

## Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda $\beta$ 2-Mikroglobulin Düzeyleri

$\beta$ 2 -Microglobulin Levels in Patients with Postmenopausal Osteoporosis

Funda Taşçıoğlu\*, Yıldray Tabak\*, Pınar Ulaşan\*, Cengiz Öner\*

### ÖZET

Bu çalışmanın amacı, postmenopozal osteoporozu olan hastalarda serum  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeylerini araştırmak ve elde edilen sonuçları sağlıklı postmenopozal kadınlarla karşılaştırmaktır. Ayrıca,  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu (KMY), parathormon (PTH), alkalin fosfat (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve 24 saatlik idrardaki kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu amaçla osteoporozu olan 31 postmenopozal hasta ve kontrol grubu olarak yine postmenopozal dönemde 22 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Lomber omurga ve proksimal femurdan gerçekleştirilen KMY ölçümleri için DXA yöntemi kullanıldı. Laboratuvar analizlerinde serum  $\beta$ 2 mikroglobulin, PTH, ALP, Ca, P ve 24 saatlik idrardaki Ca düzeyleri belirlendi. Kontrollerle karşılaştırıldığında, osteoporozlu hastaların lomber bölge ( $p<0.001$ ), femur boynu ( $p<0.001$ ), ward üçgeni ( $p<0.001$ ) ve trokanterik bölge ( $p<0.05$ ) KMY' ları düşük, serum  $\beta$ 2 mikroglobulin, ALP ve PTH düzeyleri yüksek olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte,  $\beta$ 2 mikroglobulin ile ölçüm yapılan bölgelerdeki KMY ve serum PTH, ALP, Ca, P ve 24 saatlik idrar Ca düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Postmenopozal osteoporotik kadınlarda saptadığımız yüksek  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyleri, bu polipeptidin osteoklastik aktiviteyi yansıtabileceğini düşündürmekle birlikte, artmış kemik rezorpsiyonunun patogenezindeki olası rolü konusunda daha ileri araştırmalar yapılması kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:**  $\beta$ 2 mikroglobulin, postmenopozal osteoporoz

### SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the concentrations of  $\beta$ 2 microglobulin in patients with postmenopausal osteoporosis and compare the results with the ones obtained from healthy postmenopausal women. We also evaluated the relationships between  $\beta$ 2 microglobulin and bone mineral density (BMD), parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), and 24 hr urinary calcium levels. For this aim, 31 postmenopausal women with osteoporosis and 22 healthy postmenopausal women were included in the study. DXA was used for the measurement of BMD of the lumbar spine and proximal femur. Laboratory assessments included serum Ca, P, ALP, PTH,  $\beta$ 2 microglobulin levels and 24 hour urinary calcium. BMD at the lumbar spine ( $p<0.001$ ), femur neck ( $p<0.001$ ), ward triangle ( $p<0.001$ ), and trochanteric region ( $p<0.05$ ) was significantly lower and serum  $\beta$ 2 microglobulin ( $p<0.05$ ), alkaline phosphatase ( $p<0.05$ ), and parathyroid hormone ( $p<0.05$ ) levels were found to be significantly higher in postmenopausal osteoporotic women as compared to healthy controls. However,  $\beta$ 2 microglobulin was not associated with BMD at any of the measured regions and no association was found between serum PTH, ALP, Ca, P, and 24 hour urinary calcium values. Although high levels of  $\beta$ 2 microglobulin in postmenopausal osteoporotic women suggest that it might reflect osteoclastic activity, the possible role of this polypeptide in the pathogenesis of increased bone resorption, needs further investigation.

**Key words:**  $\beta$ 2 microglobulin, postmenopausal osteoporosis

### GİRİŞ

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır ve önemi giderek artan bir halk sağlığı problemi

haline gelmektedir (1). Osteoporozu yol açan patofizyolojik mekanizma, postmenopozal dönemde kemik rezorpsiyonunun formasyon hızını aşması sonucunda meydana gelen kemik metabolizmasındaki bir

(\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Eskişehir

dengesizliğe bağlıdır (2). Bu artmış kemik döngüsü bu hastalarda görülen kemik kaybında önemli bir rol oynuyor gibi gözükmektedir. Kemik döngüsüne ait gerek formasyon, gerekse rezorpsiyon belirleyicilerinin düzeyleri postmenopozal süreçte artar. Bu durum da kemik metabolizmasına ait biyokimyasal belirleyicilerin osteoporozun tanı ve tedavisinde değerli olduğunu düşündürmektedir (3, 4).

Kemik kaynaklı büyüme faktörü, ya da diğer adıyla  $\beta 2$  mikroglobulin' in osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemik metabolizması üzerinde düzenleyici bir fonksiyon yaptığına inanılmaktadır (5, 6). Yaklaşık 11.000-12.000 dalton moleküler ağırlığa sahip olan bu polipeptid başlıca karaciğerde sentez edilir (7). Bununla birlikte, kemik, enflamatuvar ve malign dokularda bu madde için önemli bir kaynaktır. Romatoid artrit, enflamatuvar ve malign hastalıklarda  $\beta 2$ -mikroglobulin düzeyleri yüksek olabilir (8-10). Bu maddenin, kemik kültürlerinde DNA ve kemik kollajeni sentezini ve osteoklastik aktiviteyi uyararak kemik metabolizmasını regüle ettiği gösterilmiştir (11). Yüksek dönüşüm hızı olan kemik hastalıklarında  $\beta 2$ -mikroglobulin konsantrasyonunun yüksek olduğu bulunmuştur (12). Artmış osteoklastik aktivite nedeniyle postmenopozal osteoporozda yüksek bir remodelling hızı söz konusudur ki, bu durumda  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyinin bu hastalıkta artmış olabileceğini düşündürmektedir (13).

Bu gözlemlerin ışığında, postmenopozal osteoporozlu hastalarda  $\beta 2$  mikroglobulin konsantrasyonunu ve bu madde ile kemik mineral yoğunluğu ve diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışmaya en az bir yıldır menopozda olan ve DXA ile lomber ve/veya femur kemik mineral yoğunluğu genç erişkin değerlere göre 2.5 standart sapmadan düşük olan osteoporozlu 31 (14), ve yine en az bir yıldır postmenopozal olan, ancak osteoporoz saptanmayan 22 sağlıklı kadın dahil edildi.

Hastalar daha önce osteoporozu yönelik herhangi bir medikal tedavi almamıştı. Kemik metabolizmasını etkilediği bilinen hastalığı olanlar ya da yine kemik meta-

bolizmasını etkileyen ilaçları kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca  $\beta 2$  mikroglobulin düzeylerinin yükseldiği romatoid artrit, diabetes mellitus gibi hastalık öyküsü olanlar, enfeksiyon, renal ya da hepatik hastalıkları ve malignitesi ve hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Tedavi öncesinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı, serum ALP, Ca, P, SGOT, SGPT, GGT, BUN, kreatinin, glikoz, ürik asit, albumin, total protein, Na, K, Cl, direkt ve total bilirubin tetkikleri, parathormon (PTH) düzeyleri ve 24 saatlik idrarda Ca atılımı düzeyleri saptandı. Ayrıca serum  $\beta 2$  mikroglobulin konsantrasyonu nefelometrik teknik (Bechman-Immagine Immunochemistry System, USA) ile belirlendi.

Çalışmanın başlangıcında, DXA yöntemi kullanılarak (Hologic QDR 4500 W) lomber vertebra ve femur (femur boynu, trokanter ve Ward üçgeni) KMY ölçümleri gerçekleştirildi ve sonuçlar  $gr/cm^2$  şeklinde ifade edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 programı ile yapıldı. Çalışmaya alınan hasta gruplarının demografik, laboratuvar ve biyokimyasal düzeylerini karşılaştırmak için eşleştirilmemiş t test kullanıldı.  $\beta 2$  mikroglobulin ile ölçüm yapılan bölgelerdeki KMY, ALP, Ca, P, PTH ve 24 saatlik idrardaki Ca atılımı arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verildi ve istatistiksel anlamlılık için  $p<0.05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Yaş, menopoz süresi ve vücut kitle indeksi ortalama değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 2'de her iki grupta yer alan olguların KMY değerleri ve serum  $\beta 2$  mikroglobulin, Ca, P, ALP, PTH ve 24 saatlik idrardaki Ca düzeyleri verilmiştir. Osteoporozu olan kadınlarda lomber bölge ( $p<0.001$ ), femur boynu ( $p<0.001$ ), Ward üçgeni ( $p<0.001$ ) ve trokanterik bölge ( $p<0.05$ ) KMY değerleri, osteoporozu olmayan kadınlara göre düşük olarak saptandı. Serum  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi de osteoporozu olan

**Tablo 1:** Hasta gruplarının demografik özellikleri

	Osteoporotik (n=31)	Kontrol (n=22)	p
Yaş (yıl)	55.63 $\pm$ 8.07	52.19 $\pm$ 6.39	>0.05
Menopoz süresi (yıl)	7.30 $\pm$ 5.55	5.05 $\pm$ 4.04	>0.05
Vücut kitle indeksi(kg/cm <sup>2</sup> )	27,57 $\pm$ 5.49	28.57 $\pm$ 4.46	>0.05

kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Alkalen fosfotaz ve parathormon düzeyleri tüm hastalarda normal sınırlar içinde olmakla birlikte, gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında, gerek ALP, gerekse PTH düzeylerinin osteoporozlu kadınlarda daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Serum Ca, P ve 24 saatlik idrardaki Ca düzeyleri açısından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Yapılan korelasyon analizinde, iki grupta da  $\beta 2$  mikroglobulin konsantrasyonu ile ALP, Ca, P, PTH, 24 saatlik idrardaki Ca düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde  $\beta 2$  mikroglobulin ile ölçüm yapılan bölgelerdeki KMY arasında gerek osteoporotik gerekse osteoporotik olmayan kadınlarda bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Yüksek döngülü osteoporozun patogenezindeki olası rolü konusundaki gözlemler,  $\beta 2$  mikroglobulin konusunda bazı önemli sorular ortaya çıkarmış olmakla birlikte, bu peptid ile kemik metabolizması arasındaki etkileşim günümüze kadar yeterince araştırılmamıştır. Yapılan çalışmalar, beta 2 MG'nin kemik dönüşümü özellikle de kemik rezorpsiyonunu yansıtmak açısından yararlı bir biyolojik marker olabileceğini düşündürmektedir (6, 15). Rico'nun yaptığı bir çalışmada, postmenopozal bir grup hasta ele alınmış ve tartarata dirençli asit fosfotaz'ın (TRAP), osteoklastlar tarafından sentez edildiği gerçeğinden yola çıkarak, bu madde ile  $\beta 2$  mikroglobulin arasındaki ilişki araştırılmıştır.  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyinin osteoporozlu kadınlarda anlamlı biçimde yüksek olması ve TRAP ile arasındaki kuvvetli pozitif ilişki her iki parametrenin de kemik rezorpsiyonu ve/veya remodellinginin biyolojik belirleyicileri olduğunu düşündürmüştür (5). Bu durum, Moe tarafından ileri sürülen ve  $\beta 2$  mikroglobulinin osteok-

lastik aktiviteyi uyardığı şeklindeki raporlarla uyumludur (11). Cantatore'nin gerçekleştirdiği bir çalışmada da postmenopozal osteoporozu olan hastalarda anti-rezortif bir ajan olan salmon kalsitonini tedavisi uygulanmış ve bu tedavi ile  $\beta 2$  mikroglobulin düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunu bulmuştur (16).

$\beta 2$  mikroglobulin'in osteoklastik aktiviteyi yansıttığını gösteren bir başka çalışmada Sato tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, immobilize hemiplejik hastalarda osteoklastik aktivitenin artmış olmasına bağlı  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyinin yükselmiş olabileceği düşüncesinden yola çıkılmış ve elde edilen sonuçlar,  $\beta 2$  mikroglobulin'in yüksek olduğunu, ayrıca serum piridinolin çapraz bağları ile arasında pozitif ilişkinin varlığını göstermiştir. Araştırmacı, bu bulgulara dayanarak akut strok sonrası immobilizasyona bağlı olarak artmış kemik rezorpsiyonunun tanısında  $\beta 2$  mikroglobulin'in osteoklastik aktiviteyi yansıttığını ve yararlı bir biyokimyasal belirleyici olduğu ileri sürmüştür (17).

Kemik kaybı kompleks bir süreç olduğu için,  $\beta 2$  mikroglobulin gibi tek bir mekanizmanın ortaya çıkan tüm ya da pek çok değişikliği açıklaması beklenemez (18). Osteoporozda PTH'a verilen doku cevabı değişmemekle birlikte, böbrekteki yetersiz vitamin D metabolizmasının bir sonucu olarak bu hormonun sentezinde yavaş fakat progresif bir artış olur. Ayrıca, yetersiz kalsiyum alımına bağlı olarak negatif bir kalsiyum dengesi olduğu da iyi bilinmektedir. Osteoporozun patogenezinde PTH en önemli kemik rezorbe edici faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (19-21). Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar postmenopozal osteoporozda  $\beta 2$  mikroglobulin konsantrasyonunun yükseldiğini ortaya koydu ve bu konuda daha önce yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmanın sonuçlarını teyit etti (5, 6). PTH konsantrasyonu ise tüm hastalarda normal sınırlar içinde olmakla birlikte osteopo-

**Tablo 2:** Hasta gruplarının KMY ve laboratuvar verileri

	Osteoporotik (n=31)	Kontrol (n=22)	p
Lomber KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	0.73±0.07	0.89±0.09	<0.001
Femur boyun KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	0.64±0.08	0.77±0.09	<0.001
Trokanterik bölge KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	0.57±0.09	0.65±0.18	<0.05
Ward üçgeni KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	0.49±0.10	0.66±0.11	<0.001
Alkalen fosfotaz (IU/L)	226.53±54.70	196.71±45.27	<0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.9±0.33	9.7±0.34	>0.05
Fosfor (mg/dl)	3.88±0.42	3.61±0.56	>0.05
24 saatlik idrarda Ca (mg/dl)	146.51±120.53	179.25±111.01	>0.05
$\beta 2$ mikroglobulin (mg/dl)	0.16±0.10	0.09±0.03	<0.05
Parathormon (pg/ml)	34.83±9.39	28.58±9.43	<0.05

**Tablo 3:**  $\beta$ 2 mikroglobulin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon değerleri

	$\beta$ 2 mikroglobulin	
	Osteoporotik (n=31)	Kontrol (n=22)
Lomber KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	r= -0.158	r= -0.426
Femur boyun KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	r= -0.68	r= -0.118
Trokanterik bölge KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	r= -0.250	r= -0.074
Ward üçgeni KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	r= -0.114	r= -0.097
Alkalen fosfotaz (IU/L)	r= 0.039	r= -0.218
Kalsiyum (mg/dl)	r= -0.186	r= 0.138
Fosfor (mg/dl)	r= 0.116	r= 0.024
24 saatlik idrarda Ca (mg/dl)	r= -0.103	r= -0.136
Parathormon (pg/ml)	r= -0.283	r= -0.054

rotik kadınlarda kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bununla birlikte, çalışmamızda  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyi ile BMD, PTH, ya da ele alınan diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu sonuç Rico'nun (5) sonuçları ile uyumsuz olmakla birlikte, Zofkova'nın (18) çalışmasının sonuçları bizi destekler nitelikte idi.

Postmenopozal osteoporotik kadınlarda saptadığımız bu bulguları, konu ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle yorumlamakta güçlük çektik. Postmenopozal osteoporozda kemik rezorpsiyonuna dair spesifik biyolojik belirleyicilerin kullanıldığı bazı çalışmalar kemik rezorpsiyonunda artış bildirmekte ve histomorfometrik çalışmalar artmış kemik rezorpsiyonuna artmış kemik formasyonunun eşlik ettiğini göstermektedir (22, 23). Eğer  $\beta$ 2 mikroglobulin osteoblast ve osteoklastları aktive ediyorsa, postmenopozal osteoporozun patogenezinde önemli bir faktör olabilir ki bu hastalıkla ilgili olarak pek çok neden ve mekanizma ileri sürülmektedir (24). Ayrıca Canalis tarafından da belirtildiği üzere diğer kemik hastalıklarının patogenezinde de rol oynuyor olabilir (25).  $\beta$ 2 mikroglobulin' in üç farklı insan osteoblastik hücre kültüründe üretildiğini gösterilmiştir (26). Yine de kemik matriksinde bulunan  $\beta$ 2 mikroglobulin'in başlıca osteoblast kaynaklı mı olduğu, yoksa karaciğerde sentez edilip daha sonra kemiğe mi taşındığı halen bilinmemektedir. Bu bilinmezlik şu anda spesifikliğini gizlemektedir (5). Elde ettiğimiz sonuçlar  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyinin postmenopozal osteoporozda kontrollere oranla yüksek olduğunu ortaya koydu ve kemik rezorpsiyonunu yansıtmak açısından uygun bir belirleyici olabileceğini düşündürdü. Ancak artmış kemik rezorpsiyonu ile seyreden hastalıkların patogenezindeki olası rolü konusunda daha ileri çalışmaları gerekli olduğu kanaatindeyiz.

### KAYNAKLAR

1. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 178-207.
2. Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, Overgaard K, Christiansen C. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women. *Bone* 1996; 19: 291-8.
3. Melton LJ, Sundeeep K, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1083-91.
4. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas BD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-700.
5. Rico H, Ripoll E, Revilla M, et al.  $\beta$ 2-Mikroglobulin in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 78-80.
6. Ripoll E, Arribas I, Relea M, et al. Beta-2-mikroglobulin in diseases with high bone remodelling. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 272-6.
7. Canalis E, McCarthym T, Centrelle M. Growth factors from adult bovine bone. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 346-51.
8. Sprague SM, Popovtzer MM. Is  $\beta$ 2-mikroglobulin a mediator of bone disease? *Kidney Int* 1995; 47: 1-6.
9. Klein T, Levin I, Niska A, et al. Correlation between tumour and serum beta 2 m expression in patients with breast cancer. *Eur J Immunogenet* 1996; 23: 417-423.
10. Walters MT, Stevenson FK, Goswami R, et al. Comparison of serum and synovial fluid concentrations of  $\beta$ 2-mikroglobulin and C reactive protein in relation to clinical disease activity and synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 905-11.

11. Moe SM, Sprague SM. Beta2-microglobulin induces calcium efflux from cultured neonatal mouse calvariae. *Am J Physiol* 1992; 263: 240-245.
12. Fiore CE, Foti R, Tamburino C. Metabolic-dependent increase of serum  $\beta_2$ -microglobulin levels in patients with Paget's disease of bone. *Horm Metab Res* 1992; 24: 143-144.
13. Eriksen EF, Hodgson SF, Eastell R, et al. Cancellous bone remodelling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 311-319.
14. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202.
15. Rico H, Ripoll E, Arribas I, et al.  $\beta_2$ -microglobulin in Paget's bone disease. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 389-91.
16. Cantatore FP, Loperdifo MC, Mancini L, et al. Effect of calcitonin or the anabolic steroid Decadurabolin on serum beta 2 microglobulin in osteoporotic postmenopausal women. *J Rheumatol* 1992; 19: 1753-5.
17. Sato Y, Kuno H, Kaji M, et al. Serum  $\beta_2$ -microglobulin reflects increased bone resorption in immobilized stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 180: 19-24.
18. Zofkova I, Bahbouh R, Bendlova B, et al. Circulating  $\beta_2$ -microglobulin in relation to bone metabolism: Implications for bone loss with aging. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 442-446.
19. Halloran BP, Lonergan ET, Portale AA. Aging and renal responsiveness to parathyroid hormone in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2192-2197.
20. Meunier P. Prevention of hip fractures by correcting by correcting calcium and vitamin D insufficiencies in elderly people. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 75-78.
21. Heaney RP. Calcium, parathyroid function, bone, and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1697-1698.
22. Eastell R, Calvo MS, Burritt MF. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type-I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 487-494.
23. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, et al. Serum bone gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984; 1: 1091-1093.
24. Raisz L. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Eng J Med* 1988; 318: 818-828.
25. Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 1992; 42: 17-24.
26. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, et al. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 501-512.