

PRACE ORYGINALNE  
ginekologia

# Gęstość mineralna kości jako wskaźnik zaburzeń hormonalnych i metabolicznych u dziewcząt w okresie rozwojowym

## Bone mineral density as an indicator of hormonal and metabolic disturbance in girls in developmental period

Sowińska-Przepiera Elżbieta<sup>1,2</sup>, Andrysiak-Mamos Elżbieta<sup>2</sup>, Syrenicz Małgorzata<sup>3</sup>, Wachowiak-Ochmańska Katarzyna<sup>1</sup>, Friebe Zbigniew<sup>1</sup>, Syrenicz Anhelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Endokrynologii, Chorób Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

<sup>3</sup> Samodzielna Pracownia Propedeutyki Chorób Dzieci Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

### Streszczenie

**Cel pracy:** Ocena gęstości mineralnej kości (BMD) u dziewcząt z zaburzeniami miesiączkowania w pierwszych latach po menarche i wykazanie, że wartość BMD może być jednym ze wskaźników potwierdzających wczesne rozpoznanie podwzgórzowego hipogonadyzmu lub zespołu androgenizacji.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 155 dziewcząt w wieku 16-17 lat, obserwowanych z powodu rzadkich miesiączek lub wtórnego braku miesiączki. U 71 stwierdzono zaburzenia typu czynnościowego, podwzgórzowego (grupa A), u 35 rozpoznano ponadto narastające cechy androgenizacji (grupa B), a 49 zdrowych dziewcząt stanowiło grupę C - kontrolną. U wszystkich oznaczono BMI, stężenie FSH, LH, T, E<sub>2</sub>, PRL oraz wykonano badanie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

**Wyniki badań:** Średnie wartości BMI i BMD w grupie A były najniższe w porównaniu do B ( $p < 0,001$ ) i C ( $p < 0,001$ ). Stężenie E<sub>2</sub> było najniższe w grupie A, a w grupie B – najwyższe ( $p < 0,001$ ). Stężenie T u dziewcząt w grupie B było najwyższe a SHBG najniższe w porównaniu do grup A i C ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Stężenie FSH w grupie A było najniższe w porównaniu do grupy B i C ( $p < 0,01$ ), a LH w grupie B było najwyższe ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Stężenie PRL podstawowe nie różniło się istotnie. W grupie (A+B+C) łącznie stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy wartością BMD a wartością BMI ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ), E<sub>2</sub> ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,01$ ) i T ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ).

**Wnioski:** Niska wartość gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wiekowej może świadczyć o długotrwałym hipoestrogenizmie, a wysoka wartość – o zespole zaburzeń metabolicznych z wysokim stężeniem androgenów. Zatem gęstość mineralna kości może stanowić wiarygodny i bardzo czuły wskaźnik metaboliczno-hormonalny zaburzeń miesiączkowania typu podwzgórzowego, czynnościowego lub zespołu androgenizacji.

### Adres do korespondencji:

Elżbieta Sowińska-Przepiera  
Klinika Endokrynologii, Chorób Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych  
71-252 Szczecin; ul Unii Lubelskiej 1;  
tel. 091 425 35 47  
e-mail: elasowprzep@wp.pl

Otrzymano: 30.07.2008

Zaakceptowano do druku: 10.09.2008

Sowińska-Przepiera E, et al.

Słowa kluczowe: **gęstość mineralna kości / pokwitanie /  
/ zespół policystycznych jajników / brak miesiączki /**

## Abstract

**Purpose of the work:** To assess bone mineral density (BMD) in girls with menstruation disorders in the first years after menarche and to demonstrate that BMD value may be one of the indicators confirming an early diagnosis of hypothalamic hypogonadism or androgenisation complex.

**Material and methods:** The research included 155 girls at the ages of 16-17, observed due to rare menstruation or secondary amenorrhea. In case of 71 girls functional, hypothalamic disorders were found (Group A), in 35 girls increasing androgenisation features were diagnosed additionally (Group B), and 49 healthy girls represented Group C – control group. BMI was determined, as well as FSH, LH, T, E2, PRL concentrations and the BMD test of lumbar spine section was made in all of the cases.

**Research results:** The average values of BMI and BMD in Group A were the lowest compared to Group B ( $p < 0.001$ ) and Group C ( $p < 0.001$ ). E2 concentrations in Group A was the lowest and in Group B – the highest ( $p < 0.001$ ). T concentrations in Group B girls was the highest and SHBG – the lowest compared to Groups A and C ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.01$ ). FSH concentrations in Group A were the lowest compared to Groups B and C ( $p < 0.01$ ), while LH in Group B was the highest ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.01$ ). Basic PRL concentrations were not essentially different. In groups (A+B+C) together, a statistically significant correlation between BMD and BMI values was found ( $r = 0.67$ ;  $p < 0.001$ ), E2 ( $r = 0.38$ ;  $p < 0.01$ ) and T ( $r = 0.56$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Low bone mineral density value compared to the age value may signify long-term hypoestrogenism, and high value – a complex of metabolic disorders with high concentration of androgens. Therefore, bone mineral density may be a reliable and highly sensitive metabolic and hormonal indicator of menstruation disorders of hypothalamic, functional type or androgenisation complex.

Key words: **Bone Mineral Density / puberty / Polycystic Ovary Syndrome /  
/ amenorrhea /**

## Wstęp

Metabolizm tkanki kostnej w znacznym stopniu zależy od hormonów płciowych – estrogenów i androgenów jako czynników regulacyjnych. Zarówno u dziewcząt jak i chłopców pełni one zasadniczą rolę podczas pokwitaniowego zamykania nasad kości długich [1, 2].

Wykazano, że estrogeny mają znaczący wpływ na metabolizm kości szczególnie w nabywaniu szczytowej masy kostnej u obojga płci [3].

Estrogeny powodują hamowanie różnicowania osteoklastów, zmniejszanie ich aktywności i wzrost aktywności osteoblastów. Wpływ estrogenów na osteoklasty jest związany z hamowaniem poszczególnych etapów osteoklastogenezy (rekrutacja, różnicowanie, fuzja i aktywacja) oraz ze stymulacją apoptozy [4].

Działanie estrogenów na poziomie osteoblastów jest związane ze stymulacją syntezy czynników wzrostu i różnicowania: TGF- $\beta$  – (*Transforming Growth Factor- $\beta$* ), IGF-1 (*Insulin like Growth Factors*), wzrostem ekspresji receptorów dla witaminy D (jej aktywnego metabolitu – 1,25(OH)2D3) i hormonu wzrostu (GH) [4]. Ponadto estrogeny hamują syntezę czynników proinflammatorych: M-CSF – (*Macrophage-Colony Stimulating Factor*), IL-6 – (*Interleukin-6*), IL-1 – (*Interleukin-1*), TNF – (*Tumor Necrosis Factor*) [4].

Androgeny wpływają na mineralizację kości poprzez wzrost ekspresji czynnika TGF- $\beta$  i IGF-1 i hamowanie ekspresji IL-6 [2, 5].

Wahania stężeń estrogenów i androgenów we krwi w okresie pokwitania wpływają na tempo mineralizacji kości i ostateczną wielkość szczytowej masy kostnej [6, 7, 8]. Szczytowa masa kostna określana jest jako najwyższa osobnicza wartość gęstości mineralnej kości, która osiągnięta jest najczęściej do końca drugiej dekady życia [8].

Nieregularne miesiączki i cykle bezowulacyjne, dotychczas uważane za fizjologiczne u dziewcząt w pierwszych latach po *menarche*, mogą być wczesnym objawem czynnościowego, podwzgórzowego hipogonadyzmu lub zespołu androgenizacji – najczęstszych endokrynopatii w ginekologii wieku rozwojowego. Wartość gęstości mineralnej kości (BMD), oznaczona w tych zespołach u dziewcząt, mogłaby być wczesnym wskaźnikiem różnicującym i potwierdzającym rozpoznanie.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena gęstości mineralnej kości u dziewcząt z zaburzeniami miesiączkowania typu rzadkich miesiączek i wtórnego braku miesiączki dla wykazania, że wartość gęstości mineralnej kości może być jednym ze wskaźników zaburzeń metabolicznych i hormonalnych w okresie rozwojowym.

## Materiał i metody

Do Poradni Ginekologii Wiekowej Kliniki Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii UM w Poznaniu i Poradni Endokrynologii Ginekologicznej Kliniki Endokrynologii, Chorób Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych

## Gęstość mineralna kości jako wskaźnik zaburzeń hormonalnych i metabolicznych...

PAM w Szczecinie, w latach 1996-2006 zgłaszały się dziewczęta w wieku 16-17 lat z powodu rzadkich miesiączek lub wtórnego braku miesiączki, miesiączkujące powyżej 3 lat.

Przeprowadzono szczegółowy wywiad z pacjentką i jej matką, na podstawie którego wykluczono z badań pacjentki z niską masą urodzeniową lub wcześniactwem, zaburzeniami odżywiania (stosowanie diet eliminacyjnych, błędy żywienia w dzieciństwie i w okresie pokwitania), zaburzeniami wzrastania i przyrostu masy ciała, uprawiające sporty wyczynowe wpływające na mineralizację kości, z chorobami metabolicznymi przebiegającymi z potencjalnie nieprawidłową mineralizacją kostną, stosujące nałogowo używki i leki wpływające na metabolizm kostny, lub u których występowała osteoporoza w rodzinie.

Wszystkie pacjentki i ich matki były poinformowane o celu i rodzaju badań oraz korzyściach długofalowych z uzyskanych wyników. Od wszystkich badanych uzyskano zgodę na przeprowadzenie badań. Program badawczy zgłoszono wcześniej do Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i uzyskano akceptację.

Grupa badana obejmowała 155 dziewcząt. U wszystkich pacjentek wykonano pomiar wzrostu i masy ciała, obliczono wskaźnik masy ciała (BMI). W oparciu o szkolne karty rozwojowe analizowano tor wzrastania, który przebiegał w prawidłowym kanale centylowym a wiek wystąpienia pokwitaniowego skoku wzrostu był skorelowany ze stadium dojrzewania płciowego. Oceniano rozwój wtórnych cech płciowych i zapisywano wg skali Tannera [9].

Przeprowadzono badanie ginekologiczne i badanie ultrasonograficzne miednicy mniejszej. Pobierano krew do badań hormonalnych: gonadotropin (FSH, LH), testosteronu (T), estradiolu (E<sub>2</sub>), prolaktyny (PRL) „0” i „60” (po podaniu 10mg metoklopramidu, obliczano odsetek „rezerwy prolaktyny”). Stężenia hormonów oznaczono za pomocą testów RIA KIT firmy Orion Diagnostica w Pracowni Immunodiagnostyki Centralnego Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego SPZOZ UM w Poznaniu.

Badania densytometryczne wykonano w Pracowni Densytometrii Kliniki Onkologii Ginekologicznej UM w Poznaniu i Pracowni Badań nad Osteoporozą Kliniki Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Wewnętrznych PAM w Szczecinie. Aparaty posiadały oprogramowanie do badań pacjentek w wieku od 5-20 i >20-100 lat. Oceniano gęstość kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-4).

Z badanej grupy 155 pacjentek po analizie kalendarzyków miesięczkowych wyodrębniono grupę 49 dziewcząt, u których stwierdzono prawidłowe, regularne cykle miesięczkowe. Dziewczęta z tej grupy pierwotnie nieprawidłowo interpretowały własny cykl miesięczkowy, uznając miesiączki za nieregularne. Pacjentki te utworzyły grupę kontrolną (grupa C) dla pacjentek z zaburzeniami miesięczkowania.

Pozostałe 106 pacjentek podzielono na dwie grupy. Grupa A obejmowała 71 dziewcząt z zaburzeniami miesięczkowania typu rzadkich miesiączek lub wtórnego braku miesiączki, które stwierdzano w wywiadzie od *menarche* i utrzymywały się w późnym okresie pokwitania, powyżej 3 lat od *menarche*. Badane spełniały kryteria czynnościowego podwzgórzowego braku miesiączki, stężenia FSH i LH poniżej 5mIU/ml [10].

Grupa B obejmowała 35 dziewcząt z zaburzeniami miesięczkowania jak w grupie A oraz z cechami androgenizacji (trądzik, nadmierne owłosienie). Spełniały one kryteria diagnostyczne zespołu PCO (wg Rotterdam ESHRE/ASRM 2003) [11, 12, 13] jako przyczyny rzadkich miesiączek i wtórnego braku miesiączki.

Badanie densytometryczne wykonano metodą DXA (GE Lunar, Madison, WI, USA). Oznaczono gęstość mineralną kości BMD (*Bone Mineral Density*) odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>). Wyniki pomiarów przedstawiano jako wartość bezwzględna BMD (g/cm<sup>3</sup>) oraz jako wskaźnik *z-score* (BMD *z-score*), czyli wielkość odchylenia od średniej referencyjnej wyznaczonej dla tej samej płci, rasy i wieku w krotkościach odchylenia standardowego, SD.

Przyjęto wartości *z-score* poniżej -1,0 SD i poniżej -2,0 SD jako kryteria umiarkowanego i znacznego ubytku masy kostnej. Długoterminową kontrolę jakości pomiarów prowadzono za pomocą antropomorficznego fantomu kręgosłupa lędźwiowego (*Hologic Spine Phantom*). Błąd powtarzalności, określony jako współczynnik zmienności %CV (SD/wartość średnia), wynosił 0,8%. Krótkoterminowa precyzja pomiarów w LS wynosiła 0,9%.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy pakietu Statistica v. 5.1 PL firmy StatSoft, USA. Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe ( $x \pm SD$ ). Średnie arytmetyczne porównywano ANOVA, z testem Tukeya jako testem *post hoc*. Powiązania między zmiennymi ciągłymi określano współczynnikiem korelacji liniowej Pearsona [r].

## Wyniki badań

Charakterystykę kliniczną grup badanych (A, B,) oraz grupy kontrolnej (C) przedstawiono w tabeli I.

Pacjentki ze wszystkich grup nie różniły się wiekiem kalendarzowym, wiekiem *menarche* i liczbą lat od *menarche*. Stwierdzono natomiast różnice średniej wartości gęstości mineralnej kości (BMD) u pacjentek z podwzgórzowym brakiem miesiączki (grupa A), która była najniższa w porównaniu do wartości BMD u dziewcząt z PCO (grupa B) ( $p < 0,001$ ) i w porównaniu do BMD u dziewcząt z grupy kontrolnej C ( $p < 0,001$ ). Wykazano także istotnie wyższą wartość BMD u pacjentek z grupy B w porównaniu do C ( $p < 0,01$ ) (Tabela I, Ia). Znaczne różnice wystąpiły dla średniego stężeniu estradiolu i testosteronu pomiędzy wszystkimi badanymi grupami. (Tabela I, Ia).

U pacjentek z grupy A stężenie 17  $\beta$ -estradiolu było najniższe, a w grupie B – najwyższe ( $p < 0,001$ ), natomiast w grupie kontrolnej mieściło się w granicach normy dla fazy folikularnej cyklu miesięczkowego. Stężenie testosteronu w surowicy krwi u dziewcząt z zespołem PCO było najwyższe w porównaniu do pozostałych badanych (w grupach A i C, odpowiednio  $p < 0,001$  i  $p < 0,01$ ). Jednocześnie, przy wysokim stężeniu testosteronu, u dziewcząt w grupie B stwierdzono niskie stężenie SHBG w porównaniu do badanych z grupy A i C ( $p < 0,01$ ). Średnie stężenie FSH w grupie A było najniższe i istotnie różniło się w porównaniu do pozostałych grup badanych B i C ( $p < 0,01$ ), natomiast stężenie LH w grupie dziewcząt z zespołem PCO (grupa B) było najwyższe w porównaniu do grup A i C ( $p < 0,001$  i  $p < 0,01$ ).

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna, wyniki badań densytometrycznych i biochemicznych u dziewcząt w grupach badanych A, B i kontrolnej C.

| Parametry badane                              | Grupa A<br>(n=71) | Grupa B<br>(n=35) | Grupa C<br>(n=49) | p <sup>ANOVA*</sup> |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| <b>Kliniczne</b>                              |                   |                   |                   |                     |
| Cechy pokwitania #                            | Th3/Th4P4         | Th4P4             | Th5P4             | –                   |
| Wiek kalendarzowy<br>(w latach)               | 16,7 ± 1,2        | 17,2 ± 2,1        | 16,7 ± 1,3        | NS                  |
| Wiek ginekologiczny<br>(w latach)             | 3,4 ± 1,3         | 4,13 ± 1,9        | 4,1 ± 1,3         | NS                  |
| Wiek menarche                                 | 13,5 ± 1,4        | 12,6 ± 2,7        | 12,7 ± 0,8        | NS                  |
| MC (kg)                                       | 48,9 ± 6,4        | 56,8 ± 5,3        | 59,7 ± 9,3        | 0,01                |
| Wzrost (cm)                                   | 162,3 ± 6,9       | 164,5 ± 3,6       | 166,8 ± 6,0       | 0,01                |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                      | 18,5 ± 2,0        | 20,8 ± 3,2        | 21,4 ± 3,2        | 0,01                |
| <b>Densytometryczne (BMD L<sub>2-4</sub>)</b> |                   |                   |                   |                     |
| BMD (g/cm <sup>2</sup> )                      | 0,782 ± 0,08      | 1,194 ± 0,11      | 1,041 ± 0,09      | 0,01                |
| BMD% (%)                                      | 72,6 ± 6,3        | 104 ± 6,3         | 98,6 ± 9,0        | 0,01                |
| BMD z-score (SD)                              | -2,7 ± 0,5        | 0,5 ± 0,6         | 0,3 ± 0,9         | 0,01                |
| <b>Biochemiczne</b>                           |                   |                   |                   |                     |
| E <sub>2</sub> (pg/ml)                        | 27,3 ± 10,6       | 108,6 ± 67,6      | 64,7 ± 12,3       | 0,001               |
| T (ng/ml)                                     | 0,6 ± 0,2         | 1,2 ± 0,3         | 0,8 ± 0,1         | 0,01                |
| SHBG nmol/l                                   | 74,5 ± 11,3       | 46,9 ± 20,5       | 67 ± 8,7          | 0,01                |
| FSH (mIU/ml)                                  | 2,4 ± 1,6         | 6,24 ± 1,9        | 5,6 ± 2,0         | 0,01                |
| LH (mIU/ml)                                   | 3,2 ± 2,5         | 18,6 ± 8,3        | 10,8 ± 3,4        | 0,01                |
| PRL 1 (ng/ml)                                 | 7,9 ± 2,9         | 15,1 ± 3,2        | 10,1 ± 3,2        | NS                  |
| PRL 2 (ng/ml)                                 | 140,6 ± 51,3      | 104,7 ± 5,9       | 79,7 ± 25,9       | 0,01                |
| PRL (%)                                       | 2063 ± 1396       | 854 ± 131         | 854 ± 332         | 0,01                |

# – wg Tannera; PRL% – wartość odsetkowa zmiany stężenia prolaktyny w teście z MCP;

\* – istotność statystyczna dla p<0,05; NS – nieistotne statystycznie

Nie stwierdzono różnic w podstawowym stężeniu prolaktyny (PRL), natomiast w teście z metoklopramidem (MCP) stężenie to było wysokie u dziewcząt w grupie A w porównaniu do grupy B (p<0,01) i do grupy C (p<0,01), a istotne różnice pomiędzy dziewczętami z grupy B i C wystąpiły w wartości bezwzględnej PRL po MCP (p<0,01); jednak odsetek rezerwy PRL% był nieistotny. (Tabela I, Ia).

W połączonych grupach pacjentek (A+B+C) stwierdzono istotną korelację pomiędzy wartościami BMD a wartościami BMI (r=0,67; p<0,001), E<sub>2</sub> (r=0,38; p<0,01) i T (r=0,56; p<0,001). (Tabela II).

## Dyskusja

Nieregularne miesiączki w okresie pokwitania występują najczęściej w pierwszych latach od *menarche*, a odsetek tych zaburzeń maleje w miarę upływu lat, jakie minęły od pierwszej miesiączki. U dziewcząt, po upływie 3-5 lat od *menarche*, stwierdza się średnio 85-97% prawidłowych miesiączek [14]. W konsekwencji powyższych zaburzeń u dziewcząt w okresie intensywnego rozwoju somatyczno-płciowego może dochodzić do opóźnienia lub wydłużenia kolejnego etapu pokwitania, manifestującego się występowaniem niecharakterystycznych objawów dojrzewania dla kolejnej fazy rozwoju



Gęstość mineralna kości jako wskaźnik zaburzeń hormonalnych i metabolicznych...

płciowego, np. miesiączek typu O-H-A (*oligolhypolamenorrhoea*) w okresie 3-5 lat po *menarche*, lub późniejszym.

Badania gęstości mineralnej kości w populacji polskich dziewcząt w odniesieniu do wieku kalendarzowego, masy ciała, wzrostu, BMI, *menarche* i stadium pokwitania zostały przeprowadzone przez Lorenca [15] i Konstantynowicz [16]. Autorzy ci uważają, że stopień mineralizacji kości jest kolejnym parametrem rozwoju somatycznego u dzieci [15]. Konstantynowicz i wsp. [16] wykazali w badanej grupie dziewcząt, że największe tempo przyrostu mineralizacji kości wystąpiło między 11-15 rokiem życia, ze szczytem około 11-12 lat, gdzie *menarche* u tych dziewcząt wystąpiła w wieku 13,2-1,1 lat.

Niskie wartości FSH, LH i estradiolu i jednocześnie wysokie stężenie prolaktyny w teście z MCP, stwierdzone u dziewcząt z badanej przez nas grupy A, świadczą o zaburzeniach czynnościowych podwzgórza. Niska wartość BMD w tej grupie dowodzi braku stymulowanej estradiolem akumulacji masy kostnej lub wtórnej demineralizacji kości [17], przy czym proces ten musiał być długotrwały. We wczesnym okresie pokwitania może dochodzić częściej do dysfunkcji podwzgórza na tle nadmiernego obciążenia emocjonalnego lub wysiłku fizycznego. Przez psychologów okres ten określane jest jako kryzys adolescencji, w którym może wystąpić zespół niekorzystnych objawów somatycznych i emocjonalnych związanych z dojrzewaniem, o charakterze przemijającym, pod postacią zaburzeń zachowania, zaburzeń jedzenia czy depresji młodzieńczej [18, 19]. Mechanizm działania czynników psychogennych na zaburzenia funkcji podwzgórza w okresie pokwitania nie jest całkowicie poznany, jednak wiele wyjaśniają coraz liczniejsze publikacje podkreślające znaczący udział neurohormonów – w tym CRF (*Corticotropin Releasing Factor*) i  $\beta$ -endorfiny [20, 21, 22].

Stres psychogeny czy somatyczny prowadzi do wysokiej koncentracji neuropeptydu CRF w obrębie podwzgórza, co także zaburza pulsacyjne uwalnianie GnRH, hamuje uwalnianie dopaminy, przez co zwiększa się stężenie prolaktyny. Hiperprolaktynemia czynnościowa, stwierdzana w testach dynamicznych z MCP, którą wykazaliśmy w naszym badaniu u dziewcząt z grupy A z podwzgórzowym brakiem miesiączki, zaburza pulsacyjne wydzielanie jak i amplitudę pulsów LH. Niskie stężenie i zaburzona pulsacja LH upośledza proliferację komórek ziarnistych jajnika, co prowadzi do obniżenia syntezy i wydzielania estradiolu. W konsekwencji nie występuje szczyt wydzielania LH, skutkiem czego dochodzi do zahamowania wzrastania pęcherzyków Graafa i braku owulacji [21]. Ponadto w wyniku działania stresu wtórnie dochodzi także do wahania stężeń ACTH, GH, katecholamin i kortyzolu [20, 23].

W naszych badaniach chcieliśmy zasugerować, że wartość gęstości mineralnej kości może wskazywać na istniejące u dziewcząt wczesne zaburzenia endokrynologiczne, kiedy objawy kliniczne endokrynopatii nie są jeszcze dobrze zaznaczone.

Wykazano, że przed *menarche* stwierdza się bardzo niskie stężenia estrogenów we krwi (poniżej 20pg/ml) [24]. Autorzy sugerują, że niskie stężenia E<sub>2</sub> jeszcze przed wystąpieniem pierwszej miesiączki pobudzają wzrost i mineralizację kości, bez oddziaływania na dojrzewanie płciowe, jak również mogą pośrednio wpływać na wzrost i mineralizację kości przez po-

Tabela I a. Wyniki testu Tukeya (*post hoc*)\* dla oceny istotności różnicy między badanymi parametrami w grupie A, B i C.

| Parametry badane         | A vs B | A vs C | B vs C |
|--------------------------|--------|--------|--------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 0,01   | 0,01   | NS     |
| BMD (g/cm <sup>2</sup> ) | 0,001  | 0,001  | 0,01   |
| E <sub>2</sub> (pg/ml)   | 0,001  | 0,01   | 0,01   |
| T (ng/ml)                | 0,001  | 0,01   | 0,01   |
| SHBG nmol/l              | 0,01   | NS     | 0,01   |
| FSH (mIU/ml)             | 0,01   | 0,01   | NS     |
| LH (mIU/ml)              | 0,001  | 0,01   | 0,01   |
| PRL 2 (ng/ml)            | 0,01   | 0,001  | 0,01   |
| PRL(%)                   | 0,01   | 0,01   | NS     |

\* – istotność statystyczna dla p<0,05; NS – nieistotne statystycznie.

Tabela II. Korelacja pomiędzy gęstością mineralną kości kręgosłupa (BMD [g/cm<sup>2</sup>]) a wskaźnikiem masy ciała, stężeniem estradiolu i testosteronu w grupie (A+B+C).

| Korelowane parametry | r    | P*    |
|----------------------|------|-------|
| BMD a BMI            | 0,67 | 0,001 |
| BMD a E <sub>2</sub> | 0,38 | 0,01  |
| BMD a T              | 0,56 | 0,001 |

\* – Istotność statystyczna dla p<0,05; r – współczynnik korelacji Pearsona

budzenie układu GH-IGF-1. Wyższe stężenia estrogenów (powyżej 20pg/ml) pobudzają rozwój wtórnych cech płciowych, połączenie nasad kości jak i przyspieszają tempo mineralizacji kości w okresie rozwojowym.

Badania wpływu stężenia 17 $\beta$ -estradiolu, testosteronu i SHBG na gęstość mineralną kości były przeprowadzone u 10-13 letnich dziewcząt. Wykazano istotną korelację stężenia E<sub>2</sub> i wolnego E<sub>2</sub> z BMD (p<0,001), ale korelacja BMD ze stężeniem T i stężeniem wolnego T nie była istotna. Autorzy uważają, że testosteron wpływa na wzrost kości na długość, natomiast bezpośrednio na mineralizację w minimalnym stopniu i raczej jest to wpływ estradiolu powstałego w wyniku aromatyzacji androgenów [25]. Reakcja aromatyzacji testosteronu zachodzi także u osobników płci męskiej, powyższy proces obejmuje około 0,2% całkowitej puli testosteronu, ale obwodowa aromatyzacja jest głównym źródłem estradiolu (80%), który także u mężczyzn pełni istotną rolę w rozwoju układu kostnego [5].

W naszych badaniach w grupach połączonych (A+B+C) stwierdziliśmy korelację BMD nie tylko ze stężeniem estradiolu, ale także testosteronu i wskaźnikiem BMI.

Częstym zaburzeniem endokrynologicznym, z początkiem w okresie rozwojowym, jest zespół androgenizacji o charakterze zespołu policystycznych jajników (PCOS) [26]. Typowe cechy kliniczne tego zespołu zawierające zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm czy charakterystyczny obraz jajników w USG – mogą jeszcze nie występować od środkowego do późnego okresu dojrzewania. Jednak badania sugerują, że objawy PCOS mogą wystąpić nawet we wczesnym okresie powikłania. U dziewcząt wówczas stwierdza się wysokie stężenia wolnego testosteronu, androstendionu i/lub LH oraz hiperinsulinemię i oporność insulinową [27, 28].

Stwierdzona w naszych badaniach wysoka wartość BMD w grupie B z PCOS może wskazywać, że powyższe zmiany hormonalne od dłuższego czasu oddziaływały na metabolizm tkanki kostnej. Stąd też można uznać gęstość mineralną kości, jako wczesny wskaźnik metaboliczny zespołów androgenizacji z hiperinsulinemią u dziewcząt.

W okresie fizjologicznego dojrzewania następuje stopniowy wzrost stężenia hormonów płciowych i hormonu wzrostu, co powoduje wtórny wzrost stężenia insuliny i IGF-I. U niektórych dziewcząt z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała prawdopodobnie z tej przyczyny może pojawić się insulinooporność [29, 30, 31].

Wzrost stężenia insuliny powoduje obniżenie stężenia SHBG, a to umożliwia większą aktywność steroidów płciowych podczas dojrzewania. Wykazaliśmy niskie stężenie SHBG a wysokie testosteronu u dziewcząt w grupie B z rozpoznaniem PCOS. U tych dziewcząt stwierdziliśmy najwyższą wartość BMD, w porównaniu do pozostałych grup badanych, a różnice w wartości wskaźnika BMI u dziewcząt z PCOS i w grupie kontrolnej nie wystąpiły.

W obydwu badanych grupach w grupie A – niska, w grupie B – wysoka gęstość mineralna kości świadczy o długotrwałym procesie metabolicznym, dlatego parametr ten może mieć większą wartość kliniczną niż pojedyncze oznaczenia stężeń hormonów płciowych.

Autorzy chcieliby zaakcentować fakt, że badanie gęstości mineralnej kości może okazać się przydatne klinicznie nie tylko w odniesieniu do chorób zaburzących metabolizm kostny, ale także w aspekcie traktowania BMD, jako jednego ze wskaźników rozwoju somatycznego oraz wykładnika stanu hormonalnego i metabolicznego organizmu w okresie wzrostu i rozwoju.

Warto podkreślić, że zaburzenia hormonalne prowadzące do braku miesiączki mają swoje konsekwencje metaboliczne nie tylko u kobiet w okresie po menopauzie, na czym skupia się większość badań, ale dotyczą także młodych dziewcząt, w pierwszych latach po *menarche*.

Ocena gęstości mineralnej kości u dziewcząt może być badaniem pozwalającym na wczesne rozpoznanie lub ocenę stopnia zaawansowania tych zaburzeń zanim dojdzie do ich manifestacji klinicznej. Ponadto nieprawidłowa wartość gęstości mineralnej kości może uzasadniać często długotrwałe leczenie hormonalne zaburzeń miesiączkowania u dziewcząt.

## Wnioski

Niska wartość gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wiekowej może świadczyć o długotrwałym hipoestrygenizmie a wysoka wartość o zespole zaburzeń metabolicznych z wysokim stężeniem androgenów.

Nastolatki z nieregularnymi miesiączkami, występującymi ponad 2 lata od *menarche* są kandydatkami do diagnostyki gęstości mineralnej kości.

W okresie dojrzewania gęstość mineralna kości może stanowić wiarygodny i bardzo czuły wskaźnik metaboliczny ze względu na dynamikę procesów mineralizacji kości w tym okresie.

*Praca zgłoszona na Konferencję Naukowo-Szkoleniową „Od powikłania do przekwitania”, Katowice, 17-18.10.2008 r.*

## Piśmiennictwo

1. Raisz L. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005, 115, 3318-3325.
2. Vanderschueren D, Venken K, Ophoff J, [et al.]. Clinical Review: Sex steroids and the periosteum - reconsidering the roles of androgens and estrogens in periosteal expansion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, 378-382.
3. Khosla S, Melton L, Atkinson E, [et al.]. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 3555-3561.
4. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005, 328, 688-696.
5. Vanderschueren D, Gaytant J, Boonen S, [et al.]. Androgens and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008, 15, 250-254.
6. Bonjour J, Theintz G, Buchs B, [et al.]. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991, 73, 555-563.
7. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw G, [et al.]. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest.* 1994, 93, 799-808.
8. Rizzoli R. Determinants of peak bone mass. *Ann Endocrinol.* 2006, 67, 114-115.
9. Tanner J. Trend toward earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature.* 1973, 243, 95-96.
10. Bomba M, Gambera A, Bonini L, [et al.]. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. *Fertil Steril.* 2007, 87, 876-885.
11. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod.* 2004, 19, 41-47.
12. Balen A, Laven J, Tan S, [et al.]. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003, 9, 505-514.
13. Reyss A, Proust-Richard C, Cateau-Jonard S, [et al.]. Rotterdam consensus in adolescent girls: which investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS? *Gynecol Obstet Fertil.* 2006, 34, 341-346.
14. Sowińska E. Weryfikacja wskazań do leczenia zaburzeń miesiączkowania u dziewcząt na podstawie analizy klinicznej z uwzględnieniem roli „endorfiny i prolaktyny” Rozprawa doktorska. Szczecin: Pomorska Akademia Medyczna, 1990.
15. Lorenc R, Lebiadowski M, Olszaniecka, [i wsp.]. Ocena masy kostnej u dzieci w krajowej próbie populacyjnej. *Pol Tyg Lek.* 1993, 48, supl. 3, 16-19.
16. Konstantynowicz J, Kaczmarek M, Piotrowska-Jastrzebska J, [i wsp.]. Densitometric evaluation of mineral deposits in children and young people with food sensitivity who were treated by diet therapy *Pol Merkur Lekarski.* 1998, 5, 203-207.
17. Csemely T, Halvax L, Schmidt E, [et al.]. Occurrence of osteopenia among adolescent girls with oligo/amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2002, 16, 99-105.
18. MacPhee A, Andrews J. Risk factors for depression in early adolescence. *Adolescence.* 2006, 41, 435-466.

Gęstość mineralna kości jako wskaźnik zaburzeń hormonalnych i metabolicznych...

19. Zalsman G, Oquendo M, Greenhill L, [et al.]. Neurobiology of depression in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2006, 15, 843-868.
20. Romeo R. Neuroendocrine and behavioral development during puberty: a tale of two axes. *Vitam Horm.* 2005, 71, 1-25.
21. Kajantie E, Phillips D. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2006, 31, 151-178.
22. Genazzani A, Bersi C, Luisi S, [et al.]. Increased adrenal steroid secretion in response to CRF in women with hypothalamic amenorrhea. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001, 78, 247-252.
23. Crosignani P. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006, 125, 152-164.
24. Chowen J, Frago L, Argente J. The regulation of GH secretion by sex steroids. *Eur J Endocrinol.* 2004, 151, Suppl 3, 95-100.
25. Wang Q, Alén M, Nicholson P, [et al.]. Differential effects of sex hormones on peri- and endocortical bone surfaces in pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, 277-282.
26. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1995, 333, 853-861.
27. Driscoll D. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Semin Reprod Med.* 2003, 21, 301-307. Review.
28. Hassan A, Gordon C. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr.* 2007, 19, 389-397.
29. Noyan V, Yucel A, Sagsoz N. The association of bone mineral density with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 115, 200-205.
30. Yüksel O, Dökmeta\_ H, Topcu S, [et al.]. Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Bone Miner Metab.* 2001, 19, 257-262.
31. Wallace A, Sattar N. The changing role of the clinical laboratory in the investigation of polycystic ovarian syndrome. *Clin Biochem Rev.* 2007, 28, 79-92.