

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۰ شماره ۱ بهار ۱۳۸۷ صفحات ۸۳-۷۹

بررسی ارتباط فعالیت فیزیکی و تراکم معدنی استخوان در زنان یائسه

نازیلا فرین: کارشناس ارشد تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: nazila_farrin@yahoo.com

دکتر علیرضا استادرحیمی: استادیار علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت و تغذیه و مرکز تحقیقات تغذیه تبریز
دکتر سلطانهلی محبوب: استاد بیوشیمی، تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه تبریز
دکتر سوسن کلاهی: استادیار روماتولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر سید مصطفی قوامی: استادیار رادیولوژی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۱۱/۲۳، پذیرش: ۸۶/۵/۸

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری پوکی استخوان به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی است که کیفیت زندگی زنان یائسه را تحت تأثیر قرار می دهد. فاکتورهای متعددی در بروز پوکی استخوان دخیل می باشند که از جمله آنها میتوان به کمبود فعالیت فیزیکی اشاره کرد لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط فعالیت فیزیکی و تراکم معدنی استخوان در زنان یائسه صورت گرفت.

روش بررسی: این مطالعه بر روی ۵۸ زن یائسه با محدوده سنی ۷۰-۵۰ سال انجام گرفت. برای تعیین تراکم معدنی استخوان (Bone Mineral Density, BMD) دو نقطه بدن شامل مهره های دوم تا چهارم ستون فقرات و هیپ از روش (Dual Energy X-ray Absorptiomerty, DEXA) استفاده گردید و برای تعیین فعالیت فیزیکی، پرسشنامه برای ۳ روز تکمیل شد. برای تعیین ارتباط متغیرهای کمی طبقه بندی شده با کیفی از روش Chi-Square استفاده شد. **یافته ها:** براساس T-score دانسیته توده استخوانی ناحیه ستون فقرات، ۱۸ نفر از نظر وضعیت استخوانی طبیعی ($T\text{-score} \geq -1$)، ۲۲ نفر استئوپنی ($-1 < T\text{-score} < -2/5$) و ۱۸ نفر مبتلا به استئوپوروز ($T\text{-score} \leq -2/5$) بودند. افراد دارای وضعیت استخوانی طبیعی ۷۲/۲٪ دارای فعالیت متوسط و افراد مبتلا به استئوپنی ۷۷/۸٪ فعالیت سبک داشتند. براساس نتایج مطالعه حاضر ارتباط بین نوع فعالیت فیزیکی و وضعیت دانسیته استخوانی از لحاظ آماری در تمام گروهها معنی دار بود. ($P=0/002$)

نتیجه گیری: با توجه به تأثیر مثبت فعالیت فیزیکی بر تراکم توده استخوانی در زنان یائسه، افزایش فعالیت فیزیکی در این افراد توصیه می شود.

کلید واژه ها: پوکی استخوان، فعالیت فیزیکی، یائسگی، تراکم معدنی استخوان

مقدمه

بیماری پوکی استخوان به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی است که کیفیت زندگی زنان یائسه را تحت تأثیر قرار می دهد. فاکتورهای متعددی نظیر جنس، سن، نژاد، عوامل ژنتیک، یائسگی، تغذیه و فعالیت فیزیکی در بروز پوکی استخوان دخیل می باشند (۱-۳). به طور کلی با افزایش سن به علت وجود بیماریهای متعدد و افزایش وزن توان حرکتی افراد کاهش مییابد. نتایج مطالعات متعددی حاکی از کاهش فعالیت فیزیکی و یا عدم فعالیت فیزیکی با افزایش سن میباشد (۴-۶).

بین فعالیت فیزیکی و دانسیته استخوانی ارتباط مستقیمی وجود دارد قسمتی از کاهش دانسیته استخوانی در سالمندی ممکن است به علت کاهش سطوح فعالیت فیزیکی در این دوران باشد. شواهد نشان می دهد که شروع تمرینات ورزشی در افراد مسن موجب افزایش دانسیته استخوانی یا کاهش از دست دهی حجم توده استخوانی می گردد. تمرینات ورزشی به طور متناوب در زنان یائسه به منظور تثبیت دانسیته استخوانی در این گروه سنی توصیه می شود (۷-۹).

پس از کسب رضایت از افراد مراجعه کننده برای تعیین BMD دو نقطه بدن شامل L2-L4 ستون فقرات و هیپ به مرکز دانسیتومتری معرفی گردیده و BMD نواحی مذکور با استفاده از دستگاه Mdeilink ساخت کشور فرانسه به روش DEXA اندازه گیری و بر اساس طبقه بندی بهداشت جهانی بر مبنای BMD T-score افراد در یکی از گروههای زیر قرار گرفتند (۱۵):

- طبیعی $T\text{-score} \geq -1$
- استئوپنی $-1 < T\text{-score} < -2/5$
- استئوپورز $T\text{-score} \leq -2/5$

در این مطالعه یافته ها و جداول براساس BMD, T-score ناحیه L2-L4 ستون فقرات برآورد شده چون در ارزیابی وضعیت استخوانی هیپ افراد مورد مطالعه براساس BMD, T-score ناحیه هیپ در دو دسته طبیعی، استئوپنی قرار داشتند.

با توجه به نرمال بودن توزیع تمام داده ها در مطالعه حاضر با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (Version 11.5) میانگین تمام متغیرها به صورت $\bar{x} \pm S.E$ ارائه شده و برای تعیین ارتباط متغیرهای کمی طبقه بندی شده با کیفی از روش Chi-Square استفاده گردید.

یافته ها

در جدول ۱ میانگین BMD, T-score ستون فقرات گروههای مورد مطالعه ارائه شده است. مطابق این جدول پس از انجام دانسیتومتری از لحاظ وضعیت استخوانی ۱۸ نفر طبیعی، ۲۲ نفر مبتلا به استئوپنی و ۱۸ نفر مبتلا به استئوپورز بودند.

در جدول ۲ نوع فعالیت فیزیکی گروهها و کل افراد مورد مطالعه بر حسب توزیع فراوانی و در صد نشان داده شده است. همانطور که در جدول مشاهده می شود در گروهی که از لحاظ وضعیت استخوانی طبیعی هستند اکثریت افراد دارای فعالیت متوسط و در گروه استئوپورز اکثریت افراد دارای فعالیت سبک می باشند. برای بررسی ارتباط بین نوع فعالیت فیزیکی و وضعیت دانسیته استخوانی با استفاده از روش Chi-Square ارتباط بین گروهها معنی دار بود ($P=0/002$) که نشان دهنده ارتباط متوسطی بین نوع فعالیت فیزیکی و گروههای زنان یائسه بر حسب وضعیت استخوانی بود.

یکی از راه های پیشگیری از استئوپورز در زنان یائسه انجام ورزش و فعالیت فیزیکی برای حفظ توده استخوانی می باشد. ورزش های ساده مانند پیاده روی می توانند به حفظ توده استخوانی و ماهیچه ای در زنان یائسه کمک نمایند. انجام ورزش هائی که وزن بدن را تحمل می کنند زنان یائسه را در برابر کاهش شدید توده استخوانی حفظ می نمایند (۱۰). تحقیقات اخیر فواید مفید چنین ورزشهایی را در زنان یائسه که BMD آنها کاهش یافته بود نشان می دهد. به طوریکه مطالعات Evans, Kemmeller, Chein (۱۱-۱۳) که در مورد تاثیر ورزشهای هوازی در زنان یائسه صورت گرفته بود تاثیر ورزشهای هوازی را در افزایش BMD نواحی مختلف بدن مانند ستون فقرات، لگن و گردن فمور نشان داده لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی فعالیت فیزیکی و تراکم توده استخوانی در زنان یائسه صورت گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی توصیفی- تحلیلی به منظور ارزیابی ارتباط فعالیت فیزیکی و تراکم معدنی استخوانی در زنان یائسه انجام گرفت. جامعه هدف این مطالعه زنان یائسه با محدوده سنی ۷۰-۵۰ سال بودند که بارضایت شخصی جهت نمونه گیری و تعیین تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) در این بررسی شرکت داشتند. نمونه های انتخاب شده مراجعه کنندگان به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان سینای تبریز بودند. نمونه گیری در این مطالعه به روش تصادفی ساده صورت گرفت. معیارهای خروج از مطالعه شامل یائسگی زودرس، سابقه اوراکسومی، هیستروکتومی، وجود بیماریهای کبدی، کلیوی، قلبی، سابقه شکستگی، پازه، مصرف سیگار، مصرف مکمل های کلسیم، ویتامین D و مصرف هورمون بود. برای هر فرد پرسشنامه فعالیت فیزیکی برای ۳ روز تکمیل گردید که برای فعالیت فیزیکی سه سطح در نظر گرفته شده بود: سبک، متوسط و شدید. نحوه اندازه گیری فعالیت فیزیکی به این صورت بود که برای هر فرد یک پرسشنامه فعالیت فیزیکی از لحظه بیدار شدن تا لحظه خوابیدن برای ۳ روز تکمیل و سپس بر اساس تعاریف موجود برای سطوح فعالیت فیزیکی (۱۴) افراد در یکی از دو سطح سبک و متوسط قرار گرفتند.

جدول ۱: میانگین و خطای استاندارد تراکم معدنی استخوانی و T-score استخوان های L2-L4 ناحیه ستون فقرات در گروه های مورد مطالعه زنان یائسه

شاخص های استخوانی	طبیعی (n=۱۸)	استئوپنی (n=۲۲)	استئوپورز (n=۱۸)	کل (n=۵۸)
	$\bar{x} \pm S.E$	$\bar{x} \pm S.E$	$\bar{x} \pm S.E$	$\bar{x} \pm S.E$
تراکم معدنی استخوانی ^۱ (gr/cm ²)	۰/۸۹۸±۰/۰۳۵	۰/۸۴۸±۰/۰۱۷	۰/۶۵۵±۰/۰۱۲	۰/۸۳۱±۰/۰۱
T-score استخوان های L2-L4 ستون فقرات	۰/۴۹ ± ۰/۲۴	-۲/۰۱ ± ۰/۰۸	-۲/۹۶ ± ۰/۰۷	-۲/۱۸ ± ۰/۱۲

T- Bone Mineral Density, BMD

جدول ۲: توزیع فراوانی و درصد طبقه بندی فعالیت فیزیکی در گروههای مورد مطالعه زنان یائسه

نوع فعالیت فیزیکی	طبیعی (n=18)		استثوپنی (n=22)		استثوپورز (n=18)		کل (n=58)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سبک	۵	۲۷/۸	۱۰	۴۵/۵	۱۴	۷۷/۸	۲۹	۵۰
متوسط	۱۳	۷۲/۲	۱۲	۵۴/۵	۴	۲۲/۲	۲۹	۵۰

بحث

قسمتی از کاهش تراکم استخوانی در سالمندی ممکن است به علت کاهش میزان فعالیت فیزیکی در این دوران باشد. شواهد نشان می دهد که شروع تمرینات ورزشی در افراد مسن موجب افزایش دانسیته استخوانی یا کاهش از دست دهی تراکم استخوانی می گردد که در مطالعه حاضر نیز فعالیت فیزیکی تاثیر مثبتی را بر روی تراکم توده استخوانی نشان داد ($P=0/002$).

در مطالعه ای که Del Mar و همکاران (۱۶) در مورد درمان های اولیه برای پوکی استخوان در زنان یائسه انجام داده بودند در بررسی ۷ ماهه در ۳۳ زن یائسه انجام ورزش هایی مانند پیاده روی در مقایسه با گروه کنترل افزایش BMD در ناحیه ستون فقرات را نشان داد ($P<0/05$). این مطالعه همچنین اثرات توأمان پیاده روی و مکمل یاری با کلسیم در ۳۶ زن یائسه به مدت یکسال را بر روی افزایش BMD نواحی تراپیکولار و ستون فقرات در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($P<0/05$).

فعالیت فیزیکی می تواند مانع کاهش توده استخوان و جلوگیری از شکستگی در زنان یائسه مبتلا به استثوپورز گردد. پیاده روی معمولی ترین فعالیت در میان افراد سالمند می باشد.

همچنین فعالیت فیزیکی می تواند باعث افزایش دانسیته استخوان و کاهش خطر شکستگی در زنان یائسه گردد به طوریکه در مطالعه ای که Feskanich و همکاران (۱۷) در مورد پیاده روی و فعالیت بدنی در اوقات فراغت و خطر شکستگی لگن در زنان یائسه انجام داده بودند و بی گیری از سال ۱۹۹۶ تا ۱۹۹۸ نشان داد زنانی که از لحاظ فعالیت فیزیکی در گروه فعال قرار گرفته بودند، خطر شکستگی در آنها ۵۵٪ کمتر از زنان کم فعالیت بود. این مطالعه نشان داد که خطر شکستگی لگن با افزایش سطح فعالیت زنان یائسه که هورمون دریافت نمی نمایند کاهش می یابد. مطابق نتایج این مطالعه فعالیت متوسط مانند پیاده روی با کاهش خطر شکستگی و کاهش بازجذب توده استخوانی در زنان یائسه ارتباط دارد که با نتایج مطالعه ما در این زمینه مطابقت دارد.

Coupland و همکاران (۱۸) مطالعه ای را با هدف بررسی ارتباط فعالیت فیزیکی عادی و دانسیته توده استخوانی در زنان یائسه انگلیسی انجام دادند. زنان یائسه ۶۱-۴۵ ساله در مطالعه مورد نظر پرسشنامه فعالیت فیزیکی را تکمیل کردند. نتایج حاصل از این مطالعه قویترین ارتباط را بین سطح فعالیت فیزیکی و دانسیته توده استخوانی در افرادی که از پله ها بالا می رفتند یا پیاده روی می کردند نشان داد. نتایج این مطالعه نشان داد که دو نوع فعالیت

فیزیکی، بالا رفتن از پله ها و پیاده روی سریع با افزایش دانسیته مواد معدنی استخوان در زنان یائسه ارتباط دارد که این دو نوع فعالیت فیزیکی شکل های آسان و راحت فعالیت برای زنان سالمند می باشد که با نتایج مطالعه ما در مورد تاثیر فعالیت فیزیکی بر تراکم معدنی استخوانی (BMD) مطابقت دارد.

Suliman و همکاران (۱۹) مطالعه ای را با هدف بررسی تاثیر دریافت کلسیم و سطوح فعالیت فیزیکی بر روی توده استخوانی در زنان یائسه سالم سفید پوست انجام دادند.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که زنان با بالاترین دریافت کلسیم و فعالیت فیزیکی دارای بالاترین BMD در تمام استخوان های بدن می باشند که مقایسه BMD این افراد با زنانی که دریافت پائین کلسیم و فعالیت فیزیکی کم داشته اند کاملا معنی دار بود. ($P<0/001$). مکانیسم پیشنهادی در مورد تاثیر فعالیت فیزیکی بر روی تراکم استخوانی به این صورت است که بی حرکتی به درجات مختلف عامل از دست رفتن استخوان می باشد، چون سلامت استخوان نیازمند تحمل وزن و فشار می باشد. فشارهای ناشی از انقباضات عضلات و ایستاده نگه داشتن بدن در برابر جاذبه زمین باعث تحریک استئوبلاست ها شده و استخوان هایی که به درستی استفاده نشوند تحلیل می روند (۲۰).

در مطالعه ای که Gusi (۲۱) و همکاران در سال ۲۰۰۶ به منظور تاثیر ورزشهای ارتعاشی در مقایسه با پیاده روی در زنان یائسه انجام دادند در یافتند که انجام این ورزشها ۴/۳ درصد باعث افزایش BMD فمور می شود، به طوری که حتی اثر این ورزشها بیشتر از پیاده روی می باشد. در کل تطابق استخوانها برای فعالیت فیزیکی و کار مکانیکی برای بهبود و حفظ بافت و استحکام استخوانها ضروری می باشد. تحقیقات اخیر (۲۲-۲۳) نشان داده است که تحرک مداوم و متوالی استخوان به مقدار زیادی مورفولوژی استخوان راتحت تاثیر قرار میدهد. این موضوع در زنان یائسه که با افزایش سن، کاهش توده استخوانی دیده می شود حائز اهمیت است. Augestad و همکاران (۲۴) در مطالعه ای در این زمینه به این نتیجه رسیدند که انجام فعالیت فیزیکی فشرده تاثیر مثبتی بر تراکم توده استخوانی زنان یائسه دارد. در مطالعه Devin و همکاران (۲۵) در مورد تاثیر فعالیت فیزیکی و مصرف کلسیم در کاهش از دست دهی توده استخوانی بر روی ۱۳۶۳ زن سالمند در یافتند ۲۴ درصد افرادی که دارای فعالیت فیزیکی بالا بوده و دریافت کلسیم غذایی بالایی داشتند دارای BMD بالاتری در لگن

نتیجه گیری

در بررسی حاضر ارتباط بین فعالیت فیزیکی و دانسیته توده استخوانی در تمام گروههای مورد مطالعه (طبیعی، استئوپنی و استئوپورز) دیده شد که تاثیر مثبت فعالیت فیزیکی را نشان میدهد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به خاطر حمایت مالی کمال تشکر و سپاسگزاری را دارند.

نسبت به افراد دیگر بودند، که نشان دهنده تاثیر شیوه زندگی بر تراکم توده استخوانی می باشد، یعنی تراکم بالای استخوانی مانع شکستگی در اثر بالا رفتن سن و ضربات احتمالی می شود. در کل افزایش فعالیت فیزیکی به طور مثبتی با تراکم معدنی استخوان در تمام نقاط بدن ارتباط دارد که نتایج حاصل از یافته های مطالعه ما نیز چنین امری را تایید می نماید. در بررسی حاضر محدودیت های موجود شامل هزینه بالای دانسیتومتری جهت تعیین تراکم توده استخوانی و نیز عدم وجود مرکز خاص جهت ارائه خدمات و مراقبت های لازم برای زنان یائسه بود، که عدم وجود مرکز خاص برای گروه هدف زمان نمونه گیری را طولانی می کرد که در صورت رفع این محدودیت ها می توان مطالعه را در حجم وسیع انجام داد.

References

1. Clifford JR. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 595-602.
2. Sampson HW. Alcohol and Other Factors Affecting Osteoporosis Risk in Women. *Alco Res Health* 2002; **26**: 292-297.
3. بهرامی ا: پوکی استخوان. راهنمای پزشکان برای پیشگیری و درمان پوکی استخوان. چاپ اول، تبریز، انتشارات نعمتی، ۱۳۷۹، صص ۱۹-۲۰.
4. Erem C, Arslan C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Topbas M, Ukinc K, et al. Prevalence of Obesity and Associated Risk Factors in a Turkish Population (Trabzon City, Turkey). *Obes Res* 2004; **12**: 1117-1127.
5. Martikainen P, Marmot M. Socioeconomic Differences in Weight Gain and Determinants and Consequences of Coronary Risk Factors. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**: 719-726.
6. Huang YC, Wueng SL, Ou CC, Cheng CH, Hsiung K. Nutritional Status of Elderly in Taiwan. *J Am Coll Nutr* 2001; **20**: 135-142.
7. Lenter JR, Nguyen TV, Pocock NA, Eisman JA. Volumetric Bone Density at the Femoral Neck As a Common Measure of Hip Fracture Risk for Men and Woman. *J Clin Endocrin Metab* 2004; **89**: 2776-2782.
8. Nied RJ, Franklin B. Promoting and Prescribing Exercise for the Eldevly. *Am Family Physic* 2002; **65**: 419- 426.
9. Aloia JF, Mc Gowan DM, Vaswani AN, Ross P, Cohn SH. Relationship of Menopause to Skeletal and Muscle Mass. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**: 1378-1383.
10. Qin L, Au SK, Choy YW, Leung PC, Neff M, Lee KM, and etal. Regular Taichi Exercise May Retard Bone Loss in Postmenopausal Women. A Case-control Study. *Arch Physic Med Rehabili* 2002; **83**: 1325-1359.
11. Evans EM, Racette SB, Van Plet RE, Peterson LR, Villared DT. Effect of Soy Protein Isolate and Moderate Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Menopause* 2007; **14**:481-488.
12. Kemmler W, Engelke K, Stengel SV, Kalender WA. Long-term Four-Year Exercise Has a Positive Effect on Menopausal Risk Factors:The Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study. *J Strength Cond Res* 2007; **21**:232-239.
13. Chein MY, Wu Y, Hsu AT, Yang RS, Lai JS. Efficacy of a 24-Week Aerobic Exercise Program for Osteopenic Postmenopausal Women. *Calcif Tissue Int* 2000; **67**: 443-448.
14. Fray CD, Johnson RK. Energy. In: Mahan LK, Scott-Stump S. Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. Philadelphia-Pensylvania: Sanders. 2004; p: 33-34.
15. Dowson- Hughes B. Osteoporosis. In: Shils ME, Shike M, Ross CA, Caballero B, Cousins RJ: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed, Lippincott Williams and Williams, Philadelphia, 2006; PP: 1339-1352.
16. Del Mar CB, Glassziou PP, Spinks AB, Sanders SL. Natural Remdies for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *MJA* 2002; **176**: 182-183.
17. Feskanich D, Willett W, Golditz G. Walking and Leisure Time Activity and Risk of Hip Fracture in Postmenopausal woman. *JAMA* 2002; **288**.
18. Coupland CA, Cliffe SJ, Bassey XJ, Granonige MJ, Hosking DJ, Chilver CE. Hubitual Physical Activity and Bone Minered Density in Postmenopausal Women in England. *Int J Epidemiol* 1999; **28**: 241-246.

19. Suleiman S, Nelson M, Li F, Buxton – Thomas M, Mariz C. Effect of Calcium Intake and Physical Activity Level on Bone Mass and Turnover in Healthy White Postmenopausal Women. *Am J Clin Nutr* 1997; **66**: 937-943.
20. Anderson JJB. Nutrition and Bone Health. In: Mahan LK, Scott-Stump S, Krause S Food, Nutrition & Diet Therapy. Philadelphia-Pennsylvania: Saunders. 2004; p: 657-659.
21. Gusi N, Raimondo A, Leal A. Low Frequency Vibratory Exercise Reduce the Risk of Bone Fracture More than Walking: A Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskeletal Disord* 2006; **30**: 92-100.
22. Rubin C, Turner S, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K. Low Mechanical Signals Strengthen Long Bones. *Nature* 2001; **412**: 603-604.
23. Kelley GA, Kelly KS, Tran ZV. Exercise and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Individual Patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; **57**: 559-604.
24. Augestad LB, Forsmo S, Iaghammer a, Flanders WD. Healthy Postmenopausal Women-Physical Activity and Forearm Bone Mineral Density :The Nord-Tredelay Health Survey. *J Women Aging* 2006; **18**: 21-40.
25. Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM, Bllorslev J, Prince RL. Physical Activity and Calcium Consumption Are Important Determinants of Lower Limb Bone Mass in Older Women. *J Bone Miner Res* 2004; **19**: 1634-1639