌های جنسی بر تغییرات میزان کلسیم موجود در استخوان تیبیا در موش صحرایی صورت پذیرفت.*

مواد و روشها: *در این تحقیق تجربی، ۵۰ موش صحرایی* **Wistar** *سی روزه (۲۵ آلبینو نر و ۲۵ آلبینو ماده) انتخاب شدند.* **Rat***های نر و ماده به طور تصادفی ساده به دو گروه آزمایش (n=۱۵) و کنترل (n=۱۰) تقسیم شدند. بعد از بیهوشی صفاقی موش‌ها با داروهای کتامین و کلرپرومازین، هر دو بیضه و هر دو تخمدان در موش‌های گروه‌های آزمایش خارج شدند. موش‌های گروه کنتـرل نیز تحت جراحی ساختگی قرار گرفتند. پس از شش ماه، نمونه‌ها کشته شده، درصد کلسیم استخوان به روش جذب اتمی اندازه‌گیری شد. همچنین هورمون‌هـای استرادیول، پروژسترون و تستوسترون بـه روش* **(ELISA)** *اندازه گیری شدند.*

یافته‌ها: *سطح تستوسترون سرم در گروه* **orchidectomy** *به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. در این مطالعه، سطح استرادیول در گروه* **ovariectomy** *کاهش معنی‌دار نیافت اما سطح پروژسترون کاهش معنی‌داری پیدا کرد (p<۰/۰۰۱). سایر متغیرها نیز بین دو گروه ماده، تفاوت معنی‌داری نیافتند. در گروه فاقد غدد جنسی نر، قد و وزن نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نیافت. اندازه‌گیری درصد کلسیم استخوان به روش جذب اتمی و بررسی اختلاف درصد آنها توسط آزمون* **Student t test** *مشخص کرد که کاهش درصد کلسیم استخوان در گروه‌های نر و ماده آزمایش در مقایسه با گروه‌های کنترل مربوطه از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به نتایج به دست آمده، کمبود ترشح هورمون‌های جنسی در دوره رشد، نمی‌تواند سبب کاهش معنی‌دار میزان درصد کلسیم استخوان گردد.*

کلید واژگان: *هورمون‌های جنسی، کلسیم، استخوان تیبیا*

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۵/۳ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۸/۱۷ تاریخ تأیید مقاله:۱۳۸۹/۸/۲۲

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۸، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۹، ۲۲۴-۲۱۹

مقدمه

آندروژن‌ها در هر دو جنس مذکر و مونث، اثرات مفیدی بر رشد اسکلت و نگهداری توده استخوانی دارند. بسته شدن و تکامل صفحات رشدی، تعیین رشد طولی استخوان، تنظیم دوگانه توده استخوانی و در نهایت dimorphism جنسی در سیستم استخوانی، اکتساب حداکثر توده استخوانی و پیشگیری از تحلیل استخوان‌ها، از اثرات مهم آندروژن‌ها می‌باشند(۱). احتمالاً سلول‌هـای استئوبلاست، پاسخ‌هـای وابسته بـه جنس نسبت بـه استروئیدهـای جنسی نشان می‌دهند. به عنوان مثال، حیوانات نر یا سلول‌های مشتق شده از استخوان‌های حیوانات نر فقط به آندروژن‌ها پاسخ می‌دهند، در حالی که ماده‌ها یا سلول‌های آنها فقط به پروژسترون پاسخ می‌دهند. آندروژن‌ها تمایل دارند که رشد استخوان‌های دراز، maturation کندروسیت‌ها و استخوانی شدن متافیزها را تحریک کنند. آندروژن‌ها به خصوص اثرات مهمی در طی دوران رشد در پسران داشته و البته نقش مهمی نیز در این دوره در دختران بازی می‌کنند(۱). آندروژن‌ها نقش مهمی در متابولیسم استخوان در مردان دارند که به موازات نقش استروژن در زنان می‌باشد. مردان

* نویسندهٔ مسئول: دانشیار گروه ارتودنسی، دانشکدهٔ دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. E-mail:mseifi@dent.sbmu.ac.ir

** دندانپزشک.

*** استادیار مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکدهٔ علوم غدد درون‌ریز و متابولیزم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

www.SID.ir

Archive of SID

سالمند، کاهشی در دانسیته استخوان دارند که همزمان با کاهش سطح سرمی تستوسترون در اثر افزایش سن می‌باشد. عقیم‌سازی یا درمان با آنتاگونیست‌های Androgen Receptor برای سرطان پروستات باعث استئوپورز در مردان می‌شود که مشابه استئوپورز ایجاد شده در زنان در اثر کمبود استروژن می‌باشد(۲). به هنگام بلوغ در پی افزایش تستوسترون در گردش خون یا پس از تزریق بلندمدت تستوسترون، ضخامت استخوان‌ها به حد قابل توجهی زیاد می‌شود و مقدار املاح رسوبی کلسیم در آنها تا حد قابل توجهی افزایش می‌یابد. بنابراین، تستوسترون مقدار کل ماتریکس استخوان را افزایش داده، سبب احتباس کلسیم می‌شود. افزایش ماتریکس استخوان حاصل اثر عمومی تستوسترون در آنابولیسم پروتئین‌ها و اثر آن در رسوب املاح کلسیم است که به طور ثانویه ماتریکس استخوان‌ها را زیاد می‌کند. اگر مقدار زیادی تستوسترون (یا هرگونه آندروژن دیگر) به طور غیر طبیعی در کودک در حال رشد ترشح شود، سرعت رشد استخوان به شدت افزایش می‌یابد و باعث جهشی در شاخص قد نیز می‌شود(۳). استروژن استروئید جنسی مهمی است که در رشد، تغییر و هوموستاز سیستم استخوانی نقش دارد، در حالی که اهمیت پروژسترون در این خصوص، به خوبی مشخص نشده است(۴). استروژن از یک طرف با افزایش فعالیت استئوبلاستی در زمان بلوغ، به مدت چند سال سبب تسریع رشد استخوانی می‌گردد و از طرف دیگر با بستن صفحات رشد اپی‌فیزی، باعث جلوگیری از رشد طولی استخوان‌های بلند می‌شود(۵). تخمدان‌ها بعد از یائسگی تقریباً استروژنی ترشح نمی‌کنند. این کمبود استروژن به کاهش فعالیت استئوبلاستی در استخوان‌ها، کاهش ماتریکس استخوانی و کاهش رسوب کلسیم و فسفات در استخوان منجر می‌شود. گزارش محققان مختلف حاکی از اثر قابل ملاحظه هورمونهای جنسی بر رشد و تغییر در میزان Ca استخوان می‌باشد(۹-۶). در سال ۲۰۰۲، Zheng به بررسی تغییرات میزان عناصر و ارتباط آنها در استخوان تیبیای موش‌های صحرایی استئوپروتیک پرداخت(۱۰). نتایج به دست آمده نشان داد میزان Ca, P, Mg, Zn و Fe در استخوان Ratهای استئوپروتیک به واسطه حذف تخمدان‌ها به طور آشکاری کاهش یافته بود. نتایج بررسی Vanderschueren (۱۹۹۲) نشان داد که کمبود استروژن در خوکچه هندی اثری بر طول استخوان و میزان کلسیم نداشت. کمبود آندروژن باعث کاهش معنی‌دار میزان کلسیم و طول استخوان تیبیا و کاهش میزان کلسیم مهره کمری شد(۱۱).

علی‌رغم اینکه نتایج برخی تحقیقات از کاهش دانسیته استخوانی و نیز میزان کلسیم استخوان در شرایط کمبود هورمون‌های جنسی حکایت دارند(۱۴-۱۲،۸،۷) اما مطالعاتی نیز این کمبود میزان کلسیم استخوانی را تایید نکرده‌اند(۱۵، ۱۳). بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان کلسیم استخوان تیبیا در شرایط کمبود هورمون‌های استروژن و تستوسترون در دو جنس ماده و نر صورت پذیرفت.

مواد و روشها

در تحقیق تجربی حاضر، Ratهای آلبینوی نژاد Wistar از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. پس از تأیید طرح در کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تعداد ۲۵ Rat نر و ۲۵ Rat ماده ۳۰ روزه نابالغ انتخاب شدند. Ratهای نر و ماده هر کدام به طور تصادفی ساده به دو گروه آزمایش (n=۱۵) و کنترل (n=۱۰) تقسیم شدند. موش‌ها توسط داروی کتامین به میزان ۵۰mg/kg و داروی کلرپرومازین به میزان ۰/۱ میلی‌لیتر برای هر Rat، به روش داخل صفاقی تحت بی‌هوشی عمومی قرار گرفتند. سپس هر دو بیضه و هر دو تخمدان از Ratهای نر و ماده با عمل جراحی خارج شد. به علاوه Ratهای گروه کنترل نیز تحت جراحی ساختگی (sham operation) قرار گرفتند. در همه Ratها متغیرهای عمومی رشد شامل وزن و قد (از نوک بینی تا مخرج) در شروع آزمایش و پس از آن به صورت ماهیانه اندازه‌گیری و ثبت شد. به منظور تکمیل رشد، با حفظ شرایط یکسان نور و تغذیه، مدت زمان اجرای آزمایش شش ماه در نظر گرفته شد. پس از پایان مدت مطالعه و ۱۲ ساعت قبل از کشتن Ratها، جیره غذایی آنها قطع شد. در روز آخر مطالعه، همه Ratها با دی اکسید کربن به صورت استنشاقی تحت بی‌هوشی عمومی قرار گرفتند. سر Ratها توسط گیوتین مخصوص قطع و حدود ۴ میلی‌لیتر خون آنها در لوله آزمایش جمع‌آوری و به منظور سنجش هورمون‌های جنسی به پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارسال گردید. پای راست هر کدام در قوطی‌های مخصوص به طور جداگانه با فرمالین ۱۰٪ تثبیت شد. پس از ۱۰ روز با جداسازی پوست، عضلات و کلیه بافت‌های نرم، استخوان خشک بدست آمد.

www.SID.ir

Archive of SID

درصد کلسیم استخوان به روش جذب اتمی یا AAS (Atomic Absorption spectrophotometry, Varian Inc., Walnut Creek, CA) اندازه‌گیری گردید. اندازه‌گیری هورمون‌های استرادیول، پروژسترون و تستوسترون به روش ELISA رقابتی توسط کیت‌های ساخت شرکت کانادایی (Diagnostic Biochem Canada Inc. London, Ontario, Canada) dbc انجام شد. لازم به ذکر است که جهت کاهش سوءگیری، اندازه‌گیری‌ها و آنالیزهای آماری و نیز مراحل انجام آزمایش توسط افراد مختلف انجام گرفت. در بررسی هورمون‌ها از آزمون ANOVA یک سویه استفاده شد. در موارد معنی‌دار شدن نتیجه این آزمون، آزمون مقایسه‌های متعدد Tukey جهت مقایسه دو به دو گروه‌ها به کار رفت. در بررسی متغیرهای درصد کلسیم استخوان و متغیرهای قد و وزن در زمان‌های ابتدا و انتهای مطالعه از آزمون Student t استفاده شد.

یافته‌ها

مقایسه وزن و قد نرهای کنترل و آزمایش در جدول ۱ و ماده‌های کنترل و آزمایش در جدول ۲ آورده شده است. در جدول ۳ مقایسه میانگین هورمون‌های تستوسترون و پروژسترون مشاهده می‌شود. اختلاف آماری معنی‌داری در میزان استرادیول بین گروه‌ها یافت نشد.

اندازه‌گیری درصد کلسیم استخوان به روش AAS و بررسی اختلاف درصد آنها توسط آزمون Student t مشخص کرد که علیرغم وجود کاهش در درصد کلسیم استخوان در گروه‌های نر و ماده آزمایش در مقایسه با گروه‌های نر و ماده کنترل، این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (جداول ۴و۵).

جدول ۱- مقایسه وزن (g) و قد(cm) نرهای کنترل و آزمایش در ابتدا و انتهای مطالعه توسط آزمون t

	نرهای کنترل	نرهای آزمایش	میانگین تفاوت‌ها	نتیجه آزمون t
وزن در ابتدای مطالعه	۳۷/۵۰ ± ۳/۵۵	۳۸/۳۳ ±۵/۵۶	۰/۸۳۳۰	۰/۶۷۹۰
وزن در انتهای مطالعه	۲۷۶/۰۰ ± ۵۱/۰۳	۲۰۹/۳۳ ± ۲۱/۱۲	۶۶/۶۷۰۰	۰/۰۰۲۰
قد در ابتدای مطالعه	۱۱/۲۰ ± ۰/۵۲	۱۱/۷۷ ± ۱/۰۳	۰/۸۶۶۰	۰/۱۳۰۰
قد در انتهای مطالعه	۲۱/۲۰ ± ۰/۴۸	۱۹/۷۰ ± ۰/۶۸	۱/۵۰۰۰	۰/۰۰۰۱

جدول ۲ـ مقایسه وزن(g) و قد(cm) ماده‌های کنترل و آزمایش در ابتدا و انتهای مطالعه توسط آزمون t

	ماده‌های کنترل	ماده‌های آزمایش	میانگین تفاوت‌ها	نتیجه آزمون t
وزن در ابتدای مطالعه	۳۸/۸۹ ± ۲/۲۰	۳۸/۰۰ ± ۱/۳۷	۸/۱۱۰	۰/۳۱۰
وزن در انتهای مطالعه	۲۰۰/۰۰ ± ۱۶/۷۷	۲۲۴/۵۰ ± ۱۸/۰۲	۲۴/۵۰۰	۰/۰۰۷
قد در ابتدای مطالعه	۱۱/۱۰ ±۰/۳۰	۱۱/۵۰ ± ۱/۱۳	۰/۹۴۴	۰/۳۷۰
قد در انتهای مطالعه	۱۹/۱۱ ± ۰/۷۸	۱۹/۶۷ ± ۰/۳۸	۰/۵۵۸	۰/۰۷۰

جدول ۳- مقایسه دو به دوی هورمون‌ها توسط آزمون Tukey در موارد معنی دار شدن نتیجه آزمون ANOVA

هورمون	گروه ۱	گروه ۲	میانگین تفاوت‌ها	P value
پروژسترون ng/mL	ماده کنترل	نر کنترل	۸/۷۷۱۱	۰/۰۰۰۱
		نر آزمایش	۶/۳۵۱۱	۰/۰۰۳۰
		ماده آزمایش	۸/۲۹۱۱	۰/۰۰۰۱
تستوسترون ng/mL	نر کنترل	نر آزمایش	۵/۵۲۲۲	۰/۰۰۰۱
		ماده کنترل	۵/۴۰۰۰	۰/۰۰۱۰
		ماده آزمایش	۵/۵۹۲۲	۰/۰۰۰۱

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۴- شاخص‌های پراکندگی (تعداد، میانگین، انحراف معیار) درصد کلسیم استخوان در چهار گروه

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار
نر کنترل	۱۰	۲۵/۶۷۰۰	۵/۷۶۸۵۱
نرآزمایش	۱۵	۲۳/۶۱۳۳	۴/۷۸۸۸۱
ماده کنترل	۹	۲۶/۸۶۶۷	۶/۷۵۰۷۴
ماده آزمایش	۱۰	۲۶/۶۶۰۰	۶/۵۱۰۲۰

جدول ۵- بررسی اختلاف درصد کلسیم استخوان در گروه نرها و ماده ها توسط آزمون t

گروه نر کنترل	گروه نر آزمایش	میانگین اختلاف‌ها	P value
۲۵/۶۷۰۰±۵/۷۶۸۵۱	۲۳/۶۱۳۳±۴/۷۸۸۸۱	۲/۰۵۶۷	۰/۳۴۲
گروه ماده کنترل	گروه ماده آزمایش	میانگین اختلاف‌ها	P value
۲۶/۸۶۶۷±۶/۷۵۰۷۴	۲۶/۶۶۰۰±۶/۵۱۰۲۰	۰/۲۰۶۷	۰/۹۴۷

بحث

توافق کلی بر این است که هورمون‌های جنسی متابولیسم استخوان را تنظیم می‌کنند. هورمون‌های جنسی می‌توانند بیشترین اثر را بر رشد استخوان‌ها و عضلات داشته باشند(۱۶).

بر اساس نتایج به دست آمده، وزن و قد انتهایی بین گروه نر کنترل و نر آزمایش اختلاف آماری معنی‌دار داشتند و تحقیقات مختلف در این زمینه از جمله مطالعات Verdonck در سال ۱۹۹۸ و سال ۱۹۹۹ نیز همین نتایج را نشان داده‌اند(۱۹-۱۷).

وزن انتهایی در گروه ماده آزمایش از گروه ماده کنترل با اختلاف آماری معنی‌دار بیشتر بود که با یافته‌های Fujita در سال ۲۰۰۴ هماهنگی دارد(۱۶). تنها عامل تغییر یافته در ماده‌ها، وزن بود که احتمالاً می‌تواند بیانگر اثر پروژسترون بر این عامل باشد اما این هورمون نتوانسته است بر متغیرهای دیگر از جمله قد اثر بگذارد و قد ماده‌های کنترل و آزمایش اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. بنابراین احتمالاً عامل قد تحت تأثیر هورمون پروژسترون نمی‌باشند.

استروئیدهای جنسی (استروژن و آندروژن‌ها) در رشد، Remodeling و هموستاز سیستم استخوانی نقش دارند (۴،۱). در این تحقیق به منظور بررسی این اثر، درصد کلسیم استخوان به روش AAS اندازه‌گیری شده ولی اختلاف آماری معنی‌داری میان گروه‌ها یافت نشد. این نتایج با تحقیقات Fisher و Goulding در سال ۱۹۹۱ و تحقیقات Gold و Goulding در سال ۱۹۹۳ تناقض دارد. زیرا در هر دو مطالعه، فقدان هورمون‌های جنسی باعث ایجاد استئوپنی شده بود(۱،۴). این مطلب کاملاً با کمبود هورمون‌های گنادی در زنان یائسه و مردان پیر و ایجاد استئوپورز در آنان تطابق دارد(۲۰، ۵، ۴، ۲). از سوی دیگر، در تحقیقات Anderson و Snow در سال ۱۹۸۶ و Martin در سال ۱۹۸۷ پاسخ سگ‌ها به برداشتن تخمدان‌ها عدم تغییر در استخوان و عدم Bone Loss بوده است که نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر را تأیید می‌کند(۴).

تعیین حداکثر توده استخوانی و هموستاز مواد معدنی در طی بازسازی استخوان از عملکردهای فیزیولوژیک هورمون استروژن محسوب می‌گردند(۱،۴،۲۱). بنابراین، می‌توان عدم تغییر در درصد کلسیم استخوان در گروه‌ها را با عدم تغییر در میزان استرادیول مرتبط دانست. زیرا یکی از مکانیسم‌های عمل استروژن، افزایش فعالیت استخوان‌سازی هورمون‌های $1,25(OH)_2D_3$ و Calcitonin می‌باشد(۲۲). همچنین، به کارگیری استروژن، Remodeling استخوان را به وضعیت تعادل پیش از یائسگی برمی‌گرداند و از تحلیل استخوان جلوگیری می‌کند(۲۳).

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های به دست آمده در این تحقیق، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که کمبود ترشح هورمون‌های جنسی در دوره رشد، نمی‌تواند سبب کاهش معنی‌دار میزان درصد کلسیم استخوان تیبیا در موش صحرایی شود، هر چند

www.SID.ir

Archive of SID

فقدان هورمون تستوسترون باعث کاهش قد و وزن گردد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل طرح مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و قسمتی از رساله پژوهشی دکتر مریم عشیری به راهنمایی دکتر مسعود سیفی می‌باشد. نویسندگان مراتب تشکر خود را از حمایت‌های معاونت پژوهشی دانشکده دندانپزشکی ابراز می‌دارند.

References

1. Wiren KM, Orwoll ES: Androgens: Receptor Expression and Steroid Action in Bone In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA: Principles of Bone Biology. 2nd Ed. California: ACADEMIC PRESS. 2002;Volume 1,Chap43:757-772.
2. Schmidt A, Harada SI, Rodan GA: Anabolic Steroid Effects on Bone in women In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA: Principles of Bone Biology. 2nd Ed. California: ACADEMIC PRESS. 2002; Volume 2,Chap84:1455-1466.
3. Guyton AC, Hall JE: Text Book of Medical Physiology. 10th Ed. Philadelphia: The W.B. Saunders Co. 2000;Chap 80:916-928.
4. Rickard D, Harris SA, Turner R, Khosla S, Spelsberg TC: Estrogens and Progestins In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA: Principles of Bone Biology. 2nd Ed. California: ACADEMIC PRESS. 2002; Volume 1,Chap37:655-675.
5. Guyton AC, Hall JE: Text Book of Medical Physiology. 10th Ed. Philadelphia: The WB Saunders Co. 2000;Chap 81:929-943.
6. Turner RT, Hannon KS, Demers LM, Buchanan J, Bell NH: Differential effects of gonadal function on bone histomorphometry in male and female rats. J Bone Miner Res 1989;4:557-563.
7. Koh ET, Owen WL, Om AS: Exogenous oestrogen affects calcium metabolism differently from exogenous testosterone in ovariectomized or orchiectomized rats fed a high fructose diet severely deficient in magnesium. Magnes Res 1996;9(1):23-31.
8. Gaumet N, Seibel MJ, Coxam V, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP: Influence of ovariectomy and estradiol treatment on calcium homeostasis during aging in rats. Arch Physiol Biochem 1997;105:435-444.
9. Koh ET, Tae WC, Bourdeau JE, Chung KW: Oestrogen but not testosterone increases bone density in orchiectomized rats more when fed moderately magnesium-deficient fructose than moderately magnesium-deficient cornstarch. Magnes Res 1994;7:223-232.
10. ZHeng GL, Zheng XX, Zhang XY, Jin F, Chen K, Gong WG: Changes of element contents and their interrelationship in tibia of osteoporotic rats. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2002;31:185-188.
11. Vanderschueren D, Van Herck E, Suiker AM, Allewaert K, Visser WJ, Geusens P, et al: Bone and mineral metabolism in the adult guinea pig: long-term effects of estrogen and androgen deficiency. J Bone Miner Res 1992;7:1407-1415.
12. Vanderschueren D, Van Herck E, Suiker AM, Visser WJ, Schot LP, Bouillon R: Bone and mineral metabolism in aged male rats: short and long term effects of androgen deficiency. Endocrinology 1992;130:2906-2916.
13. Ornoy A, Giron S, Aner R, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z: Gender dependent effects of testosterone and 17 beta-estradiol on bone growth and modelling in young mice. Bone Miner 1994;24:43-58.

www.SID.ir

Archive of SID

14. Nordsletten L, Kaastad TS, Madsen JE, Reikerås O, Ovstebø R, Strømme JH, et al: The development of femoral osteopenia in ovariectomized rats is not reduced by high intensity treadmill training: a mechanical and densitometric study. Calcif Tissue Int 1994;55:436-442.
15. Fletcher CD, Farish E, Leggate J, Hart DM: Prevention of bone loss by hormone replacement therapy is probably not due to stimulation of calcitonin secretion. Acta Endocrinol (Copenh) 1991;124:353-356.
16. Fujita T, Ohtani J, Shigekawa M, Kawata T, Kaku M, Kohno S, et al: Effects of Sex Hormone Disturbances on craniofacial growth in Newborn Mice. J Dent Res 2004;83:250-254.
17. Verdonck A, Ridder LD, Verbeke G: Comparative effects of neonatal and prepubertal castration on craniofacial growth in rats. Arch Oral Biol 1998;43:861-871.
18. Verdonck A, Ridder LD, Kuhn R, Darras V, Carels C, Zegher F: Effect of testosterone replacement after neonatal castration on craniofacial growth in rats. Arch Oral Biol 1998;43:551-557.
19. Verdonck A, Gaethofs M, Carels C, Zegher F: Effect of low-dose testosterone treatment on craniofacial growth in boys with delayed puberty. Eur J Orthod 1999;21:137-143.
20. Granner DK: Hormones of the Gonads. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW: Harper's Biochemistry. 21st Ed. California: Appleton & Lange. 1988;Chap50:530-546.
21. Bilezikian JP, Khosla S, Riggs BL: Estrogen Effects on Bone in the Male Skeleton. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA: Principles of Bone Biology. 2nd Ed. California: ACADEMIC PRESS. 2002;Volume 2,Chap85:1467-1476.
22. Bernard GW: Osteogenesis and Its Control. In: Dixon AD, Hoyte DAN, Ronning O: Fundamentals of Craniofacial Growth. 1st Ed. Florida: The CRC Press LLC. 1997;Chap3:45-58.
23. Lindsay R, Cosman F: The Pharmacology of Estrogens in Osteoporosis. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA: Principles of Bone Biology. 2nd Ed. California: ACADEMIC PRESS. 2002;Volume 2,Chap80:1401-1406.

www.SID.ir