

Związek pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznym i czynnikami klinicznymi a gęstością mineralną kości u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym

The relationship between selected biochemical parameters, clinical factors and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis

Bączyk Grażyna¹, Chuchracki Marek², Klejewski Andrzej¹

¹ Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

² Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

Streszczenie

U kobiet do ubytku masy kostnej dochodzi głównie w okresie pomenopauzalnym, na skutek niedoboru estrogenów, w wyniku zaburzonej równowagi pomiędzy resorpcją kości przez osteoklasty i tworzeniem kości przez osteoblasty.

Cel pracy: Celem badań było określenie związku pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznymi, markerami obrotu kostnego, parametrami klinicznymi a gęstością mineralną kości (BMD) u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 85 kobiet, które były leczone w Poradni Menopauzy i Osteoporozy, Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UM w Poznaniu. Średnia wieku badanych wynosiła $59,9 \pm 5,20$ lat. Oceny ilościowej masy kostnej dokonano na podstawie pomiaru BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w bliższej nasadzie kości udowej metodą DEXA. Do badań włączono kobiety, u których wartość BMD wyrażona wynikiem T-score była $\leq (-2,5)SD$. W celu określenia związku między wybranymi parametrami biochemicznym, czynnikami klinicznymi i BMD zastosowano wieloczynnikową analizę regresji.

Wyniki: Spośród parametrów biochemicznych, stężenie estradiolu korelowało z BMD badanych kobiet. Ocenione markery obrotu kostnego nie wykazały korelacji z BMD. Następujące parametry kliniczne wykazały związek z BMD badanych kobiet: wiek, wskaźnik masy ciała BMI, wywiad złamań w rodzinie, terapia bisfosfonianami, stosowanie przeskórnej hormonalnej terapii zastępczej oraz intensywność aktywności fizycznej.

Wniosek: Ważne jest określenie czynników ryzyka osteoporozy u kobiet, szczególnie gdy planuje się profilaktykę utraty masy kostnej u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Słowa kluczowe: **gęstość mineralna kości / kobiety / osteoporoza / czynniki ryzyka /**

Adres do korespondencji:

Grażyna Bączyk
Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny
Polska, 60-179 Poznań, Smoluchowskiego 11,
tel. 61 6559261; fax: 61 6559266
e-mail: gbaczuk@ump.edu.pl

Otrzymano: 14.11.2012
Zaakceptowano do druku: 22.02.2012

Abstract

Bone loss in women occurs mainly due to postmenopausal estrogen deficiency and impaired balance between bone resorption by osteoclasts and bone formation by osteoblasts.

Objective: *The aim of this study was to determine the relationship between selected biochemical parameters, bone turnover markers, clinical parameters and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteoporosis.*

Material and methods: *The study group consisted of 85 women treated at the Menopause and Osteoporosis Clinic of the Obstetrics and Gynecological Hospital in Poznań. The average age of the women was 59.9±5.20 years. Quantitative assessment of bone mass at the lumbar spine and proximal femoral epiphysis was performed using DEXA technique. The study included women with BMD expressed as T-score ≤ (-2.5) SD. A multifactorial regression analysis was used to determine the correlation between selected biochemical parameters, clinical factors and BMD.*

Results: *As far as biochemical parameters were concerned, the concentration of estradiol correlated with BMD. The assessed bone turnover markers did not show a correlation with BMD. The following clinical parameters correlated with BMD: age, body mass index - BMI, family history of fractures, bisphosphonates treatment, transdermal hormone replacement therapy use, and intensity of physical activity.*

Conclusion: *It is important to identify risk factors for osteoporosis in women, especially when planning prevention of bone loss in postmenopausal women.*

Key words: **bone mineral density / women / osteoporosis / risk factors /**

Wstęp

Zaburzenia równowagi tkanki kostnej mogą doprowadzić do zmniejszenia gęstości mineralnej kości (*Bone Mineral Density*; BMD), a w wyniku tego do rozwoju osteoporozy. Osteoporoza jest powszechnie występującą w krajach rozwiniętych chorobą metaboliczną kości, którą definiuje się jako układową chorobę układu kostnego charakteryzującą się upośledzoną wytrzymałością kości i zwiększonym ryzykiem powstawania złamań [1]. U kobiet do ubytku masy kostnej dochodzi głównie w okresie pomenopauzalnym na skutek niedoboru estrogenów, w wyniku zaburzonej równowagi pomiędzy resorpcją kości przez osteoklasty i tworzeniem kości przez osteoblasty [2]. Czynniki związane z niską wartością BMD są dobrze znane i opisane w piśmiennictwie. Są nimi: płeć żeńska, zaawansowany wiek, wspomniany wyżej niedobór estrogenów, niski wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index* – BMI), wywiad złamań niskoenergetycznych, wywiad złamań w rodzinie, brak aktywności fizycznej, niska podaż wapnia i witaminy D w diecie, spożywanie alkoholu oraz palenie tytoniu. Interesującym wydaje się być przeprowadzenie u kobiet polskich wieloczynnikowej analizy regresji w celu identyfikacji współwystępujących czynników ryzyka osteoporozy, określenie poziomu istotności oraz określenie wielkości wariancji wyjaśnionej przez te zmienne.

Cel pracy

W związku z powyższym, celem badań było określenie związku pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznymi, markerami obrotu kostnego, parametrami klinicznymi i wartością BMD u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiła losowa próbka 85 kobiet leczonych w Poradni Menopauzy i Osteoporozy, Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie 1 roku: od 01 sierpnia 2007r. do 31 lipca 2008r. Do badań włączono kobiety, u których w badaniu densytometrycznym wartość BMD wyrażona wynikiem *T-score* wyniosła

≤ (-2,5) odchylenia standardowe (SD). Istotnymi kryteriami włączenia do badań były: ukończenie 50. roku życia oraz zachowane narządy płciowe wewnętrzne. Stan pomenopauzalny określano klinicznie na podstawie udzielonej przez badane twierdzącej odpowiedzi na pytanie: „Czy upłynął przynajmniej rok od ostatniej miesiączki?” Z badań wykluczono kobiety z osteoporozą wtórną z powodu chorób endokrynologicznych (w tym, nadczynności przytarczyc), gastrologicznych, reumatycznych, hematologicznych oraz z chorobą metaboliczną kości. Zdiagnozowana choroba zwrodnieniowa kręgosłupa lub stawów biodrowych również stanowiła kryterium wykluczenia z badania.

Średnia wieku badanych wynosiła 59,9±5,20 lat. Większość kobiet stanowiły mężatki z wykształceniem średnim.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (nr 273/06).

Pomiar BMD

U wszystkich kobiet wykonano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L₁-L₄) i w bliższej nasadzie kości udowej badanie densytometryczne metodą DEXA (*Dual energy X-ray absorptiometry*) przy zastosowaniu aparatu Lunar DPX (Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA). Metoda ta związana jest z emisją bardzo niskiej dawki promieniowania podobnej do promieniowania naturalnego (~ 7 μSv/dzień) [3]. Wynik badania wyrażony jest w g/cm² i przedstawiany w postaci wskaźników: *T-score* (SD średniego wyniku dla szczytowej masy kostnej kobiet w wieku 20-30 lat) oraz *Z-score* (SD średniego wyniku dla równoległej grupy wiekowej kobiet) [4]. Do naszych badań włączyliśmy kobiety, które zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia [5] uzyskały wynik, w którym wartość *T-score* była niższa lub równa (-2,5) SD.

Badania przeprowadzono w Pracowni Densytometrii Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Co istotne metodologicznie, aparat Lunar DPX umożliwia wyłączenie z pomiaru pól odpowiadających zmianom zwrodnieniowym kręgosłupa.

Związek pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznym i czynnikami klinicznymi a gęstością mineralną kości...

Dane kliniczne

W dniu pomiaru BMD dokonywano pomiaru masy ciała oraz wzrostu. Wskaźnik BMI obliczano zgodnie ze wzorem: $BMI = \text{masa}/\text{wzrost}^2$ (kg/m^2), jak też badane udzielały odpowiedzi na pytania społeczno-demograficzne oraz kliniczne o: uprzednio przebyte złamania, wywiad złań w rodzinie, aktualne palenie tytoniu, aktualne spożycie alkoholu, prowadzenie aktywności fizycznej, przyjmowanie leków związanych z terapią osteoporozy, datę ostatniego krwawienia miesięcznego w życiu oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

Postępowanie medyczne

U chorych, u których wystąpiły niskoenergetyczne złamania kości oraz u pacjentek, w rodzinach których stwierdzono osteoporozę i złamania z powodu osteoporozy, zastosowano terapię bisfosfonianami. Kobiety przyjmowały alendronian sodu w dawce 70mg raz w tygodniu lub codziennie w dawce 10mg. Preparaty HTZ były dobierane indywidualnie dla każdej pacjentki, uwzględniając minimalną dawkę dzienną skuteczną w leczeniu osteoporozy (1mg 17 β -estradiolu w połączeniu z progestagenem doustnie lub 0,625 mg skoniugowanych estrogenów doustnie lub 50 μ g 17 β -estradiolu w połączeniu z progestagenem podawane przezskórnie).

Pomiar parametrów biochemicznych oraz markerów kościotworzenia i resorpcji

Oceny tych parametrów dokonano dwukrotnie, w odstępie 3 miesięcy w całości w oparciu o zestawy laboratoryjne firmy Roche Diagnostics (Mannheim, Niemcy). Próbkę krwi żylną pobierano w godzinach rannych na czczo. Do momentu analizy odwirowane osocze było przechowywane w temperaturze -20°C. Stężenie folikulotropiny (ang. *Follicle-Stimulating Hormone*; FSH) i estradiolu (E2) oznaczano automatycznymi metodami radioimmunologicznymi: Elecsys FSH oraz Estradiol RP Gen. 2 Elecsys Kit. Stężenie wapnia oznaczano za pomocą Cobas Integra CA 300, stężenie fosforanów nieorganicznych – za pomocą Cobas Integra PHOS2, a do oznaczenia stężenia całkowitej fosfatasy zasadowej użyto zestawu Cobas Integra ALP IFCC Gen2 L 400. Proces kościotworzenia oceniano poprzez pomiar stężenia osteokalcyny (OC) metodą automatyczną w systemie Elecsys N-MID Osteocalcin CalSet. Proces resorpcji określano na podstawie pomiaru stężenia C-końcowego usieciowanego telepeptydu łańcucha α kolagenu typu I (CTx) metodą automatyczną w systemie B-CrossLaps RP Elecsys Kit. Powyższe badania zostały przeprowadzone w Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Analiza statystyczna

Opis statystyczny przedstawiono w liczbach, procentach, w wartościach średnich oraz odchyleniach standardowych. Do zbadania normalności rozkładu parametrów biochemicznych, zmiennych obrotu kostnego oraz wartości BMD zastosowano testy Kołmogorowa-Smirnowa oraz Shapiro-Wilka.

Dla porównania wartości średnich parametrów biochemicznych zastosowano test równości średnich. Do oceny korelacji pomiędzy BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w szyjce kości udowej a parametrami biochemicznymi zastosowano współczynnik korelacji Pearsona lub Spearmana. Dla rozkładów normalnych (istotność w testach Kołmogorowa-Smirnowa oraz

Shapiro-Wilka: $p > 0,05$) korelacje oceniano za pomocą współczynnika Pearsona, a dla rozkładów niespełniających założenia normalności (istotność $p < 0,05$) – za pomocą współczynnika Spearmana.

Celem określenia istotności związku badanych zmiennych z BMD i wielkości wariancji wyjaśnionej przez te zmienne zastosowano wieloczynnikową analizę regresji. Do modelu regresji wprowadzono następujące zmienne: aktualny wiek, wiek w momencie menopauzy, BMI oraz stężenia FSH, E2, OC, CTx, całkowitej fosfatasy zasadowej, wapnia i fosforanów nieorganicznych. Ponadto analizowano związek BMD z poprzednimi niskoenergetycznymi złamaniami, złamaniami w rodzinie, stosowaniem HTZ, leczeniem bisfosfonianami i stosowaniem preparatów wapnia i witaminy D. Do modelu regresji wprowadzono również zmienne charakteryzujące tryb życia: intensywność aktywności fizycznej, aktualne palenie tytoniu oraz aktualne spożycie alkoholu. Charakter zmiennych ciągłych miały zmienne: wiek, BMI, stężenia FSH, E2, OC, CTx, całkowitej fosfatasy zasadowej, wapnia i fosforanów nieorganicznych. Natomiast pozostałe parametry oceniono jako zmienne zero-jedynkowe. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Całość analizy statystycznej wykonano przy zastosowaniu pakietu SPSS Windows Wersja 14 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Wyniki

Charakterystyka kliniczna badanych oraz wyniki BMD

Dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa średnia wartość BMD wyniosła $0,80 \pm 0,08 \text{ g}/\text{cm}^2$, a średnia wartość *T-score*: $-3,11 \pm 0,65$. Natomiast dla szyjki kości udowej BMD miała średnią wartość $0,59 \pm 0,06 \text{ g}/\text{cm}^2$, a średnia wartość *T-score*: $-3,10 \pm 0,44$. (Tab. I).

U 18 (21,2%) kobiet wystąpiły w przeszłości niskoenergetyczne złamania. Dziesięć kobiet doznało złamania nadgarstka lub kości przedramienia, u dwóch badanych wystąpiło złamanie jednego żebra, trzy doznały złamania obojczyka, a u trzech kobiet wystąpiło złamanie kości ramiennej. Trzydzieści sześć kobiet aktualnie nie uprawiało ćwiczeń, 12 kobiet aktualnie paliło papierosy. (Tabela I).

Sześćdziesiąt kobiet (70,5%) było leczonych bisfosfonianami. Średni czas terapii bisfosfonianami wynosił $5,0 \pm 0,20$ miesięcy. Czterdzieści kobiet (47%) przyjmowało 70mg alendronianu sodu raz w tygodniu, a 20 (23,5%) kobiet stosowało 10mg alendronianu sodu codziennie. Sześćdziesiąt cztery kobiety (75,3%) otrzymywały codziennie przez dłużej niż rok 500mg wapnia oraz 400 IU witaminy D.

U kobiet z przebytymi złamaniami kości oraz u kobiet z nasilonymi objawami wypadowymi zastosowano HTZ. Łącznie do tej terapii zakwalifikowano 34 kobiety (40%): 24 (28%) kobiety stosowały HTZ doustną, natomiast 10 (12%) kobiet – przezskórnie. Średni czas stosowania HTZ wynosił $2,0 \pm 0,50$ lat. (Tabela II).

Wyniki oznaczeń laboratoryjnych

W tabeli III przedstawiono wartości stężeń hormonów, markerów kostnych i jonów krwi oraz aktywności całkowitej fosfatasy alkalicznej. W I i II pomiarze u wszystkich kobiet stężenie FSH, E2, wapnia, fosforanów nieorganicznych oraz całkowitej fosfatasy zasadowej mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Wartości stężeń ocenianych parametrów między I a II pomiarem nie różniły się statystycznie znacząco.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanych z osteoporozą (T -score $\leq -2,5$) ($N = 85$); dane podano jako średnie \pm SD.

Zmienne antropometryczne i kliniczne	Wartości liczbowe
Wiek (lata)	59,9 \pm 5,20
Wiek wystąpienia menopauzy (lata)	49,7 \pm 4,50
Średni BMI (kg/m ²)	22,3 \pm 3,10
BMI < 20 kg/m ² (n, %)	10 (11,80)
BMD kręgosłupa L ₁ -L ₄ (g/cm ²)	0,80 \pm 0,08
T-score kręgosłupa L ₁ -L ₄ (wartość bez miana)	-3,11 \pm 0,65
BMD szyjki kości udowej (g/cm ²)	0,59 \pm 0,06
T-score szyjki kości udowej (wartość bez miana)	-3,10 \pm 0,44
Poprzednie złamaniaiskoenergetyczne (n, %):	18 (21,2)
- złamanie szyjki kości udowej (n, %)	0
- złamanie nadgarstka lub kości przedramienia (n, %)	10 (11,8)
- inne złamania (n, %)	8 (9,4)
Wywiad złamań w rodzinie (n, %):	32 (38,0)
- złamanie szyjki kości udowej (n, %)	1 (1,2)
- złamanie nadgarstka lub kości przedramienia (n, %)	24 (28,2)
- inne złamania (n, %)	7 (8,2)
Aktualne palenie papierosów (n, %)	12 (14,1)
Aktualne spożycie alkoholu (n, %)	0
Aktywność fizyczna:	
- wykonywanie ćwiczeń fizycznych co najmniej 1-2 razy w tygodniu (n, %)	49 (57,7)
- prowadzenie siedzącego trybu życia (n, %)	36 (42,3)

We krwi kobiet leczonych bisfosfonianami zarówno stężenie OC, jak CTx było znacznie niższe niż u kobiet bez tej terapii. (Tabela IV).

Kobiety przyjmujące HTZ uzyskały istotnie wyższe stężenia E2 niż kobiety bez tej terapii. (Tabela V). U kobiet, które stosowały preparaty wapnia i witaminę D nie stwierdzono różnic w parametrach biochemicznych w porównaniu do kobiet, które nie przyjmowały tych preparatów. (Tabela VI).

Związek zmiennych z BMD

Opisy ocenionych korelacji dla BMD szyjki kości udowej prezentują tabele VII i VIII. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniem E2 we krwi a BMD ($p=0,016$). Dla pozostałych zmiennych poziomy korelacji nie osiągnęły istotności statystycznej.

W wieloczynnikowej analizie regresji związku między zmiennymi biochemicznymi i klinicznymi a wartością BMD uchwycono związek BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa z: 1) wiekiem, 2) BMI, 3) leczeniem bisfosfonianami, 4) przezskórną HTZ oraz 5) złamaniami występującymi w rodzinie.

Wszystkie zmienne łącznie wyjaśniały 41,4% wariancji. Stwierdzono także związek pomiędzy BMD w szyjce kości udowej z następującymi zmiennymi: 1) BMI, 2) wiekiem, 3) stężeniem E2 oraz 4) aktywnością fizyczną. Te zmienne wyjaśniały łącznie 17,3% wariancji. Tym samym, wspólnymi cechami klinicznymi mającymi związek z BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa oraz szyjce kości udowej były wiek i BMI. (Tabele VIII i IX).

Tabela II. Leczenie badanych ($N = 85$).

Typ interwencji	(N, %)
Hormonalna terapia zastępcza, w tym:	34 (40,0)
- doustna	24 (28,2)
- przezskórna	10 (11,8)
Nie stosowanie hormonalnej terapii zastępczej	51 (60,0)
Terapia bisfosfonianami, w tym:	60 (70,5)
- tylko terapia bisfosfonianami,	51 (60,0)
- terapia bisfosfonianami oraz hormonalna terapia zastępcza	9 (10,6)
Stosowanie preparatów wapnia i witaminy D	64 (75,3)

Dyskusja

Obniżona wartość BMD jest związana z wiekiem i okresem menopauzalnym na skutek niedoboru estrogenów w następstwie zaburzonego bilansu pomiędzy resorpcją kości przez osteoklasty i tworzeniem kości przez osteoblasty, co prowadzi do osteopenii a następnie do osteoporozy. Ryzyko wystąpienia osteoporozy wzrasta o 1,6-2,0% przez każde 5 lat powyżej 65. roku życia [2]. Czterdzieści procent kobiet w naszym badaniu stosowało HTZ, a analiza regresji wykazała związek BMD mierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa z przezskórną HTZ ($p=0,03$).

Związek pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznym i czynnikami klinicznymi a gęstością mineralną kości...

Tabela III. Wybrane parametry biochemiczne oraz markery kościotworzenia i resorpcji we krwi pomenopauzalnych kobiet z osteoporozą (N = 85) w pomiarze I (tj. po włączeniu do badania) i II (tj. po 3 miesiącach). Dane podano jako średnie \pm SD.

Parametr (wartości referencyjne)	Pomiar I	Pomiar II
Stężenie folikulotropiny (25,8-134,8 mIU/mL)	71,71 \pm 17,87	75,99 \pm 16,14
Stężenie estradiolu (5,0-54,7 pg/mL)	19,41 \pm 30,44	25,67 \pm 39,60
Stężenie całkowitej fosfatazy zasadowej (35-104 U/L)	68,77 \pm 33,13	68,04 \pm 36,82
Stężenie wapnia (2,15-2,55 mmol/L)	2,40 \pm 0,17	2,39 \pm 0,19
Stężenie fosforanów (2,7-4,5 mg/dL)	3,68 \pm 0,49	3,72 \pm 0,50
Stężenie osteokalcyny (ng/mL)	14,24 \pm 7,40	10,99 \pm 5,35
Stężenie CTx (ng/mL)	0,23 \pm 0,16	0,18 \pm 0,10

Tabela IV. Stężenia osteokalcyny (OC) oraz C-końcowego usieciowanego telepeptydu łańcucha α kolagenu typu I (CTx) we krwi kobiet leczonych bisfosfonianami i nieleczonych bisfosfonianami. Dane podano jako średnie \pm SD.

Parametr	Leczone bisfosfonianami (N=60)	Nie leczone bisfosfonianami (N=25)	Poziom istotności p
Stężenie OC (ng/mL)	12,96 \pm 6,68	16,73 \pm 8,18	0,025
Stężenie CTx (ng/mL)	0,19 \pm 0,14	0,30 \pm 0,18	0,003

Tabela V. Stężenia osteokalcyny (OC), C-końcowego usieciowanego telepeptydu łańcucha α kolagenu typu I (CTx), folikulotropiny (FSH) oraz estradiolu (E2) we krwi kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) i niestosujących tej terapii. Dane podano jako średnie \pm SD.

Parametr	Badane z HTZ (N = 34)	Badane bez HTZ (N = 51)	Poziom istotności p
Stężenie OC (ng/mL)	13,17 \pm 6,17	14,96 \pm 8,09	0,271
Stężenie CTx (ng/mL)	0,21 \pm 0,14	0,24 \pm 0,17	0,430
Stężenie FSH (mIU/mL)	71,25 \pm 13,71	72,02 \pm 20,30	0,831
Stężenie E2 (pg/mL)	30,33 \pm 45,77	12,14 \pm 6,25	0,030

Tabela VI. Stężenia osteokalcyny (OC), C-końcowego usieciowanego telepeptydu łańcucha α kolagenu typu I (CTx), wapnia i fosforanu we krwi kobiet stosujących preparaty wapnia z witaminą D oraz u kobiet niestosujących tych preparatów. Dane podano jako średnie \pm SD.

Parametr	Badane stosujące preparaty wapnia z witaminą D (N = 64)	Badane niestosujące preparatów wapnia z witaminą D (N = 21)	Poziom istotności p
Stężenie OC (ng/mL)	13,94 \pm 7,78	15,18 \pm 6,15	0,510
Stężenie CTx (ng/mL)	0,22 \pm 0,17	0,26 \pm 0,14	0,350
Stężenie wapnia (mmol/L)	2,4 \pm 0,18	2,38 \pm 0,09	0,610
Stężenie fosforanów (mg/dL)	3,66 \pm 0,53	3,71 \pm 0,34	0,710

W badaniach retrospektywnych wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym stwierdzono korzystny wpływ na masę kostną 12-miesięcznej terapii estradiolem w dawce dziennej 50 μ g. Masa kostna w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wzrosła o 7%, natomiast o 3% w szyjce kości udowej [6]. W naszych analizach nie zostało uwzględnione stosowanie fitoestrogenów przez badane kobiety. Szkutnik-Fiedler i wsp. podkreślają, iż terapia fitoestrogenami wzbudza szerokie zainteresowanie jako element

profilaktyki utraty masy kostnej [7]. Zaobserwowano, że u kobiet, które zwyczajowo przyjmowały duże ilości izoflawonów, rzadziej dochodziło do złamań kości udowej, a wartości BMD były wyższe w porównaniu do kobiet, których dieta była uboga w izoflawony. Ponadto, u 1240 kobiet, które przez okres 6-12 miesięcy otrzymywały 82mg izoflawonów soi, uzyskano wzrost BMD kręgosłupa o prawie 22mg/cm² w porównaniu z grupą kontrolną [8].

Tabela VII. Korelacje pomiędzy gęstością mineralną kości (BMD) i wybranymi parametrami biochemicznymi.

Parametr	BMD			
	Lędźwiowy odcinek kręgosłupa		Szyjka kości udowej	
	r	p	r	p
Stężenie FSH (mIU/mL)	-0,163	0,163	0,127	0,594
Stężenie estradiolu (pg/mL)	0,047	0,688	-0,531*	0,016
Stężenie całkowitej fosfatazy zasadowej (U/L)	0,054	0,643	0,230	0,330
Stężenie wapnia (mmol/L)	0,078	0,504	-0,033	0,890
Stężenie fosforanów (mg/dL)	0,076	0,514	0,021	0,929
Stężenie osteokalcyny (ng/mL)	-0,020	0,864	-0,102	0,668
Stężenie CTx (ng/mL)	0,015	0,901	0,161	0,496

Tabela VIII. Związek zmiennych zależnych z gęstością mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym, oceniany przy użyciu wieloczynnikowej analizy regresji. B - współczynnik regresji; SE - błąd standardowy; p - poziom istotności; R - poprawiony współczynnik determinacji.

Zmienna zależna	B	SE	p
Wiek	-0,040	0,011	0,001
BMI	0,069	0,014	<0,001
Bisfosfoniany	-0,765	0,138	<0,001
Przezskórna hormonalna terapia zastępcza	-0,300	0,140	0,030
Wywiad złamań w rodzinie	0,224	0,114	0,050

Ocena modelu: F (21,363) = 14,25 (p < 0,001; R² = 41,4%).**Tabela IX.** Związek zmiennych zależnych z gęstością mineralną kości w szyjce kości udowej u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym, oceniany przy użyciu wieloczynnikowej analizy regresji. B - współczynnik regresji; SE - błąd standardowy; p - poziom istotności; R - poprawiony współczynnik determinacji.

Zmienna zależna	B	SE	p
Wiek	-0,255	0,960	0,009
BMI	0,056	0,017	0,002
Stężenie estradiolu	0,269	0,171	0,031
Aktywność fizyczna	-0,309	0,150	0,042

Ocena modelu: F (2,88) = 7,27 (p < 0,001; R² = 17,3%).

Stosowanie HTZ posiada uznaną skuteczność przeciwzłamańową kręgow i kości przedramienia, jednakże terapia ta zalecana jest szczególnie u kobiet z nasilonymi objawami wypadowymi, z ograniczonym czasem stosowania do 60. roku życia i możliwie w najmniejszej dawce [9].

Nasze badania wykazały silny związek BMD z terapią bisfosfonianami. W wielu badaniach klinicznych potwierdzono korzystny wpływ bisfosfonianów na wartość BMD.

Bisfosfoniany hamują działanie osteoklastów, dlatego też, proces resorpcji kości może być mniejszy. W randomizowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że doustne stosowanie bisfosfonianów zmniejsza obrót kostny, zwiększa gęstość mineralną kości, zmniejsza ryzyko złamań u chorych z osteoporozą [10, 11, 12, 13, 14]. Yildirim i wsp. oceniali wpływ alendronianu i risendronianu na BMD wśród kobiet z osteoporozą [15]. Cytowane badania wykazały, że po 12 miesiącach stosowania alendronianu

Związek pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznym i czynnikami klinicznymi a gęstością mineralną kości...

lub risendronianu BMD w odcinku lędźwiowym oraz bliższej nasadzie kości udowej istotnie wzrosły. Podobne wyniki stwierdzono w badaniach nad oceną skuteczności bisfosfonianów stosowanych codziennie oraz bisfosfonianów podawanych raz w miesiącu. Reginster i wsp. przedstawili wyniki 2-letnich randomizowanych badań nad skutecznością ibandronianu podawanego doustnie w dawkach (2,5mg/dobę, 50mg/miesiąc, 100mg/miesiąc lub 150mg/miesiąc) wśród kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Wykazano porównywalną skuteczność terapii ibandronianem podawanym codziennie w porównaniu z terapią miesięczną. Ponadto przy zastosowaniu ibandronianu w dawce 150 mg/miesiąc uzyskano istotne zwiększenie BMD i w lędźwiowym odcinku kręgosłupa, i w bliższej nasadzie kości udowej [16].

Według naszych badań BMI również ma silny związek z BMD. Mała masa ciała lub niski BMI są dobrze udokumentowanymi czynnikami ryzyka powstawania złamań w przyszłości [17]. Na podstawie wyników badań populacyjnych wykazano, że dostosowane do wieku ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek typu złamania znacząco wzrasta przy BMI <20kg/m². W porównaniu z BMI wynoszącym 25kg/m² wartość BMI równa 20kg/m² prawie 2-krotnie podwyższała ryzyko złamań w zakresie bliższego odcinka kości udowej [18]. U naszych badanych aktywność fizyczna wykazała korelację na poziomie istotności p=0,04. Aktywność fizyczna uznawana jest powszechnie za ważny czynnik trybu życia w profilaktyce osteoporozy. Korzystny wpływ aktywności fizycznej wiąże się z poprawą właściwości mechanicznych układu kostnego poprzez zwiększenie wytrzymałości i wzrost BMD oraz normalizację przebudowy kostnej. Ponadto aktywność fizyczna wpływa na utrzymanie ogólnej sprawności fizycznej zmniejszającej możliwość upadku [19]. Występowanie złamań w rodzinie w naszych badaniach wykazało słaby związek z BMD. W analizie uwzględniono wszystkie złamania występujące u rodziców badanych kobiet, złamanie szyjki kości udowej wystąpiło jedynie u 1 rodzica, co być może jest powodem uzyskania niezbyt silnej korelacji (p=0,05) tej zmiennej z BMD. Ostatnie publikacje wskazują, że złamania szyjki kości udowej występujące u rodziców są istotnym wskaźnikiem przy obliczaniu 10-letniego prawdopodobieństwa złamań [20, 21, 22].

Badania epidemiologiczne potwierdzają znaczenie pozytywnego wywiadu rodzinnego w aspekcie występowania złamań szyjki kości udowej jako czynnika sprzyjającego złamaniom [23]. Niedobór wapnia spowodowany jego nieodpowiednią podażą prowadzi do wzrostu wydzielania parathormonu oraz zwiększenia resorpcji wapnia z kości. Zgodnie z zaleceniami Narodowych Instytutów Zdrowia w USA, prawidłowa podaż wapnia u kobiet w okresie pomenopauzalnym stosujących HTZ, to 1g/dobę, a u pozostałych kobiet w okresie pomenopauzalnym 1,5g/dobę [24]. W Polsce przy średnim spożyciu wapnia w ilości 400mg i powszechnym niedoborze witaminy D, suplementacja 600-800mg wapnia elementarnego, jak również 800 IU witaminy D uzasadniona jest u kobiet po 60. roku życia [9, 25]. W naszych badaniach analiza regresji nie wykazała związku BMD z suplementacją wapnia i witaminy D. Niedobór witaminy D prowadzi do zmniejszenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, zwiększenia wydzielania parathormonu, a następnie do zwiększenia obrotu metabolicznego kości [26]. Skuteczność terapii zawierającej preparaty wapnia i witaminy D stosowanej w celu zmniejszenia ryzyka złamania kości potwierdzono w licznych badaniach klinicznych.

Dla przykładu, po 18 miesiącach przyjmowania preparatów wapnia (1,2 g/dz.) oraz witaminy D₃ (800 IU) częstość złamań szyjki kości udowej zmniejszyła się o 43%, a całkowitej liczby złamań pozakręgowych o 32%, w porównaniu do grupy z *placebo* [27].

Bogate jest piśmiennictwo dotyczące wpływów złamań niskoenergetycznych na wartość BMD u kobiet z osteoporozą. Metaanaliza 12 badań dotyczących prawie 60 tysięcy kobiet wskazała, iż na ryzyko złamania wpływa wiele innych czynników poza BMD [28]. W niniejszej pracy nie wykazaliśmy związku BMD z przebytymi niskoenergetycznymi złamaniami kości. Podobnie badania Ignaszak-Szczepaniak i wsp. [29] informują o tym, że wartości BMD i *T-score* nie różnią się istotnie między kobietami, które doznały złamania niskoenergetycznego a kobietami bez wcześniejszego złamania. W naszych badaniach nie wykazaliśmy związku między BMD a wskaźnikami obrotu kostnego. Wyniki szeroko zakrojonych badań prospektywnych sugerują jednakże korelację między wystąpieniem złamań osteoporotycznych u kobiet pomenopauzalnych a wskaźnikami obrotu kostnego niezależnie od BMD [30].

Ograniczenia niniejszej pracy polegają na braku danych w zakresie spożycia wapnia przez badane kobiety w dzieciństwie i okresie dorastania. Dokonano oceny jedynie wyselekcjonowanych parametrów biochemicznych i obrotu kostnego oraz nie powtórzono badań w dłuższym przedziale czasowym.

Wnioski

1. Spośród parametrów biochemicznych stężenie E2 korelowało z BMD badanych kobiet. Wskaźniki obrotu kostnego nie wykazały korelacji z wartością BMD.
2. Analiza wieloczynnikowa wykazała związek BMD z: wiekiem, BMI, historią złamań w rodzinie, terapią bisfosfonianami, przezskórną HTZ oraz aktywnością fizyczną; BMD nie różniła się istotnie między kobietami, które przeżyły niskoenergetyczne złamania a kobietami bez takich złamań.
3. Pomimo, że czynniki związane z niską BMD są dobrze znane i opisane w piśmiennictwie, to ciągle zasadna pozostaje identyfikacja współwystępujących czynników ryzyka osteoporozy i określanie siły wpływu tych czynników, szczególnie gdy planuje się profilaktykę utraty masy kostnej u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Badania finansowane ze środków projektu badawczego MNiSW nr N404 134 32/4030.

Praca została zgłoszona na Kongres „Tradycja i nowoczesność, 110-lecie Szpitala przy Polnej”, który odbył się w dniach 14-15 października 2011 roku w Poznaniu.

Piśmiennictwo

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001, 285, 785-795.
2. Riggs B, Khosla S, Melton U. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*. 1998, 13, 763-773.
3. Blake G, Naenen M, Boutros M. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone*. 2006, 38, 935-942.
4. Adams J. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. In: *Radiology of Osteoporosis*. 2008, 105-124.
5. Kanis J. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *WHO Study Group. Osteoporos Int*. 1994, 4, 368-381.
6. Grey A, Cundy T, Reid I. Continuous combined oestrogen/progesterone therapy is well tolerated and increases bone density at hip and spine in post menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol*. 1994, 40, 671-677.
7. Szuknik-Fiedler D, Jędrzejczak M, Grześkowiak E, [i wsp.]. Rola terapii fitoestrogenowej w łagodzeniu dolegliwości u kobiet po menopauzie. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 929-934.
8. Taku K, Melby M, Takebayashi J, [et al.]. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010, 19, 33-42.
9. <http://www.forumfarmaceutyczne.pl/index.php/component/content>. Marcynowska-Suchowierska E. *Kompleksowe podejście do diagnostyki i terapii osteoporozy*. Data wejścia: 26.09.2011 r.
10. Sebban A, Emkey R, Kohles J, Sambrook P. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. *Bone*. 2009, 44, 423-427.
11. Czerwiński E, Osieleń J. Skuteczność kliniczna ibandronianu doustnego. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2007, 9, Supl. 2, 123-124.
12. Chesnut C, Skag A, Christiansen C, [et al.]. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004, 19, 1241-1249.
13. Harrington J, Ste-Marie L, Brandi M, [et al.]. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004, 74, 129-135.
14. Black D, Thompson D, Bauer D, [et al.]. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85, 4118-4124.
15. Yildirim K, Gureser G, Karatay S, [et al.]. Comparison of the effects of alendronate, risedronate and calcitonin treatment in postmenopausal osteoporosis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2005, 18, 85-89.
16. Reginster J, Adams S, Lakatos P, [et al.]. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006, 65, 654-661.
17. Joakimsen R, Førnebo V, Magnus J, [et al.]. The Tromsø study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int*. 1998, 8, 436-442.
18. De Laet C, Kanis J, Oden A, [et al.]. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005, 16, 1330-1338.
19. Saag K, Geusens P. Progress in osteoporosis and fracture prevention: focus on postmenopausal women. *Arthritis Res Ther*. 2009, 11, 251.
20. Kanis J, Johnell O, Oden A, [et al.]. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008, 19, 385-397.
21. Czerwiński E, Osieleń J, Kumorek A, [i wsp.]. Ocena skuteczności identyfikacji ryzyka złamania metodą FRAX w 10-cio letniej obserwacji. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2009, 11, Supl. 2, 72-73.
22. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, [i wsp.]. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al. – Conformity between methods and their clinical utility. *Bone*. 2010, 46, 1661-1667.
23. Diaz M, O'Neill T, Silman A. The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *Bone*. 1997, 20, 145-149.
24. Boonen S, Body J, Boutsens Y, [et al.]. Evidence-based guidelines for the treatment of post menopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2005, 16, 239-254.
25. Stanowisko Zespołu Ekspertów. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D-2009. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 149-153.
26. Rizzoli R, Boonen S, Brandi M, [et al.]. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone*. 2008, 42, 246-249.
27. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, [et al.]. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992, 23, 1637-1642.
28. Kanis J, Oden A, Johnell O, [et al.]. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007, 18, 1033-1046.
29. Ignaszak-Szczepaniak M, Dytfield J, Michalak M, [i wsp.]. Znaczenie densytometrii oraz zastosowania metody szacowania ryzyka złamania osteoporotycznego za pomocą algorytmu FRAX dla podejmowania decyzji terapeutycznych w osteoporozie na przykładzie pacjentek Poradni Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. *Ginekol Pol*. 2009, 80, 424-431.
30. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustart B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2000, 15, 1526-1536.



Grupa Medica s.c.
oraz Elsevier Urban
& Partner Sp. z o.o.
zapraszają na konferencję



20-21
kwietnia
2012



Położnictwo i ginekologia w diagnostyce ambulatoryjnej

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy,

Pragniemy gorąco zaprosić Państwa do wzięcia udziału w III konferencji naukowej pt.: „Położnictwo i ginekologia w praktyce ambulatoryjnej”, która odbędzie się na Mazurach w Zamku Ryn, w dniach 20-21 kwietnia 2012 r. Spotkanie jest kontynuacją wcześniejszych konferencji pt. „Aktualne postępowanie praktyczne w położnictwie i ginekologii”.

Wspólnie z Komitetem Naukowym konferencji, analogicznie do poprzednich lat, zdecydowaliśmy się kontynuować praktyczne ujęcie tematyki, obejmującej najistotniejsze zagadnienia z zakresu ginekologii i położnictwa.

Tegoroczna konferencja odbędzie się w położonym między jeziorami XIV-wiecznym zamku krzyżackim w Rynie, posiadającym swoją białą damę oraz ukryty tajemniczy medalion wielkich mistrzów – w dniach 20-21 kwietnia 2012.

Mamy nadzieję, że spotkanie w Rynie zainteresuje również liczne grono uczestników jak poprzednie dwie edycje zorganizowane w Książu i Władysławowie.

Zapraszamy wszystkich Państwa do Rynu.

Przewodniczący
Komitetu Organizacyjnego

prof. dr hab. n. med.
Przemysław Oszkowski

Współprzewodniczący
Komitetu Organizacyjnego

prof. UM dr hab. n. med.
Piotr Sieroszewski

Szczegóły dotyczące konferencji zawierające m.in. program naukowy spotkania, informacje na temat kursu USG a także formularz zgłoszeniowy znajdują Państwo na stronie www.grupamedica.pl

Zapraszamy również do odwiedzenia strony w celu dokonania rejestracji on-line.

BIURO ORGANIZACYJNE
ul. Pomorska 40 • 91-408 Łódź
tel. 42 630 01 88 • faks 42 630 07 74
konferencje@grupamedica.pl