

The effect of milk on bone density in adult girls

N. Habibzadeh*

F. Rahmani-Nia**

H. Daneshmandi**

A. Elmieh****

*MSc, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

**Professor, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

**Associate Professor, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

****Assistant Professor, Islamic Azad University, Rasht Branch, Iran

*Abstract

Background: Milk is long being known to reduce the risk of osteoporosis and potentially beneficial for bone health particularly among Iranian populations where consumption of dairy production is low.

Objective: The aim of this prospective study was to assess the physiological effect of milk consumption on bone mass density (BMD) and prevention of osteoporosis in adult girls.

Methods: This investigation was performed on twenty non-athlete thin and obese girls. BMD and blood parameters were measured by routine laboratory tests at the beginning and two months later. Both groups received two glasses of semi-skimmed milk (1.5% fat; 600 mg/dl calcium) three times a week for a total duration of 2 months.

Findings: The study findings showed that the BMD of hip and spinal cord (L₂-L₄) significantly increased in both groups after 2 months ($p < 0.05$).

Conclusion: According to our data, consumption of two glasses of milk 3 times a week could remarkably increase the BMD in adult girls hence, it could be concluded that the frequent consumption of milk by both thin and obese girls can reduce the risk of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, Bone Mass Density, Milk, Adult Girls

Corresponding Address: Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

E-mail: nasim_habibzadeh@yahoo.com

Tel: +98 09111376241

Received: 2009/05/31

Accepted: 2010/05/29

اثر شیر بر چگالی استخوانی دختران جوان

سیده نسیم حبیب زاده* دکتر فرهاد رحمانی نیا** دکتر حسن دانشمندی*** دکتر علیرضا علمیه****

*کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش
**استاد فیزیولوژی ورزش دانشگاه گیلان
***دانشیار آسیب شناسی و حرکات اصلاحی دانشگاه گیلان
****استادیار گروه تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت

آدرس مکاتبه: رشت، خیابان تختی، کوچه سپهند، پلاک ۲۴، تلفن: ۰۹۱۱۱۳۷۶۲۴۱ E.mail: nasim_habibzadeh@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۸۸/۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۸

*چکیده

زمینه: مشخص شده است که مصرف شیر در طولانی مدت برای سلامت استخوان، به ویژه برای جامعه ایرانی که سرانه مصرف شیر کم است، مفید می باشد.

هدف: مطالعه به منظور تعیین تأثیر تغذیه با شیر بر چگالی استخوانی دختران جوان انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه نیمه تجربی در سال ۱۳۸۷ بر روی ۲۰ نفر از دختران غیر ورزشکار چاق و لاغر انجام شد. ابتدا، چگالی استخوانی، فسفر و کلسیم سرم هر فرد در آزمایشگاه اندازه گیری شد. سپس هر دو گروه ۲ لیوان شیر با چربی ۱/۵ درصد (۶۰۰ میلی گرم کلسیم)، ۳ روز در هفته و به مدت دو ماه دریافت کردند. اندازه گیری ها پس از دو ماه تکرار و داده ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه تحلیل شدند.

یافته ها: چگالی استخوانی در هر دو ناحیه ران و ستون فقرات در هر دو گروه بعد از ۲ ماه، افزایش معنی داری داشت ($p < 0/05$).
نتیجه گیری: با توجه به یافته ها، دختران چاق و لاغر می توانند خطر ابتلا به پوکی استخوان را با مصرف مداوم شیر کاهش دهند.

کلید واژه ها: پوکی استخوان، چگالی استخوان، شیر، دختران جوان

*مقدمه:

زنان به طور معمول از ۲۰ سالگی به بعد تحت تأثیر پوکی استخوان قرار می گیرند، اما با روش های بسیار ساده، می توان خطر بروز پوکی استخوان را کاهش داد.^(۵) یک رژیم غذایی مناسب و متعادل به همراه کلسیم و فسفر کافی برای داشتن استخوانی سالم بسیار ضروری است.^(۶) در واقع سلامت، رشد و استحکام استخوان های بدن نیازمند عنصر معدنی مهمی به نام کلسیم است که در بدن ساخته نمی شود و باید از برنامه غذایی روزانه تأمین شود. اگر در برنامه غذایی کلسیم کافی وجود نداشته باشد بدن مجبور است برای حفظ عملکرد طبیعی خود، کلسیم مورد نیاز را از ذخیره آن در استخوان ها بردارد که به نرمی استخوان و در نهایت پوکی استخوان منجر می شود.^(۷) غذای روزانه هر فرد بالغ حداقل باید حاوی ۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی گرم کلسیم باشد.^(۸) شیر و لبنیات بهترین منابع غذایی کلسیم هستند و انواع کم چرب و پر چرب آن به یک اندازه کلسیم دارند. اما هرچه میزان چربی شیر کم تر باشد کلسیم آن بهتر جذب می شود.^(۹،۱۰)

امروزه پوکی استخوان یک تهدید بزرگ در جهان محسوب می شود و مرگ و میر سالیانه آن بیش از انواع سرطان هاست.^(۱) برخی از عوامل خطرزای پوکی استخوان شامل عدم تحرک بدنی کافی، تغذیه نامناسب (مصرف ناکافی کلسیم، فسفر و ویتامین D)، سیگار کشیدن، نوشیدن الکل و مصرف زیاد قهوه هستند.^(۲) علاوه بر این، شواهد علمی نشان داده اند که هر دو عامل چاقی و لاغری مفرط از عوامل خطرزای مهم و مستقل پوکی استخوان هستند. کاهش توده استخوانی با افزایش بافت چربی در مغز استخوان مرتبط است؛ یعنی در این حالت چربی اضافی جای گزین کلسیم موجود در استخوان و کاهش جذب کلسیم در استخوان می شود. تحقیق ها نشان داده اند که افراد چاق، مقدار کلسیم کمتری در توده استخوانی خود دارند.^(۳) افراد لاغر هم به دلیل عدم داشتن کلسیم کافی در استخوان ها شدیداً در معرض خطر و پوکی استخوان قرار دادند.^(۴)

نظریه‌های مختلفی در مورد اثر شیر مصرفی بر چگالی استخوانی وجود دارد. به طور مثال، روت و همکاران در سال ۲۰۰۲ اعلام کردند جوانانی که مصرف سرانه شیر آنها پایین است در معرض کاهش چگالی استخوانی قرار دارند. وی این مسأله را یکی از نگرانی‌های جامعه دانست که به توجه و پژوهش بیشتری نیاز دارد.^(۱۱) تی‌گاردن در سال ۱۹۹۹ و سوروک در سال ۱۹۹۴ گزارش کردند که مصرف شیر فراوان در دوران جوانی موجب افزایش چگالی استخوانی کل بدن می‌شود.^(۱۲ و ۱۳) اما مورفی و همکاران، (۱۹۹۴) از این فرضیه که مصرف شیر در دوران جوانی از کاهش چگالی استخوانی در دوران بعدی پیشگیری می‌کند، حمایت نکردند و متذکر شدند که مصرف شیر تأثیری بر چگالی استخوانی ندارد.^(۱۴) با مرور این پژوهش‌ها می‌توان دریافت که مصرف شیر آثار متفاوتی بر چگالی استخوانی و نشان‌گرهای استخوانی زنان داشته است. اما، نکته حائز اهمیت این است که تحقیق‌های کمی اثر مصرف شیر را منحصراً بر چگالی استخوانی دختران جوان به ویژه با گونه پیکری چاق و یا لاغر مورد پژوهش قرار داده‌اند. در اکثر پژوهش‌ها پیشگیری و درمان پوکی استخوان در زنان یائسه ارزیابی شده است و عمده توصیه‌های پزشکی فقط برای این قشر از زنان ارایه شده‌اند اما، پوکی استخوان را نمی‌توان تنها مشکل زنان یائسه دانست و به علت‌های گوناگون بسیاری از زنان جوان در معرض ابتلا به این بیماری قرار دارند و لازم است پیشگیری از این بیماری و درمان آن در سراسر زندگی با هدف رسیدن به بیش‌ترین تراکم استخوانی در سنین جوانی و کاهش خطر پوکی استخوان در سنین بعدی انجام شود^(۱۵) لذا، در مطالعه حاضر تأثیر تغذیه با شیر بر چگالی استخوانی دختران جوان مورد ارزیابی قرار گرفت.

*مواد و روش‌ها:

این مطالعه نیمه تجربی در سال ۱۳۸۷ بر روی دختران غیر ورزشکار با میانگین سنی $1/50 \pm 22$ سال انجام شد

پس از فراخوان، ۲۰ نفر از دختران چاق و لاغر به طور داوطلبانه در پژوهش حاضر ثبت نام کرده، و برگه رضایت‌نامه را تکمیل نمودند. این افراد به دو گروه چاق (۱۰ نفر با شاخص توده بدنی بزرگ‌تر یا مساوی از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع) لاغر (۱۰ نفر با شاخص توده بدنی کوچک‌تر یا مساوی ۲۰ کیلوگرم بر مترمربع) تقسیم شدند. در هنگام انتخاب افراد، آگاهی‌های لازم در مورد نحوه اندازه‌گیری‌ها، تکرار آزمایش‌ها، رعایت برنامه غذایی و حضور مداوم در تمام مراحل در قالب یک برگه راهنما به آنها ارایه شد. سپس از آنها مصاحبه به عمل آمد که اعلام نمودند دارو، الکل و سیگار مصرف نمی‌کنند و دچار بی‌نظمی قاعدگی نیز نیستند. برای اندازه‌گیری قد از یک دیوار مندرج بر حسب سانتی‌متر و برای اندازه‌گیری وزن از یک ترازوی عقربه‌ای استاندارد (مدل ANKVUE ساخت کشور کره جنوبی) بر حسب کیلوگرم استفاده شد. برای محاسبه شاخص توده بدنی از فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر قد (مترمربع) استفاده شد. نمونه خون هر فرد به منظور تعیین مقدار فسفر، کلسیم سرم در آزمایشگاه پاتوبیولوژی گرفته شد. تمام آزمایش‌های خونی در ساعت ۸ صبح و در حالت ناشتا انجام شدند. در آزمایشگاه مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید آرنج چپ هر فرد توسط کاردان آزمایشگاه گرفته شد و سپس سرم در دستگاه سانتریفوژ با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه از لخته جدا و تا زمان تجزیه و تحلیل (دو ماه بعد) در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد. بلافاصله بعد از آزمایش خون چگالی استخوانی تمام افراد در دو ناحیه ران و ستون فقرات (L₂-L₄) به روش جذب دوگانه اشعه ایکس توسط دستگاه دانسیتومتری لانار (Lunar XR) در آزمایشگاه سنجش تراکم استخوان تحت نظارت پزشک متخصص توسط کاردان اندازه‌گیری شد. از افراد خواسته شد که متناسب با فعالیت روزانه خود کالری دریافتی کنند و در طول تحقیق، فعالیت ورزشی به غیر از فعالیت‌های معمولی

جدول ۱- میانگین تغییرات چگالی استخوانی و عناصر خونی در دو گروه چاق و لاغر در پیش آزمون و پس آزمون

گروه ها	لاغر (۱۰ نفر)		سطح معنی داری	چاق (۱۰ نفر)		سطح معنی داری
	پیش آزمون	پس آزمون		پیش آزمون	پس آزمون	
متغیر (گرم / سانتی متر مربع)						
چگالی استخوان ران	۰/۸۴۲ ± ۰/۵۹	۰/۸۶۳ ± ۰/۶۳	*۰/۰۲۵	۰/۹۶۷ ± ۰/۱۰۶	۰/۹۸۲ ± ۰/۰۹۵	*۰/۰۱۲
چگالی استخوان ستون فقرات	۱/۰۵۱ ± ۰/۱۴۷	۱/۱۲۸ ± ۰/۲۱۶	*۰/۰۱۵	۱/۱۱۳ ± ۰/۱۶۷	۱/۱۴۷ ± ۰/۱۵۵	*۰/۰۲۷
کلسیم (میلی گرم / دسی لیتر)	۹/۷۸ ± ۰/۴۲	۹/۲۵ ± ۰/۵۰۳	۰/۹۲	۹/۴۷ ± ۰/۲۴	۹/۴۲ ± ۰/۲۵۸	۰/۷۱
فسفر (میلی گرم / دسی لیتر)	۴/۲۱ ± ۰/۳۹	۳/۵۵ ± ۰/۳۶	۰/۷۳	۳/۸۰ ± ۰/۳۹	۳/۶۵ ± ۰/۶۳	۰/۹۳

* اختلاف معنی‌دار آماری

روزانه انجام ندهند. برای تدوین برنامه غذایی، ابتدا مقدار کالری مصرفی زمان استراحت هر فرد از طریق فرمول $499 + (\text{وزن بدن} \times 14/7)$ برای زنان ۱۸ تا ۳۰ ساله محاسبه شد. در این فرمول وزن بدن بر حسب کیلوگرم در نظر گرفته شد و کالری بر حسب کیلوکالری به دست آمد.^(۱۶) در مرحله بعد با توجه به مقدار کالری محاسبه شده برای هر فرد، یک برنامه غذایی شامل ۶ وعده غذایی (سه وعده غذای اصلی و سه میان وعده) تدوین شد. میزان کالری تدوین شده به طور تقریبی برای گروه چاق در حدود ۲۴۰۰۰ کالری و برای گروه لاغر در حدود ۱۴۰۰ کالری بود. سپس هر دو گروه ۲ لیوان شیر پاستوریزه با چربی یک و نیم درصد (معادل ۶۰۰ میلی‌گرم کلسیم)، ۳ روز در هفته صبح‌ها و به مدت ۲ ماه در آزمایشگاه دانشگاه گیلان از مسؤل طرح دریافت کردند. این افراد هر دو هفته در مدت ۲ ماه معاینه شدند. در هر بار معاینه تغییرات وزنی به وسیله ترازوی استاندارد اندازه‌گیری شد و آگاهی‌های لازم در مورد راهبردهای تغذیه‌ای به آنها داده شد. پس از دو ماه اندازه‌گیری‌ها تکرار شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA با سطح معنی‌داری آماری $p < 0/05$ تحلیل شدند.

* یافته‌ها:

میانگین سن در گروه‌های لاغر و چاق به ترتیب $21/10 \pm 1/98$ و $22/22 \pm 1/98$ سال و میانگین قد در این گروه‌ها به ترتیب $159/90 \pm 7/16$ و $157/78 \pm 5/11$ سانتی‌متر بود. چگالی استخوانی هر دو ناحیه ران و ستون فقرات در هر دو گروه بعد از دو ماه افزایش معنی‌داری داشت ($p < 0/05$)، اما سطوح کلسیم و فسفر سرم این افراد نسبت به مقدار پایه تغییر معنی‌داری نداشت (جدول شماره ۱).

* بحث و نتیجه‌گیری:

پژوهش حاضر نشان داد که تغذیه با شیر اثر مثبتی بر چگالی استخوانی دختران جوان داشته است؛ به طوری که چگالی استخوانی این افراد در هر دو ناحیه ران و ستون فقرات بعد از دو ماه مصرف ۲ لیوان شیر (۶۰۰ میلی‌گرم کلسیم)، طی ۳ روز در هفته افزایش معنی‌داری یافت. عدم تغییر معنی‌دار در مقادیر فسفر و کلسیم سرم مؤید این مطلب است که متابولیسم کلسیم و فسفر جهت افزایش استخوان‌سازی بوده است؛ زیرا، اگر فقر غذایی ناشی از این مواد معدنی در افراد وجود داشت، برای ثبات فسفر و کلسیم خون، این عناصر از استخوان‌ها برداشته می‌شدند. در پژوهش حاضر چون دختران جوان به طور منظم شیر مصرف می‌کردند، فسفر و کلسیم برای افزایش استخوان‌سازی از این طریق تأمین می‌شد و در نتیجه فسفر و کلسیم خون تغییر معنی‌داری نسبت به مقدار اولیه نداشتند. این عامل مزیت مهم مصرف منظم شیر را در

(۳۰۰ میلی‌گرم کلسیم) موجب کاهش خطر شکستگی‌های استخوانی در زنان بین ۲۵ تا ۴۴ ساله نشد و در افزایش چگالی استخوانی آنها مؤثر نبود.^(۳۳) این موضوع می‌تواند به علت عدم مصرف توصیه شده کلسیم مصرفی (۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم) توسط این افراد باشد. در حالی که یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مصرف منظم ۲ لیوان شیر (۶۰۰ میلی‌گرم کلسیم)، ۳ روز در هفته در افزایش چگالی استخوانی دختران جوان مؤثر است و طبق نتایج هر دو گروه دختران چاق و لاغر می‌توانند خطر ابتلا به پوکی استخوان را به وسیله مصرف مداوم شیر کاهش دهند. لذا، در صورتی که میزان کلسیم رژیم غذایی روزانه پایین باشد، افزایش دریافت شیر یا دیگر فراورده‌های لبنی پیشنهاد می‌شود.

* مراجع:

1. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006 Jun 17; 367(9527): 2010-8
2. Krahe C, Friedman R, Gross JL. Risk factor for decreased bone density in premenopausal women. *Braz J Med Biological Research* 1997; 30: 1061-6
3. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May; 92(5): 1640-6
4. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, et al. Lifestyle factor are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population-based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int* 2003 Jun; 14(1): 34-43
5. Abdy SE. A strategy to prevent osteoporosis. *Practical Nursing* 1998; 16: 614-9
6. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influence on bone mineral density: a cross sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997 Jun; 65(6): 1831-9

طول این مدت به روشنی نشان می‌دهد. ویلمر و همکاران نیز نشان دادند که دختران جوانی که به طور منظم شیر مصرف می‌کردند، از چگالی استخوانی بهتری در نواحی ران، ستون فقرات و مچ دست نسبت به افرادی که از مکمل‌های کلسیم استفاده می‌کردند، برخوردار بودند.^(۱۷) ایواماتو هم نشان داد که دو سال مصرف شیر موجب افزایش معنی‌داری در چگالی استخوان ران و ستون فقرات (L₂-L₄) زنان یائسه لاغر مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه بی‌تحرك یا گروهی که تمرین را رها کرده بودند، شد، اما بر میزان فسفر و کلسیم سرم این افراد اثر معنی‌داری نداشت.^(۱۸) هدیچ و همکاران نیز نشان دادند که زنان ۲۰ تا ۴۹ ساله‌ای که مصرف منظم شیر داشتند، کمتر در معرض شکستگی‌های استخوانی قرار گرفتند.^(۱۹) کادوگان و همکاران هم در سال ۱۹۹۷ گزارش کردند که مصرف منظم شیر در دختران جوان موجب افزایش چگالی استخوانی در آنها نسبت به گروه شاهد شده است.^(۲۰) رنر و همکاران اعلام کردند که مصرف ۱۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم از طریق مصرف شیر به صورت روزانه، یک عامل مهم در حفظ چگالی استخوانی در افراد جوان و پیشگیری از پوکی استخوان در سنین بالاتر است.^(۲۱) علاوه بر این، نتایج تحقیق نلسون در سال ۱۹۹۱ حاکی از این بود که مصرف ۸۰۰ میلی‌گرم کلسیم در شیر مصرفی روزانه، ۴ جلسه در هفته و به مدت ۵۲ هفته، موجب افزایش ۲ درصدی چگالی استخوان ران و ستون فقرات (L₂-L₄) زنان یائسه نسبت به زنان بی‌تحرك یا زنانی که مصرف شیر و کلسیم کم‌تری داشتند، شده بود. اما کلسیم سرم و کلسیم دفعی در ادرار نمونه‌ها تغییر معنی‌داری نیافته بود.^(۲۲) این تحقیق‌ها نشان دادند افرادی که کلسیم روزانه کافی دریافت کردند از چگالی استخوانی بهتری نسبت به گروه‌های شاهد یا گروه‌هایی که کلسیم مصرفی کم‌تری داشتند، برخوردار بودند و این نشان دهنده اهمیت مصرف مناسب کلسیم در رژیم غذایی روزانه است. اما، فسکانیچ و همکاران در سال ۲۰۰۳ اظهار داشتند که مصرف ۱ لیوان شیر به تنهایی

7. Robert P, Heany MD. Calcium, dairy product and osteoporosis. *J Am College of Nutrition* 2000; 19: 1-29
8. Nicklas TA. Calcium intake trends and health consequences from childhood through adulthood. *J Am coll Nutr* 2003 Oct; 22(5): 340-56
9. Barnard ND. The milk debate goes on and on and on! *Pediatrics* 2003 Aug; 112(2): 448-9
10. Weaver CM, Heaney RP. Dairy consumption and bone health. *Am J Clin Nutr* 2001 Mar; 73(3): 660-1
11. Black RE, Williams SM, Jones IE, et al. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr* 2002 Sep; 76(3): 675-80
12. Teegarden D, Lyle RM, Proulx R, et al. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr* 1999 May; 69(5): 1014-7
13. Sorok S, Holbrook TL, Edelstein S, Barrett-Connor E. Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *Am J Public Health* 1994 Aug; 84(8): 1319-22
14. Murphy S, Khaw KT, May H, Compston JE. Milk consumption and bone mineral density in middle aged and elderly women. *BMJ* 1994 Apr 9; 308(6934): 934-41
15. Akbari H. The distribution of bone mineral density in healthy women in Tehran. *Turky Journal Medicine Science* 2007; 37(1): 27-30
16. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-section study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997 Jun; 65(6): 1831-9
17. Velimir M, Landoll J, Stevens N. Nutrition influences skeletal development in adulthood: a study of hip, spin and forearm in adolescent females. *American ournal Clinical Nutrition*. 2004; 134: 171-2
18. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2001; 6(2): 128-32
19. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Landphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density and osteoporotic fracture in US women. *Am J Clin Nutr* 2003 Jun; 77(1): 257-65
20. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomized, controlled intervention trail. *BMJ* 1997 Nov 15; 315(7118): 1255-60
21. Renner E. Dairy calcium, bone metabolism, and prevention of osteoporosis. *J Dairy Sci* 1994 Dec; 77(12): 3498-505
22. Nelson ME, Fisher EC, Dilmaniam FA, et al. A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women: effect on bone. *Am J Clin Nutr* 1991 May; 53(5): 1304-11
23. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption and bone fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003 Feb; 77(2): 504-11