

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

CSONTANYAGCSERE A TERHESSÉG ÉS A SZOPTATÁS ALATT

Dr. Móri Csaba

Programvezető: Prof. Dr. Berta András

Témavezető: Prof. Dr. Lampé László

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

2007

Tartalomjegyzék

I. Bevezetés	3.	oldal.
II. Irodalmi áttekintés	5.	oldal.
1. Csontanyagcsere a terhesség alatt	5.	oldal.
1/A Terhesség alatti anyai adaptáció	5.	oldal.
1/B. Ásványi ionok és kalcitrop hormonok	5.	oldal.
1/C. Kalciumfelszívódás a bélben	9.	oldal.
1/D. A kalcium sorsa a vesében	10.	oldal.
1/E A csontrendszer kalcium-metabolizmusa	10.	oldal.
1/F. Primer hyperparathyreoidismus	13.	oldal.
1/G. Hypoparathyreoidismus és pseudohypoparathyreoidismus	14.	oldal.
1/H. Következtetések	15.	oldal.
2. Csontanyagcsere a laktáció alatt	16.	oldal.
2/A. Az anyai adaptáció a laktáció alatt	16.	oldal.
2/B. Ásványi ionok és kalcitrop hormonok	17.	oldal.
2/C. Kalcium felszívódás a bélből	20.	oldal.
2/D. A kalcium sorsa a vesében	20.	oldal.
2/E. Kalcium metabolizmus a csontokban	20.	oldal.
2/F. Hypoparathyreoidismus és pseudohypoparathyreoidismus	24.	oldal.
2/G. Következtetések	24.	oldal.
III. Módszerek	26.	oldal.
IV. Eredmények	29.	oldal.
V. Megbeszélés, új eredmények	40.	oldal.
V/1. A csontsűrűség és a terhesség	40.	oldal.
V/2. A csontdenzitás és a laktáció	41.	oldal.
V/3. Csontmarkerek	42.	oldal.
V/4. Következtetések	44.	oldal.
VI. Rövid összefoglaló	46.	oldal.
VII. Irodalomjegyzék	48.	oldal.
Hivatkozott közlemények jegyzéke	48.	oldal.
Saját közlemények jegyzéke	60	oldal.
VIII. Tárgyszavak	61	oldal.
IX. Köszönetnyilvánítás	62	oldal.
X. Függelék	63	oldal.

I. Bevezetés

Albright és Reifenstein (1) az 1948-ban publikált klasszikusnak számító közleményében bemutat két fiatal nőt, akiknek idiopátiás oszteoporózisa terhesség alatt rosszabbodott. Ekkor ismerték fel, hogy az anyai csontvázrendszerben jelentős csontvesztés jön létre mind a terhesség, mind a szoptatás alatt. Feltételezték, hogy a terhesség, valamint a szoptatás során szekunder hyperparathyreosis alakulhat ki, mely a csontokból a kalcium reszorpciót lehetővé teszi. Ebből arra következtettek, hogy bizonyos esetekben a vázrendszer kalciumvesztése az oszteoporózis egy formájához vezethet. Azóta mind a terhességet, mind a szoptatást „fiziológias anyai hyperparathyreosis”-ként írták le a különböző endokrinológiai könyvek (2). Ezt a feltételezést nem támasztották alá újabb, pontosabb módszerekkel végzett PTH mérések. Bár ez a teória helytelennek bizonyult, ismert, hogy a magzati csontváz mineralizációja és a csecsemő folyamatos csontnövekedése hormonfüggő változásokat okoz a terhesség és a szoptatás alatt az anyai kalcium-metabolizmusban. Ezek a hormonmediált változások kielégítik a magzat, illetve az újszülött napi kalciumigényét, az anyai csontvázra és ásványanyagcserére gyakorolt hosszú távú következmények azonban nem egyértelműek. A magzati és a neonatalis kalcium és csontmetabolizmus alkalmazkodott az egyes fejlődési szakaszok különleges követelményeihez. A magzatnak a kalcium placentán keresztüli aktív transzportjára van szüksége a gyorsan mineralizálódó csontváz nagy kalciumigényének kielégítésére. Az újszülöttnak alkalmazkodnia kell a lepényi kalciumtranszport elvesztéséhez, miközben a csontváz gyors növekedése folytatódik.

A nők mindenkor csonttömegét a csúcs-csonttömeg és az élet során bekövetkező csontvesztés aránya határozza meg (3-5). Az alacsonyabb csonttömeg fokozott csonttörési kockázattal jár. A csúcs-csonttömeg értékét genetikai és környezeti faktorok, mint például a táplálkozás, a testmozgás, bizonyos fiziológias állapotok, a betegségek és a gyógyszerek egyaránt befolyásolják. A nők esetében a csonttömeg jellemzően a 30-as évek elején a legmagasabb. A terhesség és a laktáció gyakran az ez előtti vagy ez alatti életszakaszban következik be.

A fejlődő magzati csontok lehetséges kalciumforrásai a táplálkozással bevitt kalcium és az anyai csontváz. Az újszülött magas kalciumigényét az anyatejből származó kalcium pótolja. Több beszámoló is megjelent a terhesség és a laktáció alatti csontsűrűség változásairól (6-11). Ezek a közlemények felvetik a laktáció alatti anyai ásványanyag veszteséget (12-17). Klinikai és

epidemiológiai tanulmányok (3, 8-20) nem bizonyítják egyértelműen a csonttömeg csökkenést, sem az oszteoporótikus csonttörések incidencia növekedését a későbbi élet során. Bár a szoptatás során csontvesztés jelentkezhet, a későbbiekben helyreállhat és rendszerint helyre is áll a normális csonttömeg (15, 23-26). Ezek a beszámolók azonban ellentmondásosak.

Célunk a terhesség és a szoptatás során bekövetkező csontanyagcsere változások vizsgálata. Vizsgáljuk, hogyan mobilizálódik az anyai csontok ásványanyag tartalma az egyes periódusokban. A lebontást követi-e a csontfelépülés és időben ezek mennyire különülnek el és vajon a terhesség során korai vagy késő időszakban jelentős ez az ásványanyag forgalom. Van-e szignifikáns csontvesztés a terhesség során és mennyire függ össze a szoptatás idejével a további csontvesztés, illetve felépülés. Választ keresünk arra, hogy milyen mértékű csontdenzitás csökkenéssel kell számolnunk a terhesség és a szoptatás során. Mennyire jelentős a késői elválasztás és az elhúzódó szoptatás csonthatása. Időben ez hogyan befolyásolhatja a csont újraképződést, valamint van-e különbség a csontok corticalis és trabecularis régióinak csontvesztésében. Vizsgáljuk milyen szabályozási mechanizmusok jellemzik a csontanyagcserét ezen időszakokban.

Meghatározzuk, hogy a csontanyagcsere biokémiai markerei hogyan korrelálnak a csont felépülés és a felszívódás során bekövetkező denzitás változásokkal és a terhesség során elvégzett csontdenzitometriai mérések eredményeit pontosabban értelmezhetővé teszik-e. Véleményünk szerint együttes alkalmazásuk lehetőséget biztosít, hogy közelebb kerüljünk a terhesség és a szoptatás során bekövetkező csontanyagcsere változások megértéséhez.

II. Irodalmi áttekintés

1. Csontanyagcsere a terhesség alatt

1/A. Terhesség alatti anyai adaptáció

A magzati összkalcium körülbelül 80 %-a a 3. trimeszterben halmozódik fel, amikor gyors a vázrendszer mineralizációja (27). A magzati kalciumszükségletnek megfelelő anyai adaptációs változások a terhesség során már korán elkezdődnek. Legnagyobb szerepük a 3. trimeszterben van. Ezek a bélből történő fokozott kalcium felszívódásból, a csökkent renális kalcium kiválasztásból és az anyai csontokból történő fokozott kalcium reszorpcióból állnak. Terhesség során a bélben a kalciumfelszívódás a kétszeresére növekszik részben az 1,25-dihidroxivitamin-D szint emelkedés hatására.

1/B. Ásványi ionok és kalcitrop hormonok

Kalcium.

A terhesség alatti vér-kalciumszintet vizsgáló tanulmányok a terhesség előrehaladtával szignifikáns csökkenést mutattak a szérumszintben. Az eredmények alátámasztani látszottak azt a feltevést (1), miszerint a magzat „elszívja” az anyai kalciumot, és másodlagos hyperparathyreoidismust okoz a terhes nőknél. A szérumszint csökkenését az albuminhoz kötött frakció változásának következményeként írták le (28). A keringésben lévő folyadéktérfogat jelentősen megnövekszik a terhességben. Ez a szérumszint csökkenést és hemodilúciót okoz. A szérumszint ultrafiltrálódó frakciójának mérése (a szabad és a komplexben lévő kalcium) nem mutat szignifikáns eltérést a terhesség előtti értékhez képest (28). Keresztmetszeti és longitudinális tanulmányokban (29-31) az ionizált kalcium szérumszintjének meghatározására ionspecifikus elektródákat használva a gesztáció során nem találtak eltérést a nem terhes értékekhez viszonyítva.

Foszfát.

A szérumban foszfátszintek sem változtak lényegesen a terhességben a renális tubulusokban történő foszfát reabszorpciójának következtében (29, 33-34).

Parathormon (PTH).

A terhesség alatti PTH szintek változásáról közölt adatok a korai generációs PTH RIA (immunoradiometrikus assay) módszerrel végzett vizsgálatokból származnak (32.). Ezekben magasabb anyai PTH szérumszintet írtak le a terhesség második felében. (36). Az eredményeket most újra kell értelmeznünk, mivel már ismert, hogy ezek a PTH RIA-k nem voltak szenzitívek és heterogén módon több különböző PTH fragmentet mértek. Ezek legtöbbje biológiailag inaktív.

A két epitópos immunoradiometrikus PTH assay bevezetésével, pontosan meghatározható az intakt PTH szint (37). Az értékek mindhárom trimeszterben jellemzően a normál tartomány alsó határán voltak (31, 33). Más prospektív, longitudinális vizsgálatok azt mutatták, hogy az átlagos PTH szint a normál tartomány alsó határán volt az első trimeszterben (kevesebb mint 50%-a a nem terhes nőknél mért átlagértéknek). Ez folyamatosan növekedett a normál tartomány közepéig a terhesség végére (29, 30, 33).

Összefoglalva: az immunreaktív és bioaktív PTH szint a normál tartomány alsó határán van az első trimeszterben és a normál tartomány középső szintjére emelkedik a terminusra;

1,25-dihidroxivitamin-D.

Keresztmetszeti vizsgálatok a szérumban 1,25-dihidroxivitamin-D szintjét több mint kétszeresnek találták a terhesség első trimeszterében (33). Más mérések szerint mind a szabad, mind a kötött 1,25-dihidroxivitamin-D szint megduplázódott. Ez a növekedés fennmaradt a szülésig (30, 31). A 1,25-dihidroxivitamin-D szint növekedése akkor kezdődik, amikor a PTH értéke a normál tartomány alsó részén van. Ez azt jelentheti, hogy a PTH nem befolyásolja az anyai renális 1 α -hidroxiláz a koraterhességben. Más direkt és indirekt 1 α -hidroxiláz regulátorok a parathormon szerű protein (PTHrP), az ösztadiol, a prolaktin (PRL) és a placentáris laktogén. Az ösztadiol hatását az 1 α -hidroxilázra posztmenopauzában lévő nők ösztrogénpótlása során is megfigyelték. A szabad és az össz-szérumban 1,25-dihidroxivitamin-D szint is megemelkedett (38). A PRL hatását más vizsgálatok nem támasztották alá.

Hyperprolactinaemias betegeknel a 1,25-dihydroxivitamin-D szint nem változik (39). Terhes nőkben a magas 1,25-dihydroxivitamin-D szint nem mutat összefüggést a szérumban PRL, az ösztrogén és a humán placentáris laktogén szintekkel (40).

A renális 1-alfa-hidroxiáz szinten kívül az anyai decíduában, a placentában, és a magzati vesében megfigyelt 1-alfa-hidroxiáz aktivitás is 1,25-dihydroxivitamin-D-t juttathat az anyai keringésbe a terhesség során (41). Ekkor, a szérumban 25-hydroxivitamin-D szintje nem változik és a 24,25-dihydroxivitamin-D szint alacsonyabb, mint a kontroll csoportban. Az első trimeszter után napi 1000 NE D3 vitamin szupplementáció nem befolyásolja az anyai kalcium, foszfát, PTH és 1,25-dihydroxivitamin-D szinteket. Ebből az következik, hogy a kalcitrop hormonoknál megfigyelt szérumszint változásai a terhesség során nem a D vitaminhiány következményei (42).

Összefoglalva, a szabad és az össz-1,25-dihydroxivitamin-D szintek kora terhességben a normál szint kétszeresét jelentő csúsig emelkednek, ami az anyai vese 1,25-dihydroxivitamin-D termelés növekedésének tulajdonítható, a placenta és a magzati vese kis mértékű hozzájárulásával. A PTH kevésbé tűnik fontosnak terhesség alatt az 1-alfa-hidroxiáz aktivitás fokozásában.

Kalcitonin.

A szérumban kalcitonin szint terhességben a normál tartományt mintegy 20%-kal meghaladhatja (29, 43). Mások szerint a kalcitonin szint nem emelkedik a gesztációs időszakban (35). Ezekben a tanulmányokban többnyire nem megfelelő volt a kontrollcsoport. Ugyanazon nőkben végzett posztpartum méréseket használták alapértéknek. Azóta kimutatott, hogy a kalcitonin szint a posztpartum időszakban is megemelkedik. A kiválasztásról nincsenek prospektív vizsgálatokból származó adatok, de az emelkedett kalcitonin szintet általában a növekedett szintézisnek tulajdonítják.

A pajzsmirigy C sejtek, az emlő és a placenta a terhesség során a kalcitonin szintézis helyei. Ezért nem meglepő, hogy kalcitonin szint emelkedését figyeltek meg totális thyreoidectomián átesett nőkben a placenta és az emlő kalcitonin szintézisének következtében (44). Egy nehezen bizonyítható hipotézis azt feltételezi, hogy az emelkedett kalcitonin szint védi az anyai vázrendszert a túlzott kalcium reszorpciójától. Valójában a kalcitonin fiziológiás szerepe a kalcium és a csontmetabolizmusban nem bizonyított (45).

Összefoglalva, a kalcitonin szintek emelkednek a terhesség során, a placentáris és a mellben történő extrathyreoidális szintézisnek köszönhetően. Nem bizonyított a kalcitonin szerepe abban, hogy terhesség idején az anyai csontvázat védené a fokozott reszorpciótól.

PTH related protein (PTHrP).

A PTHrP-t először 1987-ben azonosították, mint a humorális hypercalcaemia okozóját rosszindulatú daganatok esetén (46). A PTHrP-t prohormonnak tartották, amely számos különböző keringő fragment és hormon alapmolekulája. Mindegyiknek külön funkciója és specifikus receptora van (47). A PTHrP az első 13 aminosavban megegyezik a PTH-val (48) és aktiválja a közös PTH/PTHrP receptort (42). A PTHrP aminoterminális formái (PTHrP 1-34, 1-86 és 1-141) hasonlítanak a PTH-ra a vesében és a csontokban kifejtett hatásukban. Ugyanakkor gátolhatják az acetilkolin indukálta méhkontrakciókat (49). A szülés kezdetén a PTHrP szintek gyorsan csökkennek az amnionban és a myometriumban (50). Feltételezték, hogy a PTHrP aminoterminális részeinek szerepe van a szülés megindulásának szabályozásában (50). A PTHrP középső szakasza stimulálja a magzatba irányuló placentáris kalciumtranszportot. A PTHrP 1-34 elleni antitest segítségével történő meghatározása hormonszint emelkedést talált a terhességben (51). A két epitópot használó immunoradiometriás mérések, amelyek a PTHrP 1-86 aminosavait mérték szintén szignifikáns anyai PTHrP-szint emelkedést mutattak ki az első trimeszterben. Az aminoterminális PTHrP aktiválja a vese és a csont PTH/PTHrP receptorait, így felelős lehet a terhességben kimutatott 1,25-dihidroxivitamin-D és az ionizált kalcium szintek emelkedéséért, valamint a PTH szint csökkenéséért.

Az anyai keringésben levő PTHrP eredete bizonytalan, de több származási hely is szóba jön. Ezt termel a placenta (52), az amnion (50), a decidua, a köldökzsinór (53) és a magzati mellékpajzsmirigy (54), melyekből a PTHrP átkerülhet az anyai keringésbe.

Az emlőben történő túlzott termelődése megmagyarázhatja a terhesség 24. hetében kifejlődő hypercalcaemiát a kóros emlőhiperplázia esetén, amely hyperkalciuriával, hypofoszfataemiával és alacsony PTH szinttel jár együtt (55).

Összefoglalva, a PTHrP számos anyai és magzati forrásból kerülhet a keringésbe. A PTHrP 1-86. aminosavait tartalmazó fragmentek szintje emelkedik az anyai keringésben a terhesség alatt, így felelős lehet, a megfigyelt 1,25-dihidroxivitamin D és a vér kalciumszintjének emelkedésért. Emellett hatása lehet a PTH szint csökkenésére is. A PTHrP tényleges szerepét az anyai élettanban még pontosítani kell.

Más hormonok.

A terhességben egyéb hormonszintek is emelkedést mutatnak. Ilyenek a szexuálszteroidok, a PRL, és a placentáris laktogén. Tisztázatlan, hogy ezeknek direkt vagy indirekt hatásuk van-e a terhesség alatti kalcium és csontmetabolizmusra. A PRL és a placentáris laktogén növelheti a bélben a kalciumtranszportot (56). Csökkenti a vizelettel történő kalcium kiválasztást (57), és stimulálja a PTHrP (58), illetve az 1,25-dihidroxivitamin-D szintézist.

1/C. Kalciumfelszívódás a bélben.

A kalcium a vékonybélben szívódik fel. Kisebb mértékben aktív transzporttal a duodenumban és a proximális jejunumban, nagyobb mértékben passzív transzporttal a distalis jejunumban és az ileumban (59). Stabil kalcium izotópok (^{48}Ca , ^{44}Ca , ^{42}Ca) használatával végzett ásványanyag-egyensúly és kalcium kinetikai vizsgálatok pozitív kalciumegyensúlyt és a kalcium bélben történő felszívódásának megduplázódását mutatták a második trimesztertől kezdődően (33, 60). Orális kalciumterhelésnek a szérum kalciumszintre és a vizelettel történő kalcium kiválasztás fokozására gyakorolt hatása alátámasztotta a kalcium bélbeli abszorpciójának mindhárom trimeszterbeli emelkedését. Ezek az eredmények rámutattak arra, hogy a növekedést az 1,25-dihidroxivitamin-D váltja ki. Az 1,25-dihidroxivitamin-D valószínűleg a fehérjeszintézis fokozásával (mint az intestinális D vitamin függő kalciumkötő fehérje, a calbindin9K-D) stimulálja a kalcium bélben történő abszorpcióját.

A kalcium abszorpciójának korai növekedése lehetővé teszi terhes anyákban a kalcium felhalmozódását (valószínűleg az anyai csontvázban). Ez megelőzheti a magzati kalciumigény későterhességbeli növekedését. A nem megfelelő koraterhességbeli kalcium-felhalmozás az anyai csontváz nettó kalciumvesztéséhez vezethet. Hasonlóan az anyai D vitaminhiányhoz, mely az anyai csontok demineralizációjában szerepet játszhat (61).

A PRL-nak a kalcium bélből történő abszorpciójára gyakorolt hatása nem mutatható ki. Hyperprolaktinaemiás betegekben a kalcium bélbeli abszorpciója nem mutatott változást (39). Összefoglalva, a kalcium bélbeli abszorpciója kétszeresére növekszik a terhességben, valószínűleg 1,25-dihidroxivitamin-D hatására létrejövő intestinális calbindin9K-D és más proteinek szintjének emelkedése révén. A PRL és a placentáris laktogén részben fokozhatja a normál terhesség során a kalcium abszorpciójának növekedését. Ennek korai fokozódása lehetővé teszi az anyai csontváz kalciumraktározását a később bekövetkező magzati

kalciumigény emelkedése előtt. A kalcium bélbeli abszorpciójának növekedése úgy tűnik, nagyjából anélkül adaptáció a magzati kalciumigényhez.

1/D. A kalcium sorsa a vesében

A terhesség megnövekedett kreatinin klírensszel és hasonlóan emelkedett glomerulus filtrációs rátával jár együtt (62). A 24 órás vizeletben a kalcium kiválasztás a terhesség 12. hetében növekszik. Ez átlagosan 300 +/- 61 mg értéket ér el a harmadik trimeszterben (ekkor a hypercalcuriás tartománybeli szintek sem ritkák) (29, 31, 33, 63). Az éhgyomri vizelet vizsgálati eredmények változatlanok vagy alacsonyok. A 24 órás vizelet kalcium növekedése a fokozott kalcium bélbeli felszívódásra utal (abszorptív hypercalcuria) (34).

A preeclampsia és a terhesség indukálta hipertenzió (PIH) hypocalcuriával társulhat (63, 64). További tanulmányok kimutatták, hogy a hypocalcuria alacsony 1,25-dihidroxivitamin-D szinttel jár együtt, függetlenül a PTH-tól, a kalcitonintól és az ionizált kalcium szintektől (63, 64). Az erre irányuló vizsgálatok szerint a terhes nők kalcium szupplementációja nincs hatással a PIH vagy a preeclampsia megelőzésére (65). Az 1,25-dihidroxivitamin-D és a vizelet kalcium kiválasztás eltérései ezért valószínűleg másodlagosak a preeclampsia és a PIH során. Ezek valószínűleg a bekövetkező vesetubulus károsodás következményei.

1/E A csontrendszer kalcium-metabolizmusa

Csontképződés és felszívódás

A csontképződés és a felszívódás markerei megbízhatóan jelzik a csontanyagcsere fő irányát és mértékét. Számos csontfelszívódási-marker (tartarát rezisztens savi foszfátáz, deoxypyridinolin/kreatinin, pyridinolin/kreatinin és hidroxiprolin/kreatinin) szintje alacsony az első trimeszterben. Folyamatosan emelkedik a normálérték kétszeresét jelentő csúcsértékig az utolsó trimeszterre (33, 66). Az osteokalcin, amely a csontképződésre utal alacsony, vagy nem mérhető szintet mutat a koraterhességben, és néha a nem terhes szintre tér vissza terminusban (30, 33, 66). Más csontképződési markerek (prokollagén I karboxipeptidáz, csontspecifikus alkalikus foszfátáz) alacsonyok az első trimeszterben, és így is maradnak (44). A harmadik trimeszterben a normál szintre vagy a fölé emelkednek (33). Az össz-alkalikus foszfátáz terhességben korán növekszik a placentális frakció hozzáadódása révén, ezért a terhességben nem használható a csontfelépülés pontos leírására (29).

Összefoglalva a csontképződés és a felszívódás markerei rámutatnak, hogy a csont anyagcsere változása nem jelentős a terhesség első felében, de növekedhet a harmadik trimeszterben. Ekkor a fokozott csont turnover megfelel a magzatba történő kalciumtranszfer csúcsának. Ez valószínűleg, az anyai csontban a kalciumraktárak mobilizálásának a következménye (amely a test kalciumtartalmának a 99 %-a).

Csontsűrűség

Kevés tanulmány vizsgálta a terhesség folyamán bekövetkező csonttömeg változásokat. Ezek kevésbé pontos, vagy ma már korszerűtlen technikákat használtak. Napjaink standard módszere a dual x-ray absorptiometria (DXA) (67). A radius és a femur röntgen spektrofotometriás vizsgálatával a trabecularis csontsűrűség terhesség alatti progresszív csökkenéséről számoltak be (68). Más, a terhesség alatt a csont denzitását vizsgáló, prospektív tanulmány nem mutatott ki a corticalis és a trabecularis csontsűrűségben szignifikáns változást single photon absorptiometriával (SPA), vagy dual photon absorptiometriával (DPA) is meghatározva (34, 69). Egyes beszámolók a femurnyak és a radius csont ásványanyag tartalmának szignifikáns csökkenését mutatták, de nem találtak változást a lumbalis gerinc csontsűrűségben a fogamzás előtti és a szülést követő 6. hétben a SPA és a DPA mérések adatait összehasonlítva (70). Ultrahagos meghatározáson alapuló keresztmetszeti (71) és longitudinális (66, 72) tanulmányok progresszív, a sarokcsont ásványanyag tartalmának mindhárom trimeszterbeli csökkenését mutatták ki.

A pre és posztmenopauzális nőknél végzett retrospektív epidemiológiai tanulmányok többsége nem talált összefüggést a szülések száma és a csontsűrűség, valamint a törések kockázata között (73-77). Más közlemények szerint a többszöri szülés hasznos lehet. Ezt a lumbalis gerinc (78), a femur (79), és a radius (79, 80) csontsűrűség enyhe emelkedése, és a csökkent csípőfraktúra kockázat (81, 82) mutatta. Mások a szülések számát a csökkent lumbalis csontsűrűséggel (83, 84) és a megnövekedett csípőtörés kockázattal (85) hozták kapcsolatba. A femurnyak csontsűrűsége 1,5 %-kal csökkent szülésenként, míg a lumbalis csigolya csontsűrűségét nem befolyásolta a kiviselt terhességek száma (86). A szüléssel szignifikáns összefüggést nem mutató közlemények közül több arról számolt be, hogy a serdülő kori első terhesség csökkent csontsűrűséggel társult (79). Ebben az játszott szerepet, hogy a magzat terhesség alatti kalciumigénye csökkentette a serdülőkorban elérhető csúcs csonttömeget. Általánosságban e tanulmányok közül soknak jelentős metodikai hiányossága van, különösen

a szülés hatásainak a szoptatásától történő retrospektív elkülönítése miatt. Az eredmények ellenmondóak, mivel a terhesség és a szoptatás hatásait külön és nem együtt vizsgálták.

Bár a csontképződés és a felszívódás szérum és vizeletmarkerei növekedett csont-turnovert jelezhetnek a harmadik trimeszterben, a csontsűrűség változásairól eddig rendelkezésre álló adatokból nem tudjuk biztosan megmondani, hogy van-e akut csont-ásványianyag változás a terhesség és a szoptatás során. Bizonytalan az is, hogy van-e ezen változásoknak hosszú távú hatása az anyai csontrendszer kalciumtartalmára és a törékenységre.

Osteoporózis terhességben.

Az idiopátiás osteoporózis ritka fiatalkori megjelenését gyakran a terhesség során ismerjük fel (1, 87). A feltételezés, miszerint a terhesség osteoporózist okozhat nem egyértelműen elfogadott. Azon nőknél, akiknek tünetekkel járó súlyos osteoporózisa első terhességük alatt jelentkezett, a következő gyermekvállalásukkor nem volt kimutatható állapotrosszabbodás. A vizsgált paraméterek (új fájdalom, vagy törés, a sima röntgenfelvételen az osteopénia súlyosbodása) durva és nem elég érzékeny módszerek a ma használtakhoz képest (88). Más közleményekben (89-90) a csökkent csontsűrűség ismert okainak dokumentált hiánya ellenére nem lehet kizárni annak lehetőségét, hogy az alacsony csúcs-csonttömeg és/vagy a felgyorsult csontreszorpció állapot a terhességet megelőzően is fennállt. Így a panaszok fokozódása vezetett a betegség diagnosztizálásához. A terhesség alatti osteoporózis hátterében más okok is állhatnak, melyeket minden esetben ki kell zárni. Szekunder osteoporózist a krónikus heparin, az antikonvulzáns vagy a kortikoszteroid kezelés is okozhat (90).

A terhesség során felismert súlyos osteoporózisban szenvedő anya leányánál 10 éves korban alacsony csontdenzitást mutattak ki (91). Mindezt figyelembe véve a genetikai illetve környezeti hatásokat sem hagyhatjuk figyelmen kívül. Nem tudjuk kizárni, hogy a terhesség alatt jelentkező osteoporózis némelyike az anyai csontvázból való fokozott kalcium reszorpció eredménye, vagy esetleg a nem megfelelő kalciumbevitel, illetve az alacsony 1,25-dihidroxivitamin D szint játszik szerepet kialakulásában.

Másik formája a terhességgel szövődött csontvesztésnek a csípő fokális, átmeneti osteoporózisa (92). Ezek a betegek jellemzően egy vagy kétoldali csípőfájdalommal, végtag és/vagy csípőtöréssel jelentkeznek a harmadik trimeszterben (92, 93). A femurfej és a combnyak radiolucenciájának (röntgensugár áteresztésének) egyszerű röntgenfelvételen való felismerése lehetővé tette a betegség korai leírását. A későbbi DXA mérések azt mutatták, hogy a tüneteket okozó femurfej és combnyak csontdenzitása csökkent. A rutin szérum

kémiai vizsgálatok nem mutattak eltérést. A szérumszilikus foszfát és a vizelet hydroxyprolin szintjét emelkedettnek írták le (93). Az eredmények magyarázata bizonytalan, mivel az összehasonlításuk normál terhességben értékekkel nem történt meg. A femur és a combnyak csökkent csontdenzitása a szülést követő 2-6 hónapon belül elmúlik (92, 93). A betegeknek általában csak fájdalomcsillapításra és folyamatos mobilizálásra van szükségük. Az a tény, hogy ez a ritka állapot jellemzően az egyik vagy mindkét femurra lokalizált, és nem érinti a csontváz egyéb részeit, feltételezi, hogy nem generalizált csontreszorpció következménye. Számos teória született az állapot magyarázatára, mint a terhes uterus okozta femorális vénás pangás, a Sudeck atrofia egyik formája, vagy az ischaemia, a trauma, a vírusfertőzés, a csontvelő hypertrophia, az immobilizáció, és a magzat nervus obturatoriusra gyakorolt nyomása (92). A csípő terhességben súlyos osteoporózisának etiológiája továbbra is tisztázatlan. Összefüggése a terhességgel nem feltétlenül ok-okozati, minden esetre valószínűnek tűnik, hogy a rendellenesség nem a terhesség alatt megváltozott csontanyagcsere számlájára írható.

1/F. Primer hyperparathyreoidismus

A primer hyperparathyreoidismus terhesség alatt történő jelentkezése fontos diagnosztikai és kezelési problémákat vet fel. Sok eset tünetmentes, a rutin biokémiai vizsgálatok vagy az újszülöttnél jelentkező hypocalcaemia derít rá fényt. A terhesség folyamán bekövetkező változás a kalcium és a PTH szabályozásában elfedi az enyhe primer hyperparathyreoidismust. Ezek a változások következnek. A szérumszilikus szint csökken, az ionizált szérumszilikus szint emelkedik, az intakt PTH szint csökken (29, 30) valamint a 24 órás vizeletben a hypercalcuriás tartományig emelkedhet a kalciumszint (29, 33).

A terhesség során kialakuló anyai primer hyperparathyreoidismus valószínűleg ritka állapot. A magzati károsodás kockázata igen magas. Többek között a spontán vetélés aránya 30%-os és gyakoribb a koraszülés is (94). Emellett újszülöttnél az esetek felében tetánias görcsöket, valamint magas, 25%-os halálozást írtak le. Ezeket a szövődményeket a magzati mellékpajzsmirigy szuppresszió hatásának tulajdonítják, amely hónapokig is eltarthat (95). A PTH nem megy át a placentán (96). A magzati mellékpajzsmirigy működésének a gátlását az anyai hypercalcaemia okozza, ami fokozza a magzatba történő, placentán keresztül kalciumáramlást. Nem bizonyított azonban az, hogy a krónikus anyai hypercalcaemia hasonló hatású-e a magzati szérumszilikusra, vagy a placentáris kalciumtranszportra. A primer

hyperparathyreoidismus sebészi megoldása a második trimeszterben a magzati és az újszülöttkori szövődményeket csökkentheti (94, 97). Nem ismert, vajon napjainkban az érzékeny labormódszerekkel diagnosztizálható enyhe vagy tünetmentes primer hyperparathyreoidismus hasonló magzati, illetve neonatalis kockázatot jelent-e. Mások fokozott ellenőrzés mellett műtéti beavatkozás nélkül követték az anyai szérumkalcium enyhe emelkedését és nem figyeltek meg magzati, illetve neonatalis szövődményt (98). Ezzel ellentétben vannak olyan közlemények melyek újszülöttkori mellékpajzsmirigy szuppresszióról és tetániáról számoltak be (99). Valószínűleg indokolt az enyhe hypercalcaemiával járó tünetmentes primer hyperparathyreoidismus konzervatív követése, és a műtéti megoldást a második trimeszterben csak indokolt esetekben kell mérlegelni.

1/G. Hypoparathyreoidismus és pseudohypoparathyreoidismus

A szabad és a kötött 1,25-dihidroxivitamin-D szint a terhesség alatt megduplázódik, míg az intakt PTH szint a normál tartomány alsó határán marad. Valószínű ezért, hogy nem a PTH mediálja a terhességfüggő 1,25-dihidroxivitamin-D termelés fokozódását. Más hormonok, mint az ösztrogén, a PTHrP, a placentáris laktogén és a PRL szabályozhatják az anyai vese éslepény megnövekedett 1,25-dihidroxivitamin-D termelését. Emellett a magzat is hozzájárulhat az anyai 1,25-dihidroxivitamin-D szint emelkedéséhez.

Terhes hypothyreoid nőkben kevesebb hypocalcaemiás tünetet, és emelkedett szérum kalciumszintet találtak, ami nem mutatott szoros összefüggést a kalcitriol fokozott bevitelével. (100, 101). Ez az eredmény megfelel a PTH korlátozott szerepének a terhesség alatt. Így ez a PTH hiányában az 1,25-dihidroxivitamin-D és/vagy az intesztinális kalciumfelszívódás növekedésének fontos szerepét feltételezi. A terhesség alatti hypoparathyreoidismusról szóló irodalom ebben a kérdésben nem egységes. Elfogadott tény azonban az, hogy a terhesség vége felé és a gyermekágyban a kalcitriol abbahagyása (100, 102), vagy bevitelének jelentős csökkentése hypercalcaemiát okoz. Ez a hatás kifejezettebb azokban, akik szoptatnak. Mivel a PTHrP magasabb koncentrációban van jelen későterhességben és a laktáció alatt a mellben, az 1,25-dihidroxivitamin-D termelés emelkedése a hypoparathyreoid nőkben a (mellből kiválasztott) PTHrP szabályozása alatt állhat.

A terhesség alatti hypoparathyreoidismus kezelésére kalcitriol javasolt, napi 0,5-3,0 mikrogramm adagban. A krónikus anyai hypocalcaemiát ki kell védeni, mivel intrauterin hyperparathyreoidismus kifejlődéséhez és a magzat halálához vezethet.

A PTH további szerepének tisztázásában a pseudohypoparathyreoidikus nők terhességében bekövetkező csontanyagcsere változások vizsgálata segíthet. A pseudohypoparathyreoidismus genetikai szindrómák heterogén csoportja, amit PTH rezisztencia következtében létrejövő hypercalcaemia jellemez (103). Pseudohypoparathyreoidizmusban szenvedő terhesek esetében a szérum kalciumszint normalizációját írták le (104). Gyermekvállalás előtt a betegek hypocalcaemiások voltak, emelkedett PTH szint, és alacsony 1,25-dihidroxivitamin-D szint jellemezte őket. A terhesség során a szérum kalciumszint normális volt, a PTH szint fele a normálisnak, és a 1,25-dihidroxivitamin-D szint 2-3-szoros emelkedést mutatott. Ezek az eredmények a placentáris és a magzatból származó 1,25-dihidroxivitamin-D fontos szerepével magyarázhatóak. Felvetődik, hogy a terhesség hormonális miliője csökkentette a vese PTH és PTHrP rezisztenciáját, növelve így a 1,25-dihidroxivitamin-D képződést. Ezek a változások kizárólag az ösztrogén hatással nem magyarázhatóak. Kiemelendő a kalcitriol adás fontos szerepe és az újszülöttkori szövödmények gyakorisága az ilyen esetekben (105).

1/H. Következtetések

A magzati kalciumhiány, ami nagyrészt a harmadik trimeszterben jelentkezik, a szabad és a kötött anyai 1,25-dihidroxivitamin-D szint megduplázódásával jár, ami részben a bélben a kalciumfelszívódás megduplázódását váltja ki. Ehhez hozzájárulhatnak a PRL és más hormonok hatása is. Az 1,25-dihidroxivitamin-D szint emelkedése nagyrészt független a PTH változásaitól, mivel a PTH szint jellemzően alacsony, vagy normális a 1,25-dihidroxivitamin-D szint emelkedésének idején. A kalciumbevitel fokozódása és a fokozott felszívódás kifejezett renalis kalcium kiválasztáshoz vezet (abszorptív hiperkalcuria). Az összkalciumszint csökkenése ellenére a szérum ionizált kalciumszintje normális, amit az albuminhoz kötött frakció csökkenése okoz. A kalcitonin és a PTHrP szint emelkedik, különösen a terhesség második felében. Ezen hormonok fiziológiai jelentősége a terhességben nem ismert.

A csontreszorpció fokozódik későterhességben, amit a harmadik trimeszterben a csontanyagcsere szérum és vizelet markereinek emelkedése bizonyít. Ez azt jelzi, hogy az anyai csontváz kalciumraktárai mobilizálódnak a magas magzati kalcium felhasználás idején. Az eddig közölt csontsűrűség vizsgálatok nem elég pontosak ahhoz, hogy meghatározhassuk, vajon a fokozott csontreszorpció a csontváz szignifikáns kalcium vesztesét okozhatja-e a terhesség alatt, vagy akár a harmadik trimeszterben. Retrospektív epidemiológiai tanulmányok általában nem mutatták ki a szülések kockázat növelő hatását a későbbi élet

során bekövetkező oszteoporózisra, vagy a csonttörésekre. A terhesség alatt bekövetkező súlyos oszteoporózis különböző kórképekhez társulhat, de ekkor a csontanyagcserében bekövetkező változások kóroki szerepe tisztázatlan.

Terhességben a primer hyperparathyreoidismus komoly magzati és újszülöttkori eltérésekkel járhat együtt, de a gyakran látható enyhe formája tünetmentes és nincsenek magzati vagy neonatalis szövődményei. Az anyai hypoparathyreoidismus javulhat a terhesség alatt a kalcium fokozott bélbeli abszorpciója következtében. Ezt valószínűleg a PTHrP és más, nem a PTH által fokozott 1,25-dihidroxivitamin-D termelődés válthatja ki. Hasonló javulás figyelhető meg a pseudohypoparathyreoid terhes nők biokémiai jellemzőiben. Mind a hypoparathyreoid és a pseudohypoparathyreoid nőkben anyai hypocalcaemia hatással lehet a magzatra, ezért kivédendő.

2. Csontanyagcsere a laktáció alatt

2/A. Az anyai adaptáció a laktáció alatt

Az anyai kalciumvesztés a szoptatás 9 hónapja alatt négyszerese a terhesség során bekövetkezőnek. Az anyatejjel általában 280-400 mg a napi kalciumvesztés (106), mely elérheti az 1000 mg–ot is (107). Pontos becslések az anyatej kalciumtartalmára vonatkozóan nehezen adhatóak, mivel az ásványanyag tartalom eltérő ugyanazon nők egyes szoptatásai alkalmával (108). Bár az anyatej kalciumtartalma alacsonyabb a szoptatás 6., mint a 3. hónapjában, a termelt tej mennyisége a 6. hónapra növekszik (106). Így a napi kalciumvesztés nagyobb lehet, ha a laktáció 6 hónapig, vagy hosszabb ideig tart. A megfelelő D vitamin és kalciumbevitel ellenére a szoptató nőknél negatív kalciumegyensúly jön létre. Ez még akkor is kimutatható, ha a kalcium bevitelt napi 1 g-ra emeljük. Kalcium beépülés csak az elválasztást követően mérhető (107).

A laktáció kalciumigényét kompenzáló anyai adaptáció elméletileg a bélből történő fokozott felszívódásból, a vese kalcium-visszatartásából és az anyai csontvázból történő fokozott reszorpcióból áll. A csontok időszakos demineralizációja a fő mechanizmus a laktáció magas kalciumigényének pótlására. Ez úgy tűnik, nem PTH vagy 1,25-dihidroxivitamin-D által

szabályozott folyamat, hanem az ösztrogénszint csökkenése által kiváltott PTHrP szintemelkedés okozhatja.

2/B. Ásványi ionok és kalcitrop hormonok

Kalcium.

A vérben mind az összkalcium, mind pedig az ionizált kalcium szint a laktáció során normális vagy enyhén emelkedett (109). Szignifikáns különbség azonban csak az ionizált kalciumszintben a nemterhes kontrollcsoporttal összehasonlítva mérhető (110, 111). Ikreket szoptató anyáknál jelentősen magasabb össz-kalciumszintet találtak, mint az egy gyermeket szoptatóknál (112). Sőt, hypercalcaemia létrejöttét is megfigyelték hosszabb ideig szoptató anyáknál (113).

Foszfát.

A szérum foszfátszintek jellemzően magasabbak a laktáció alatt. Néhány esetben túllépi a normál tartomány határát (29, 34, 111, 114, 115). A vese foszfát reabszorpciója növekedhet, bár kevés mérés történt ennek meghatározására (33, 114) és az adatok ellentmondóak. Legvalószínűbb, hogy a csökkent vese foszfát kiválasztás mellett az emelkedett szérum foszfátszint a táplálékból a vérbe történő fokozott felszívódásnak és a vázrendszerből történő fokozott reszorpció kombinációjának tulajdonítható.

PTH.

A laktációt szekunder hyperparathyroidizmusként írta le Albright és Reifeisen (1) a terhességhez hasonlóan és a korai PTH mérések eredményei alátámasztották ezt a hipotézist. Ennek ellentmondó eredményekről is beszámoltak, de ezekben az esetekben a módszerek biztonsága megkérdőjelezhető (109). Az intakt PTH, amit a két epitópot használó IRMA-val határoztak meg, 50%-os vagy annál is nagyobb csökkenést mutatott laktáló nőkben. Ezt, mind a keresztmetszeti (111), mind a longitudinális tanulmányok eredményei is alátámasztották (33, 110, 116). Az intakt PTH szint alacsony marad a nem szoptató nőkhez képest, és normálisra vagy a fölé (33, 114) emelkedik elválasztás után. Az intakt PTH szint emelkedése

2-3 hónapig fennmaradhat a szoptatás befejezése után (33, 109), ami megfelel az anyai csontmineralizáció feltételezett rehabilitációs idejének.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a PTH szint valószínűleg normális vagy szubnormális a laktáció idején. Így a szoptatás során fellépő hyperparatireoidizmus hipotézise nem valószínű.

1,25-dihidroxivitamin D.

Szemben a terhesség alatti magas 1,25-dihidroxivitamin-D szintekkel, amely az intesztinális kalciumabszorpció megduplázódásának tulajdoníthatóak, a szülés után napokon belül az anyai szabad és kötött 1,25-dihidroxivitamin-D szintek normálisra csökkennek (31, 40). Így maradnak a laktáció során és az elválasztás után is (33, 109, 114). Vannak, akik szerint ez a normál tartomány fölé is emelkedhet, amennyiben a laktáció több mint hat hónapig tart. Mások az elválasztás után mutattak ki növekedést (109). Ikreket szoptató nőknél magasabb az 1,25-dihidroxivitamin D, mint az egy gyermeket szoptatóknál (112). Általánosságban elmondhatjuk, hogy a szérum 1,25-dihidroxivitamin-D szintek jellemzően változatlanok a szoptatás idején (114).

Kalcitonin.

A laktáció során a magas kalcitonin szint végig megmaradhat (29). Mások a hatodik hét és a hatodik hónap között normál szinteket találtak (109, 112). Ezekben a közleményekben a szérum kalciumszint a szoptatás során nem különbözött a kontrolloktól. Ikreket szoptatók esetében magasabb a kalcitonin és ennek megfelelően a szérum kalciumszint is, bár az eredmények a normál tartományban maradtak (112). A kalcitonin az anyatejbe az anyai plazmaszint 45-szörös koncentrációjában választódik ki. Funkciója a mellben ismeretlen. Mivel a szérum kalcitonin emelkedése laktáció során fennmarad totális thyroidectomián átesett nőkben, ilyenkor a mell fontos extrathyroideális kalcitoninforrás lehet (44).

PTHrP.

A PTHrP-t az anyatejben 10 000-szeres mennyiségben mutatták ki a normál szinthez képest (51). Elsődleges szerepe az emlőmirigyekben vagy a tejben nem tisztázott. Feltételezett a PTHrP parakrin hatása az emlőszövetben. A tejben mérhető koncentrációja pozitívan korrelál annak össz-kalciumtartalomával (117). A PTHrP közvetlen hatása a kalcium mellbe, illetve

anyatejbe történő transzportjára nem bizonyított. Vazodilatátor hatása van az emlő ereire, ezáltal szabályozhatja annak vérátáramlását (118), emellett feltételezett fejlődéstani szerepe sem elhanyagolható.

Az egy epitópot használó assayvel normál PTHrP szintet mutattak ki az anyai vérben a szoptatás idején (51). Szenzitívebb RIA mérésekkel vagy a két epitópot használó IRMA-val végzett tanulmányok szignifikánsan magasabb PTHrP szintet mutattak, a nem terhes kontrollcsoporthoz képest (111, 119). Emellett a szisztémás PTHrP vérszint kis mértékű emelkedését találták a szopás befejezése után (110). A PTHrP nem mutatott emelkedést a posztpartum első 3 napban, addig amíg a laktáció nem teljesedett ki. A mérhető immunreaktivitás folyamatosan emelkedett az anyatejben a szülést követő első néhány napban, majd csökken a szoptatás abbamaradásakor (110, 118).

A PTHrP aminoterminális fragmentjei és a PTH egyforma hatásúak az emberi PTH/PTHrP receptor aktiválásában. Valószínű, hogy a laktáló emlőből az anyai keringésbe irányuló hormon szekréció változása az anyai csontvázból történő és a vesetubulusokon keresztüli kalcium reszorpciót fokozza. Másik hatása a PTH szuppressziója. Ezt támasztja alá az, hogy a PTHrP szint negatívan korrelál a PTH és pozitívan az ionizált kalcium szintjével a szoptatás alatt (110, 111). A PTHrP értéke a csont ásványanyag vesztes mértékével is összefüggést mutat ezen időszakban (119). A parathyreoid vagy hypoparathyreoid nőkben kimutatták, hogy képesek az 1α -hidroxiláz enzim aktiválására laktáció alatt, ami alacsony vagy normál szintű 1,25-dihidroxivitamin-D-t szintézist eredményez. Tehát kalcitriol pótlás nélkül is fenntartja a normál szérum kalciumszintet. Ez összhangban áll azzal, hogy a PTHrP elegendő mennyiségben jut az anyai keringésbe ahhoz, hogy lehetővé tegye a 1,25-dihidroxivitamin-D szintézis stimulációját és normál (vagy enyhén emelkedett) szinten tartsa az anyai kalciumszintet. Ezen eredmények alapján javasolt a szoptatást tervező hypoparathyreoid nőkben a kalcitriolpótlás csökkentése és az ionizált kalciumszint szoros követése a posztpartum időszakban. A PTH-től független hypercalcaemia megjelenhet a szoptatás alatt, amit a PTHrP válthat ki.

Összefoglalva, a PTHrP nagyon magas koncentrációban van jelen az anyatejben és a normálisnál magasabb szinten az anyai keringésben a szoptatás alatt. A PTHrP befolyásolhatja az anyai kalcium metabolizmust. Elsősorban a kalcium és a foszfát reszorpciójának fokozásával a csontokból, illetve a kalcium tubuláris reabszorpciójának növelésével a vesékben. A PTHrP részben felelős lehet a szoptató nőkben megfigyelhető ionizált kalciumszint növekedésért és hozzájárulhat az ekkor előforduló hypercalcaemia és oszteoporózis megjelenéséhez.

2/C. Kalciumfelszívódás a bélből.

Szojtató anyákban az intesztinális kalcium felszívás a terhesség alatt megfigyelhető magas értékről a terhességet megelőző szintre csökken (34, 60, 115). Ez egybeesik a 1,25-dihidroxivitamin-D szintjének a csökkenésével. Olyan esetekben amikor az anyák emelt mennyiségű kalciumot fogyasztanak, a szoptatás során nem mutatható ki az intesztinális kalcium felszívódás hatékonyabbá válása (115). A bélből a kalcium felszívódás enyhén emelkedik azoknál a szoptató nőknél, akiknek a menstruációja már visszatért. Néhány esetben a szoptatás alatti kalcium bevitel olyan mértékben fokozódhat, hogy a teljes felszívott kalcium mennyiség nő, de a bélből történő felszívódás hatékonysága nem (115). Más tanulmányok szerint azonban az ilyen fokú diétás kalciumpótlás bizonytalan hasznú, hiszen fokozza a kalcium kiválasztását a vizeletben anélkül, hogy az anyatej kalciumtartalmát befolyásolná, így az anyai csontok kalciumvesztését nem pótolja (120). Az elválasztást követően az intesztinális kalcium felszívódás fokozódik (115), ami a kalcium csontozatba épülését serkentheti.

Összefoglalva, a szoptatás alatt a bélből történő kalcium felszívás nem növekszik, annak ellenére, hogy a kalciumigény a terhesség alattához hasonlóan magas.

2/D. A kalcium sorsa a vesében

A terhes nőknél megfigyelt emelkedett glomerus filtrációs ráta csökken a szülést követően. Ezzel együtt a vesén keresztül kiválasztott kalciummennyiség kb. 50 mg/24 óra értékre mérséklődik (29, 33, 34, 114). A magas vér és az alacsony vizelet kalciumszint arra utal, hogy a kalcium tubularis reabszorpciója fokozódhat. Ez tehető felelőssé a csökkent kalcium kiválasztásért, ez az elválasztást követően is fennmarad végig a csont ásványanyag veszteség vélt visszaépülésének időtartama alatt (114).

2/E. Kalcium metabolizmus a csontokban

Csontképzés és reszorpció.

A csontmineralizáció nyomon követésére a szérum és a vizelet reszorpciós és formációs csontmarkereit használjuk. A csont reszorpciós markereinek koncentrációi (tartarát-rezisztens

savi foszfatáz, dezoxipyridinoline/kreatinin, hidroxiprolin/kreatinin) a szoptatás alatt 2-3-szorosára emelkednek. Ezek az eredmények szignifikánsan magasabbak, mint a terhesség 3. trimeszterében mértek (33, 34, 66, 110, 114, 116). Néhány tanulmány normál csontképzésre jellemző marker szintekről számolt be (33, 66). A legtöbb közlemény azonban a szinteket mind a szoptatás, mind pedig a terhesség 3. trimesztere során is emelkedettnek találta (34, 66, 110, 111). A teljes alkalikus foszfatáz koncentráció közvetlenül szülés után lecsökken, a placentáris frakció elvesztése miatt. Ennek ellenére továbbra is a normál szintnél magasabban maradhat a csontspecifikus frakció emelkedése miatt (66).

Összefoglalva, a csontképzés és reszorpció markerei arra utalnak, hogy a csontok anyagcseréje jelentősen emelkedett lehet a szoptatás alatt.

Csontsűrűség

Az első longitudinális tanulmány, ami a szoptatás alatti csontsűrűséget vizsgálta 10 nőt vizsgált. Itt a femur diafizisén ismételt méréseket végeztek ^{241}Am -forrás segítségével és a szoptatás 100 napja alatt a csontok ásványanyag tartalmának átlag 2,2%-os elvesztését találták (121). A korszerű módszerekkel végzett vizsgálatok (SPA, DPA vagy DXA-módszerrel) a nőkben 2-6 hónapos szoptatást követően a trabecularis csontokban (lumbalis gerinc, csípő, femur, distalis radius) ásványi anyagtartalom csökkenést tapasztaltak. A corticalis csont régiókban ez a veszteség kisebb mértékű volt (34, 68, 70, 110, 114, 116, 121, 122). A beszámolók azonban számos téren ellentmondóak. Azon anyáknál, akik nem szoptattak, ebben az időszakban nem csökkent a csontsűrűség a lumbalis gerincben, sőt volt, amikor növekedést is sikerült kimutatni (116, 123). A distalis radiusban SPA-val 15%-os corticalis csontsűrűség csökkenést tapasztaltak olyan fiatal anyákban, akik a napi ajánlott mennyiségnél kevesebb kalciumot és foszfátot fogyasztottak. Ezen eredmény alapján a nem megfelelő anyai táplálkozás súlyosbíthatja a szoptatás alatti csontelváltozásokat (122). Figyelembe kell azonban itt vennünk, hogy a maximális csonttömeg még nem alakul ki erre az anyai életkorra, ami szerepet játszhatott az eredmény kialakulásában.

Más beszámolók alapján a csontok kalciumtartalma szükségszerűen csökken és a diétás kalciumpótlás sem akadályozza meg a csontreszorpciót (120). Egy randomizált klinikai tanulmányban, a napi megengedett diétás kalciummennyiségnél jóval több kalcium (2-4 g/nap) fogyasztásának hatását vizsgálták DXA-val (160). Valószínű, hogy a lumbalis gerincoszlop csontdenzitásának a szoptatás alatti csökkenését az anya kalciumbevitel nem befolyásolta, a tejelválasztással azonban jelentős negatív kapcsolatban állt (123). Ez alapján,

az anyai csontváz ásványanyag vesztese a szoptatás következménye, amit a diétás kalciumbevitel napi ajánlott mennyiség fölé emelése nem akadályoz meg.

Még nem világos, hogy a csontok ásványi anyagtartalmának feltételezett vesztese csak a szoptatás alatti relatív ösztrogénhiánynak köszönhető, vagy egy összetettebb, valószínűleg humorális mechanizmus áll a háttérben. Az ösztrogén megvonás, valamint a szoptatás intenzitása és az időtartama egymástól függetlenül befolyásolják a fellépő csontvesztesség ütemét és nagyságát (123, 122). Például, a menstruáció korai visszatérése vagy orális fogamzásgátló szedése a csontvesztéseket csökkentheti. Azonban a hosszan tartó szoptatás során a csontsűrűség tovább csökkenhet, még akkor is, ha a menstruáció már visszatért (123). A közölt publikációk nem adnak választ az ösztrogénmegvonás relatív hatására a szoptatás során. A fiatal nőkben GnRH-agonista kezeléssel (pl. endometriosis, uterus leiomyoma, premenstruális szindróma és más kórképek kezelése során) előidézett akut ösztrogénhiány hatásait vizsgálva azonban bizonyos, hogy az ösztrogénhiány csak önmagában valószínűleg nem lehet felelős a szoptatás során a csontok kalcium metabolizmusában fellépő változásokért. 6 hónapos GnRH-agonista kezelés után, a trabecularis csontban gazdag axiális csont területén DXA-val mérve az ásványi anyag tartalma 2-4%-kal csökken (124-128). Ugyanakkor, a szérum kalcium és foszfátszint emelkedett (125). A vizelettel 24 h alatt ürített kalcium és a kalcium/kreatinin arány megnőtt (125, 126, 128), de a PTH és a 1,25-dihidroxivitamin-D szintek alacsonyak maradtak. Így, a szoptatás alatt feltételezett fokozott csont ásványanyag vesztes (mind a trabecularis, mind a corticalis csontállományban), a normál 1,25-dihidroxivitamin-D szintek, és a csökkent kalcium kiválasztás a vizelettel az ösztrogén vérszintjének csökkenése mellett más tényezők (pl. a PTHrP) hatásának is köszönhető. A magasabb PTHrP értékek összefüggésben állnak a lumbalis gerinc és a combnyak területén megfigyelhető csontdenzitás csökkenéssel. Akkor is, ha az ösztrogénszinteket, a PTH-t és a szoptatási státuszt is figyelembe vesszük a mért eredmények elemzésénél. Ugyanakkor a magas PTHrP eredmények korreláltak a szoptatási státusszal valamint a magas PRL és az alacsony ösztradiol szintekkel (119). A PTHrP szerepét a szoptatás alatti csontelváltozások kiváltásában az is alátámasztja, hogy a hypophysis adenoma miatt hyperprolactinaemiában szenvedő betegek szérumában is emelkedett a PTHrP szint (111, 129). Ezekben a betegekben a PTHrP pozitívan korrelált a szérum PRL-nal és kalciummal, illetve negatív összefüggés volt kimutatható a szérum PTH-val és a lumbalis gerinc csontsűrűségével.

A szoptatás alatti csontdenzitás csökkenés feltehetően az elválasztás után pótlódik. Ennek idejét és mértékét pontosan eddig nem sikerült meghatározni (114). Vannak adatok arra, hogy

aki legalább 6 hónapig szoptat és 18 hónapon belül második terhességet vállal, az ezt követő szülés és szoptatás után nem lesz arányosan kevesebb a csontsűrűsége (122). Arra is van példa, hogy a csontsűrűség a szoptatás befejezését követően több év múlva sem tért vissza az alapértékre (116). A GnRH-terápiában tapasztaltakkal összehasonlítva azonban a szoptató nők esetében, az eddigi eredmények nem eléggé megbízhatóak, hogy az elválasztást követő csonttömeg visszaépülés szignifikáns vagy akár enyhe defektusának lehetőségét kiküszöböljék.

A szoptatás által kiváltott csont ásványanyag veszteség szerepét klinikailag nem sikerült egyértelműen tisztázni. A pre- és posztmenopauzában lévő nők bevonásával készült epidemiológiai tanulmányok nagy többségében nem volt kimutatható a szoptatás hátrányos szerepe (73, 76, 77, 81, 85), de előnyös hatást sem gyakorol a maximális csonttömegre, a csontdenzitásra vagy a csípőcsonttörés rizikójának csökkentésére (86, 130). Eddig több tanulmány mutatott ki összefüggést a szoptatás és a csökkent radiális (80, 131) vagy lumbalis csont ásványi anyag tartaloma között. A szoptatás alatti csont demineralizációnak a későbbi életkorra gyakorolt szerepe nem egyértelmű.

Összefoglalva, a trabecularis csontállományban feltételezett csontdenzitás csökkenés a szoptatás első 6 hónapjában már jelentkezhetsz. Az elvesztett csont ásványi anyag tartalom nagyrészt pótlódhat az elválasztás után. A szoptatás valószínűleg nem emeli a törések és az oszteoporózis bekövetkezésének hosszú távú kockázatát. A laktációs csontdenzitás csökkenés a relatív ösztrogénhiány és a PTHrP által kiváltott csontreszorpció együttes hatásának tulajdonítható. Mindkét tényező összefügghet az intenzív és hosszantartó szoptatással.

Laktációs oszteoporózis

Ritkán jelentkezik súlyos oszteoporózis a szoptatás idején. Valószínű, hogy ez a terhesség alatti oszteoporózishoz hasonlóan a tünetek súlyosbodása miatt kerül ekkor felismerésre és kiváltásában más kóroki tényezők játszanak szerepet. Előfordul, hogy a már terhesség alatt is kimutatott betegség állapotromlása folytatódik ezért fokozódik a csont demineralizáció (89, 132). Ilyen esetben a szoptatás (és a terhesség) előtt alacsony csúcs csonttömeg mérhető. A súlyos tünetek az 1.-6. posztpartum hónapban jelentkeznek, ilyenek a csigolyatörések, a csontfájdalom, a súlyvesztés és ritkán a hypercalcaemia. Az ekkor bekövetkező oszteopénia később elmúlhat (132).

A PTH-szint általában normál vagy csökkent, a 1,25-dihidroxivitamin-D koncentráció szintén normál. Ez a jelenség terhesség alatti oszteoporózishoz hasonlóan nehezen megválaszolható

diagnosztikus kérdést vet fel, azaz mikor kezdődött az állapot. Az előzőekben tárgyaltak alapján elképzelhető, hogy a szoptatással az anyai keringésbe jutó nagy mennyiségű PTHrP nagyfokú csontreszorpciót, oszteoporózist és töréseket okozhat súlyosbítva az eredeti betegséget (133). Azt azonban, hogy a PTHrP mennyiben járul hozzá a szoptatás alatti csontsűrűség csökkenéshez, még nem tudjuk pontosan.

2/F. Hypoparathyroidismus és pseudohypoparathyroidismus

A hypoparathyreoid nők kalcitriol szükséglete a szülést követő időszakban korán lecsökken, különösen, ha a szoptatnak. Így hypercalcaemia fordulhat elő, ha a kalcitriol adagját nem csökkentjük (100, 102, 134). Ezt a PTHrP által aktivált vese 1 α -hidroxiláz okozza.

A pseudohypoparathyroidismust eddig kevesen vizsgálták. Mivel ezek a betegek valószínűleg rezisztensek a PTHrP vese-hatására, és a 1,25-dihidroxivitamin-D placentáris forrása szüléskor elvész. A kalcitriol szükséglet a terhesség előtti szintre tér vissza, mely nem változik a laktáció alatt.

2/G. Következtetések

Amennyiben a táplálékkal bevitt kalcium meghaladja az ajánlott napi bevitelt, úgy az kedvezően hathat a csontállomány fokozott reszorpciójára és a vese emelkedett kalcium reabszorpciójára, de nincs hatással a fokozott intesztinális kalcium abszorpcióra. A szérumban kalciumszint enyhén emelkedett, vagy normális, míg a foszfát a normál tartomány felső határán van vagy egyértelműen emelkedett. Ez a csontból a keringésbe nagyobb mennyiségben jutó kalciumra és foszfátra utal. Emelkedik a vese kalcium és foszfát reabszorpciója is. A PTHrP szint extrém magas az anyatejben és emelkedett az anyai keringésben. Eközben a PTH koncentráció a szoptatás alatt általában alacsony. Az 1,25-dihidroxivitamin-D szint a normál tartományban van, de magasabb lehet az ikreket szoptató anyákban. A csontreszorpció és a formáció markerei emelkedettek, míg a csontsűrűség feltehetően reverzibilisen csökken a laktáció alatt. Ennek a csont ásványanyag tartalmában bekövetkező csökkenésnek a hosszú távú hatása nem egyértelmű. Ritkán a szoptatás során bekövetkező csontvesztés kifejezett lehet, ami törésekhez és az oszteoporózis klinikai manifesztációjához vezethet.

A táplálékkal bevitt kalcium mennyiségének fokozása nem védi meg feltehetően az anyai csontállományt a kalciumvesztéstől. A relatív ösztrogénhiány és a PTHrP szint emelkedése szerepet játszhat a szoptatás során a csont kalciumvesztésében. A PTH és az 1,25-

dihdroxivitamin-D értékek elválasztás utáni növekedése jelezheti ezeknek a hormonoknak a szerepét a vázrendszer ásványanyag tartalmának remodelációjában.

A laktáció alatti csontanyagcserét magyarázó hipotézisek a PRL-nak a gonadotropinokat (ezáltal az ösztrogéneket) gátló, és a PTHrP szintézist fokozó domináns szerepét feltételezik. Az ösztrogén szint csökkenése csontreszorpcióhoz vezet. PTHrP hiányában, a csontreszorpció szupprimálhatja a PTH szintet, ami vizelettel történő kalcium kiválasztását, az 1,25-dihdroxivitamin-D szint és az intesztinális kalciumfelszívódás csökkenését okozza. Így végsősoron ez a csontreszorpció csökkenését válthatná ki. Ezek a hatások a tej magas kalciumtartalma ellen dolgozhatnak.

Azonban a szoptatás során a PTHrP termelés a PTH analógjának tekinthető, ami viszont nem áll a kalcium szint gátlása alatt. Így az alacsony PTH szint ellenére az 1,25-dihdroxivitamin-D szint fennmarad, valamint a vizeletből a kalcium visszaszívódik, és a csontreszorpció folytatódik.

Az ösztrogénhiány által kiváltott csontreszorpció a PTHrP jelenléte mellett megoldás lehet a tej kalciumellátására, ami független az elfogyasztott táplálékbeli ásványanyag ingadozásoktól. A szoptatás befejezésével a fiatal csontok képesek lehetnek a csonttömeg helyreállítására.

III Módszerek

Prospektív tanulmányunkban 38 egészséges nő vett részt az első kiviselt terhességük teljes időtartama és a posztpartum 12 hónapján keresztül. Olyan nőket vontunk be a vizsgálatba, akik hamarosan tervezték gyermekvállalásukat. Terhességüket terminusig hordták, megszülték, és különböző ideig szoptatták gyermeküket. A kizárási kritériumok a következők voltak: meddőség miatt kezelés az anamnézisben, terhesség indukálta hipertenzió, gesztációs diabetes, koraszülés, ikerterhesség, szövődmények a szülés során, endokrinológiai-, máj-, vese-, légzőszervi- vagy szívbetegség az anamnézisben illetve a csontanyagcserét befolyásoló gyógyszerek szedése.

Laktációs időnek azt a periódust tekintettük, amely alatt az anya a csecsemő súlya szerint szükséges energia-bevitel kétharmadát szoptatással biztosította. A résztvevőket a laktáció időtartama alapján a következő csoportokba soroltuk: 1) nem vagy kevesebb, mint egy hónapig, 2) egytől hat hónapig, 3) több mint hat hónapig szoptattak.

A megkérdeztük őket korábbi és jelen betegségeikről, a használt gyógyszerekről, a kávéfogyasztásukról, a dohányzásról. Táplálkozási kérdőívet töltettünk ki, hogy meghatározzuk a napi kalciumbevitelt. Reggeli vér- és vizeletmintából laboratóriumi vizsgálatokat illetve BMD (csontdenzitometriai) méréseket végeztünk a következő időpontokban: I) a teherbeesést megelőző három hónapon belül (alapérték), II) a terhesség 22. és 24. hete között (G), III) a szülést követő hat napon belül, IV) a szülést követő hatodik hónapban (PP6,) V) és a 12. hónapban (PP12).

A BMD méréseket LUNAR DPX-L kettős energiájú röntgensugár elnyeléses (DXA) doziméterrel végeztük (Madison, USA). A csont doziméter minőségellenőrzését LUNAR fantom és HOLOGIC anatómiai csigolyafantom napi kalibrációs méréseivel biztosítottuk. A módszer variancia-koefficiense (CV) prospektív tanulmányunk két éves időtartama alatt a fantom heti háromszori mérésével intézetünkben 0,8% volt. A lumbalis csigolya (PA: L2-L4 [LS]) és az alkar (a radius distalis 33% [RD] és az ultradistalis [RUD] régiója) mérését végeztük alapérték meghatározásra. Ezen kívül a szüléskor, a PP6 és a PP12 időpontokban végeztünk méréseket. A csontanyagcsere nyomon követésére a DXA vizsgálatot csak az alkaron végeztük el a terhesség 22. és 24. hete közötti G időpontban.

A BMD-t (csontdenzitást) g/cm²-ban adtuk meg. Az egyes időpontokban mért adatokat összehasonlítottuk az alapértékkel és a korábbi mérések eredményeivel. A BMD különbségeit az alapérték százalékaként számoltuk ki.

Ezt kiegészítettük a csontanyagcsere biokémiai markereinek meghatározásával. Ezek megbízható jellemzők a csontfelépülés és a felszívódás azaz az átépülés során bekövetkező változások mérésére. A csontdenzitometria terhesség alatti használatának korlátai miatt a csont turnover biokémiai markerei kiváló lehetőséget nyújtanak a vázrendszer állapotának vizsgálatára e különleges állapotban.

Tanulmányunkban a csontanyagcsere markereit nyomon követtük a terhesség és a szoptatás során. A kizárási kritériumok itt is a következők voltak: meddőség miatt kezelés az anamnézisben, terhesség indukálta hipertenzió, gesztációs diabetes, koraszülés, ikerterhesség, szövődmények a szülés során, endokrinológiai-, máj-, vese-, légzőszervi- vagy szívbetegség az anamnézisben illetve csontanyagcserét befolyásoló gyógyszerek szedése.

A reggeli vér- és vizeletmintából végeztük a laboratóriumi vizsgálatokat a következő időpontokban: I) a teherbeesést megelőző három hónapon belül (alapérték), II) a terhesség 22. és 24. hete között (G), III) a szülést követő hat napon belül, IV) a szülést követő hatodik hónapban (PP6), V) a posztpartum 12. hónapban (PP12). A vizsgálati protokollt a helyi Kutatásetikai Bizottság elfogadta és jóváhagyta. Az önkéntességet a résztvevők írásbeli beleegyezésükkel igazolták.

A vérmintákból a következő paramétereket határoztuk meg: A szérum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) szintet 125-I RIA Kittel (Incstar Corporation, USA) (intraassay CV (variancia koefficiens) <10%; interassay CV <12%). A parathormon (PTH) szintet CoTube PTH IRMA (Bio-Rad Diagnostic Group, USA) segítségével (intraassay CV <7%; interassay CV <13%). A csontspecifikus alkalikus foszfatáz (BSAP) szintet ALKPHASE-B (Metra Biosystems Inc, USA) használatával (intraassay CV <7%; interassay CV <9%). Az osteokalcin (OC) szintet 125-I-OSTEOCALCIN RIA Kittel (Izotóp Intézet Kft., Magyarország) (intraassay CV <2%; interassay CV <6%). A prokollagén I karboxipeptid (PICP) szintjét 125-I RIA Kittel (Orion, Finnország) (intraassay CV <6%; interassay CV <8%). A szérum kalcium, foszfát és kreatinin szinteket hagyományos labor módszerekkel határoztuk meg. A vizeletmintákból deoxypyridinolin keresztkötéseket (D-Pyr) mértünk, Pyrilinks D-vel (Metra Biosystems Inc, USA) (intraassay CV <9%; interassay CV <5%). Ezenkívül meghatároztuk a vizelet kalciumszintjét. A normál referenciatartományok a különböző kitekben említettek voltak.

A vizsgálati protokollt a helyi Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta. Az önkéntes résztvevők írásbeli beleegyezésüket adták, melyet dokumentáltunk.

Statisztika

A csontmarkerek esetén minden folytonos változónál leíró statisztikát (átlag, standard deviáció, alsó és felső kvartilis és range) számoltunk. Az ismételt mérések esetén végzett varianciaanalízis a csoportokon belüli különböző időpontokban mért értékek összehasonlítására szolgált. A statisztikai szignifikancia-szintet $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg. A statisztikai elemzést PC-SAS for Windows (Statistical Analysis System) 6.12 változatával végeztük.

A BMD értékeinek összehasonlítására leíró statisztikát (átlag, standard deviáció, és range) számoltunk minden folytonos változó esetén. A terhesség alatt a három laktációs csoport egynek felelt meg, és ennek figyelembevételével végeztük el a statisztikai számításokat. A mért BMD értékeket összehasonlítottuk az adott laktációs csoporton belül és a különböző laktációs csoportokban egymással is, külön- külön. Az ismételt mérések esetén végzett varianciaanalízis a csoportokon belüli különböző időpontokban mért értékek összehasonlítására szolgált. Két változó közötti korrelációt lineáris korrelációval, illetve regressziós analízissel vizsgáltunk. A statisztikai szignifikancia-szintet szintén $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg. A statisztikai elemzést itt is PC-SAS for Windows (Statistical Analysis System) 6.12 programjával végeztük.

IV Eredmények

A tanulmányban résztvevő nők átlagéletkora (range) az alapérték meghatározásakor 26 (19-36) év volt, az átlagos BMI (body mass index) ($\pm$ SD) 24,4 ($\pm$ 2,7) kg/m², a menarche (átlag, range) 13 (10-15) éves korban volt. A terhesség alatt átlagosan ($\pm$ SD) 12,5 ($\pm$ 3,2) kg-os súlygyarapodás volt mérhető. Az alapérték meghatározásakor a napi kalciumbevitelt összehasonítottuk az ajánlott kalciumbevittel (25). A résztvevők csoportonkénti jellemzőit az 1. táblázat mutatja. A csoportok között nem volt szignifikáns különbség kivéve a laktáció és a posztpartum amenorrhoea időtartamában ($p < 0,001$).

Az eredményeket külön minden nő esetében illetve csoportonként is elemeztük. A terhesség alatti abszolút BMD értékeket, a különböző mérési helyeken a vizsgálati időpontokban a 2. táblázatban ábrázoltuk. Az abszolút BMD értékeket és annak százalékos változását, a laktáció időtartamát, a mérési helyeket, a mérési időpontokat és a csoportokat a megfelelő bontásban a 3. táblázat mutatja. Az 1., 2., és 3. ábra a BMD változását ábrázolja a három vizsgálati csoportban a lumbalis gerinc (LS), a radius ultradistalis régiója (RUD) és a radius distalis „33%-os” területe (RD) esetén.

A terhesség során szignifikáns különbség volt a kiindulási alapérték és a szülést követően közvetlenül meghatározott LS BMD értékben ($p < 0,001$). Hasonló jelentős eltérést találtunk a terhesség alatti és a szüléskori RD ($p < 0,001$) és RUD ($p < 0,001$) BMD értékben. Az alapértékhez képest a szülést követő korai időszakban a BMD csökkenés 2,1%, 3,8% és 3,8% volt a LS, a RD és a RUD mérési területeinek esetében.

Az 1. csoportban (akik nem vagy kevesebb, mint 1 hónapig szoptattak) nem volt szignifikáns különbség a terhességet követő BMD mérések során a LS és a RD régiók esetében. A RUD esetén szignifikáns különbség ($p < 0,05$) volt a szüléskori és a szülést követő 12. hónap (PP12) BMD értékei között. A RUD BMD 5,0%-kal növekedett a szülés és a PP12 között.

A 2. csoportban (akik 1 és 6 hónap között szoptattak) szignifikánsan csökkent a LS BMD a szülés és a PP6 között ($p < 0,001$) majd ugyanígy növekedett a PP6 és PP12 között ($p < 0,05$). Az LS BMD változása a szüléstől a tanulmány befejezéséig -2,6% volt. A BMD 4,9%-kal csökkent a PP6-ig, majd 2,3%-kal növekedett a PP12 mérésig. Nem volt szignifikáns különbség a RD BMD értékekben. A RUD BMD 4,3%-kal csökkent a PP6-ig majd 3,1%-kal nőtt a PP12 mérésig. A RUD esetében szignifikáns növekedés volt a BMD-ben a PP6 és PP12 értékek között ($p < 0,05$).

A 3. csoportban (akik 6 hónapnál tovább szoptattak) a LS BMD szignifikáns csökkenést mutatott ($p < 0,01$) a szülés és PP6 illetve PP6 és PP12 között. A BMD csökkenése folytatódott a tanulmány időtartama alatt. A legnagyobb mértékű csökkenés a szülés és a PP6 között volt (7,4%). Nem volt szignifikáns különbség a RD BMD értékekben. Viszont a RUD BMD jelentős különbséget mutatott a szülés és a PP6 között ($p < 0,05$) és a szülés és PP12 között ($p < 0,01$). A RUD BMD 4,9%-kal csökkent a PP6-ig, majd 3,0%-kal emelkedett a PP12 mérésig.

Az ugyanazon időpontban mért BMD értékek csoportok közötti további összehasonlítása szintén különbséget mutatott az LS BMD esetén a PP6 időpontban az 1. és 2. csoport között, az 1. és 3. csoport között ($p < 0,001$) illetve a 2. és 3 csoport között ($p < 0,05$). Ugyanezek voltak az eredmények a PP12 mérések során is. Az RD BMD adatokban nem, viszont a RUD BMD értékekben szignifikáns különbség volt a PP6 időpontban az 1. és 3. csoport között ($p < 0,01$).

A lineáris korreláció és a regressziós analízis azt mutatta, hogy a laktáció időtartama erősen korrelál a posztpartum amenorrhoea időtartamával ($r = 0,896$, $p < 0,001$). Továbbá a posztpartum amenorrhoea és a szoptatás időtartama szintén korrelált a LS csontvesztésével a szülés és a PP12 között ($r = -0,729$ illetve $r = -0,727$; $p < 0,001$)

A marker vizsgálatoknál a résztvevők jellemzőit az 1. táblázat mutatja. Az átlagos napi elfogyasztott kalcium a terhesség előtt megfelelt az ajánlott kalciumbevitelnek.

A biokémiai változók különböző időpontokban mért értékeit hasonlítottuk össze 4. és 5. táblázatban. A vizelet kalcium/kreatinin arány, a szérum kalcium, foszfát és 25-OH-D szintek nem mutattak szignifikáns különbséget a különböző mérések során. A PTH értékek szignifikáns emelkedést mutattak az alapérték és a posztpartum 12. hónap között ($p < 0,05$). Az OC szint ugyancsak növekedett az alapérték és a szülés ($p < 0,01$), az alapérték és a PP6 hónap ($p < 0,01$), G és a szülés ($p < 0,05$) G és a PP6 hónap ($p < 0,001$) és a PP6 és PP12 hónap ($p < 0,05$) között. Jelentős különbség volt a BSAP értékekben az alapérték és szülés között ($p < 0,001$). Továbbá az alapérték és a PP6 hónap ($p < 0,005$), G és a szülés ($p < 0,001$), G és a PP6 hónap ($p < 0,01$), a szülés és a PP6 hónap ($p < 0,05$), a szülés és a PP12 hónap ($p < 0,05$), illetve a PP6 és a PP12 hónap ($p < 0,05$) között. A D-Pyr értékek különböztek a G és a szülés ($p < 0,05$), illetve a szülés és a PP6 hónapban ($p < 0,05$).

1.táblázat. A vizsgálati résztvevők jellemzői

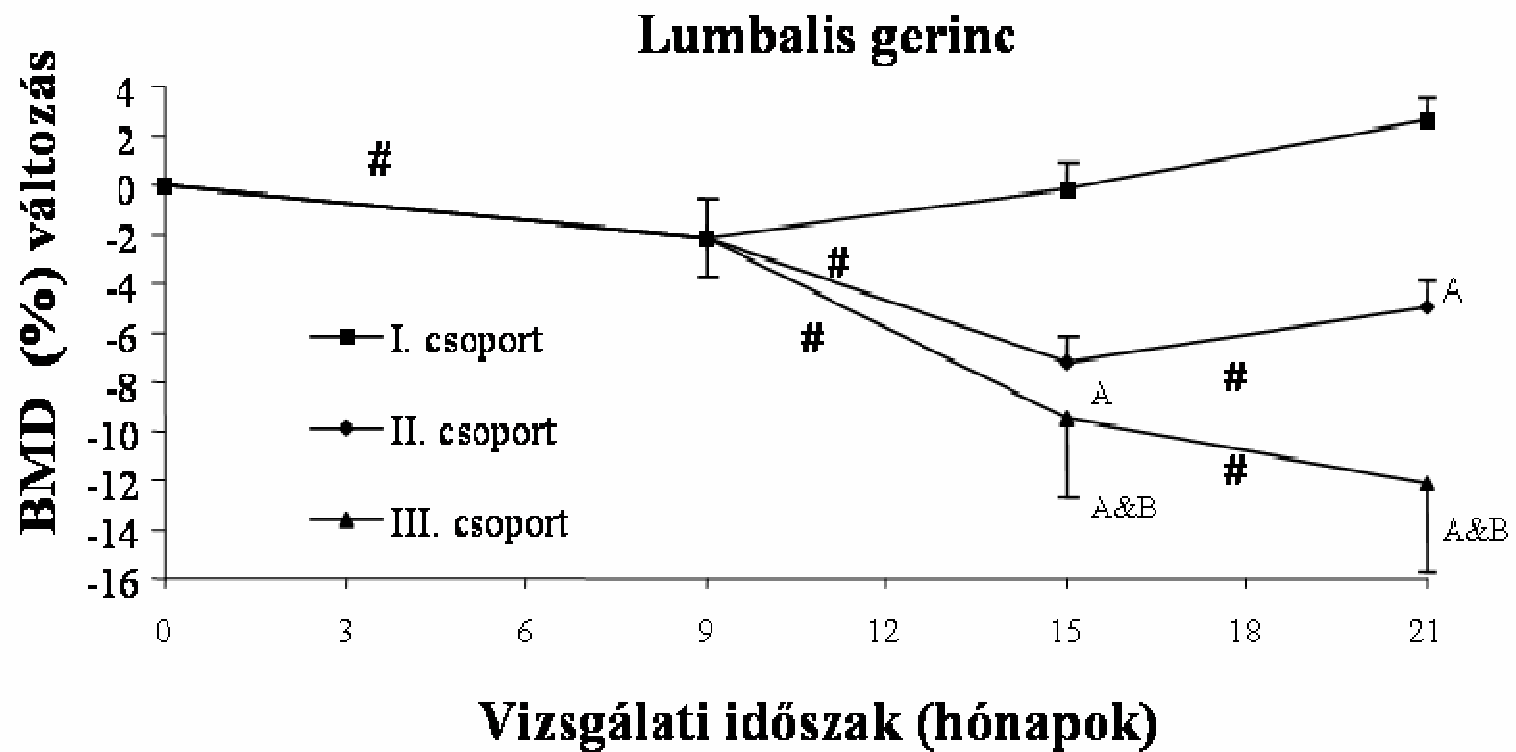
Jellemző	A laktáció időtartama (hónap)		
	0-1 (n=7)	1-6 (n=11)	>6 (n=20)
Kor, évek (átlag, range)	24,7 (20-31)	23,8 (19-29)	24,1 (20-36)
Alapérték BMI, kg/m ² (átlag ± SD)	25,0 (± 3,2)	24,5 (± 1,8)	27,1 (± 2,9)
Napi kalcium bevitel (alapérték), mg (átlag, range)	1350 (890-1760)	1250 (780-1680)	1290 (810-1530)
A menarche ideje, év (átlag, range)	12,6 (10-15)	13,1 (11-15)	13 (11-15)
Terhesség alatti súlygyarapodás, kg (átlag ± SD)	12,4 (± 5,4)	11,5 (± 3,9)	13 (± 3,2)
Az újszülött súlya, kg (átlag ± SD)	3217 (± 360)	3202 (± 247)	3337 (± 380)
Az első postpartum menstruációs vérzés időpontja, hónap (átlag, range)	2,5 (1-3)	6,5 (1-8)	13 (7-18)
A laktáció időtartama, hónap (átlag, range)	0,7 (0-1)	3,8 (2-5)	9,1 (7-12)

2. táblázat. A BMD értékei az vizsgált nőkön (n=38). A radius distalis 33%-án (Radius D), a radius ultradistalis részén (Radius UD) és a lumbalis csigolyákon (L2-L4) a terhesség előtt, a terhesség 22-24. hetében és a szülést követő egy héten belül. A százalékos változást az alapérték segítségével számoltuk.

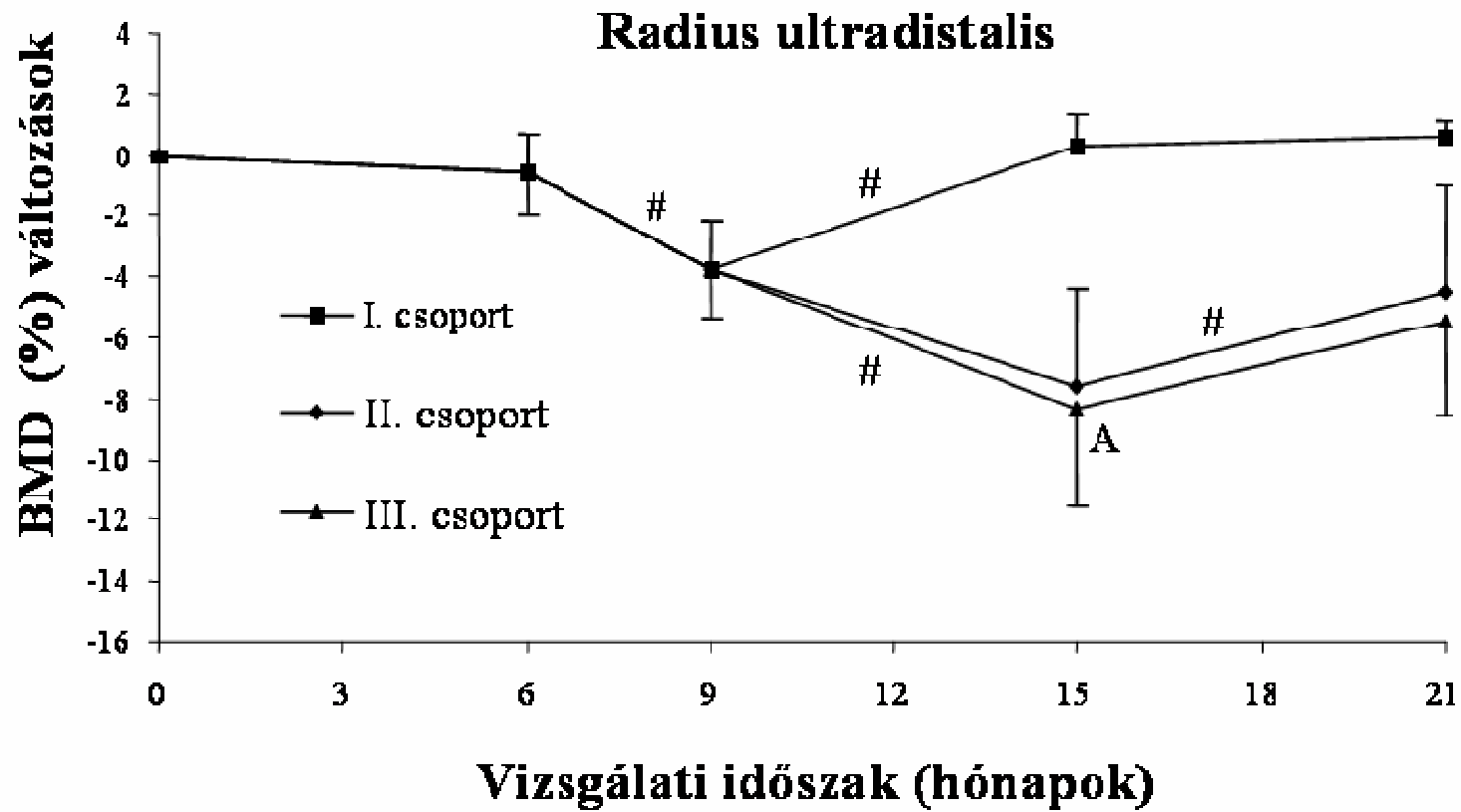
Régió	Mérési időszak					
	Alapérték		Terhesség alatt		Szüléskor	
	BMD (g/cm ²)± SD	% ± SD	BMD (g/cm ²)± SD	% ± SD	BMD (g/cm ²)± SD	% ± SD
Radius D	0,682 ± 0,043	100	0,683 ± 0,044	100,1 ± 0,8	0,656 ± 0,041	96,1 ± 2,1
Radius UD	0,366 ± 0,040	100	0,364 ± 0,041	99,4 ± 1,35	0,352 ± 0,042	96,2 ± 1,6
L2-L4	1,126 ± 0,085	100	-	-	1,102 ± 0,089	97,9 ± 1,6

3. táblázat. A BMD értékei a három laktációs csoportban a radius distalis 33%-án (Radius D), a radius ultradistalis részén (Radius UD) és a lumbalis csigolyákon (L2-L4) a szülést követő egy héten belül, a posztpartum 6. hónapban és a posztpartum 12. hónapban. A százalékos változást az alapérték segítségével számoltuk.

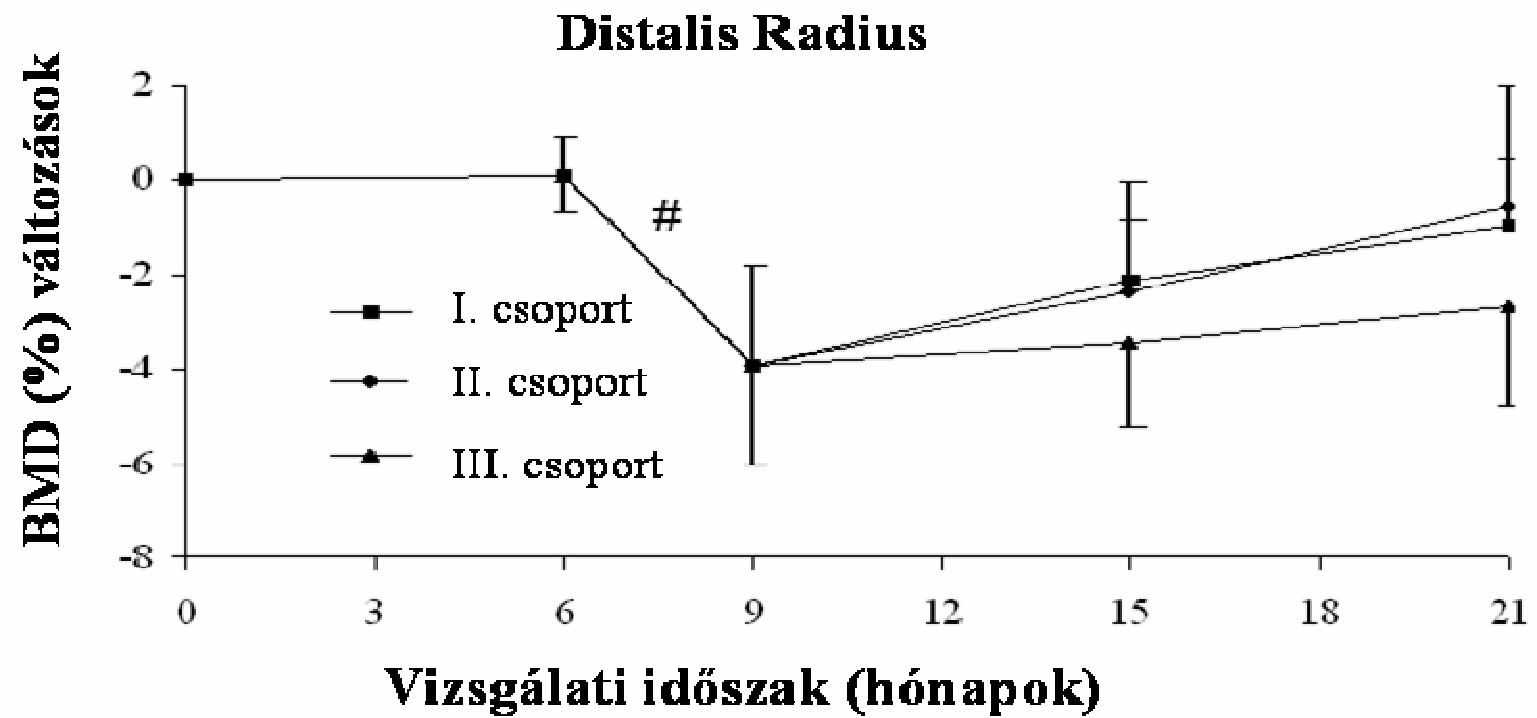
A laktáció időtartama (hónap) Régiók	Mérési időszak					
	Szülés		A posztpartum 6. hónapban		A posztpartum 12. hónapban	
	BMD (g/cm ²)± SD	% ± SD	BMD (g/cm ²)± SD	% ± SD	BMD (g/cm ²)± SD	% ± SD
0-1 (n = 7) (1. csoport)						
Radius D	0,646 ± 0,035	96,4 ± 1,9	0,605 ± 0,033	97,8 ± 2,1	0,663 ± 0,025	99,0 ± 1,4
Radius UD	0,337 ± 0,025	95,6 ± 1,5	0,353 ± 0,020	100,2 ± 1,1	0,354 ± 0,024	100,6 ± 0,4
L2-L4	1,114 ± 0,061	98,5 ± 1,0	1,120 ± 0,068	99,9 ± 1,1	1,135 ± 0,061	102,6 ± 1,0
2-6 (n = 11) (2. csoport)						
Radius D	0,672 ± 0,040	97,1 ± 2,4	0,675 ± 0,045	97,6 ± 1,5	0,688 ± 0,053	99,4 ± 2,6
Radius UD	0,373 ± 0,051	96,5 ± 2,0	0,357 ± 0,054	92,4 ± 3,2	0,368 ± 0,045	95,5 ± 3,4
L2-L4	1,131 ± 0,091	97,7 ± 1,4	1,076 ± 0,108	92,8 ± 3,3	1,101 ± 0,112	95,1 ± 3,7
>6 (n = 20) (3. csoport)						
Radius D	0,650 ± 0,042	95,5 ± 1,7	0,657 ± 0,040	96,6 ± 1,8	0,662 ± 0,043	97,3 ± 2,1
Radius UD	0,349 ± 0,038	96,2 ± 1,4	0,332 ± 0,035	91,7 ± 3,2	0,342 ± 0,038	94,5 ± 3,0
L2-L4	1,096 ± 0,078	97,9 ± 1,9	1,015 ± 0,100	90,5 ± 4,2	0,987 ± 0,088	88,0 ± 3,8



1. ábra



2. ábra



3. ábra

Az ábrák jelmagyarázata.

1. ábra jelmagyarázata

A BMD (%) változása terhesség alatt és laktáció során az 1., 2., és 3. laktációs csoportban a lumbális csigolyáknál mérve (L2-4).

1. csoport nem, vagy kevesebb mint egy hónapig, a 2. csoport 1 és 6 hónap közötti ideig és a 3. csoport több mint hat hónapig laktált

0. a megtermékenyülést megelőző 3 hónapon belül (alapérték, B),

9. a szülést követő hat napon belül (D)

15. a postpartum 6. hónapban (PP6)

21. a postpartum 12. hónapban (PP12)

= $p < 0.05$ az előző méréssel összehasonlítva;

A = $p < 0.001$ az 1. csoporttal összehasonlítva I ;

B = $p < 0.05$ a 2. csoporttal összehasonlítva

2. ábra jelmagyarázata

A BMD (%) változása terhesség alatt és laktáció során az 1., 2., és 3. laktációs csoportban az ultradistalis radiuson mérve (RUD).

1. csoport nem, vagy kevesebb mint egy hónapig, a 2. csoport 1 és 6 hónap közötti ideig és a 3. csoport több mint hat hónapig laktált

0. a megtermékenyülést megelőző 3 hónapon belül (alapérték, B),

6. a terhesség 22. és 24. hete között (G)

9. a szülést követő hat napon belül (D)

15. a postpartum 6. hónapban (PP6)

21. a postpartum 12. hónapban (PP12)

= $p < 0.05$ az előző méréssel összehasonlítva;

A = $p < 0.01$ az 1. csoporttal összehasonlítva

3. ábra jelmagyarázata

A BMD (%) változása terhesség alatt és laktáció során az 1., 2., és 3. laktációs csoportban a distalis radiuson mérve (RD).

1. csoport nem, vagy kevesebb mint egy hónapig, a 2. csoport 1 és 6 hónap közötti ideig és a 3. csoport több mint hat hónapig laktált

0. a megtermékenyülést megelőző 3 hónapon belül (alapérték, B),

6. a terhesség 22. és 24. hete között (G)

9. a szülést követő hat napon belül (D)

15. a postpartum 6. hónapban (PP6)

21. a postpartum 12. hónapban (PP12)

= $p < 0.05$ az előző méréssel összehasonlítva

4. táblázat. Alap laboratóriumi értékek az utánkövetés különböző időpontjaiban.

Laboratóriumi eredmény (átlag $\pm$ SD)	Alapérték	Terhesség alatt	Szüléskor	A posztpartum 6. hónapban	A posztpartum 12. hónapban
Se kalcium, mmol/l	$2,30 \pm 0,08$	$2,30 \pm 0,10$	$2,40 \pm 0,12$	$2,42 \pm 0,11$	$2,32 \pm 0,10$
Se foszfát, mmol/l	$1,20 \pm 0,08$	$1,20 \pm 0,07$	$1,21 \pm 0,13$	$1,30 \pm 0,11$	$1,32 \pm 0,27$
Vizelet kalcium/kreatinin, mmol/mmol	$0,23 \pm 0,12$	$0,22 \pm 0,11$	$0,24 \pm 0,20$	$0,21 \pm 0,15$	$0,29 \pm 0,13$

5. táblázat. A csontanyagcsere hormon és biokémiai marker értékei az utánkövetés különböző időpontjaiban.

Laboratóriumi eredmény (átlag (alsó kvartilis– felső kvartilis))	Alapérték	Terhesség alatt	Szüléskor	A postpartum 6. hónapban	A postpartum 12. hónapban
Se 25-OH-D, ng/ml	29,0 (22-35)	27,4 (21-31,5)	31,9 (24-39)	29,9 (23-35)	26,8 (20,2-34,5)
Se PTH, pmol/l	2,2 (1,6-2,7)	3,0 (2,2-2,8)	2,8 (2,3-3,1)	3,0 (2-3,6)	3,4 (2,7-4)
Se Osteokalcin, ng/ml	9,1 (4,6-11,2)	9,8 (6-10,7)	17,9 (14,3-12,2)	22,3 (18,7-23,6)	14,82 (11,7-19,6)
Se BSAP, U/l	6,3 (6-6,6)	7,1 (4,8-8,4)	24,6 (15,8-26,2)	14,6 (11,3-19,2)	9,2 (8,5-9,4)
Se PICP, µg/l	227,3 (175,5-289,8)	692,4 (617,4-964,1)	1699,5 (1033,2-1778,7)	1733 (964,1-1986,9)	502,2 (326,3-675,6)
Vizelet D-Pyr, nmol/mmol kreatinine	10,0 (7,2-12,4)	8,6 (6,5-10,8)	20,5 (12,3-24)	8,4 (5-11,4)	9,5 (8,2-10,4)

25-OH-D: 25 hydroxyvitamin D; PTH: Parathormon; OC: Osteokalcin; BSAP: Csontspecifikus alkalikus foszfatáz; PICP: Prokollagén I karboxypeptidek; D-Pyr: Deoxypyridinolin keresztkötések

V. Megbeszélés, új eredmények

V/1. A csontsűrűség és a terhesség

Az általunk vizsgált három csoport lehetővé tette a BMD változásainak összehasonlítását a terhességet megelőző, valamint a terhesség és a laktáció időszakában. A vizsgálatba bevont nők között három csoportot különítettünk el aszerint, hogy kevesebb, mint egy hónapig, egy és hat hónap közötti, illetve hat és tizenkét hónap közötti időtartamig szoptattak. A kiindulási alapérték minden résztvevő nő esetében a terhességét megelőzően került meghatározásra. A vizsgálat során a különböző periódusokban bekövetkező denzitásváltozásokat mindenkinél egyénileg meghatározhattuk és kielemezhettük.

Az eddigi tanulmányok a terhesség alatti csontdenzitás változásainak nyomon követésére kevésbé korszerű vagy nehezen reprodukálható módszereket használtak, mint a jelenlegi standard módszer a DEXA (136, 137). Ellentmondó eredményeik nem adnak választ arra a kérdésre, vajon bekövetkezik-e szignifikáns csontvesztés a terhesség során.

Modernebb technikák, mint a single photon absorptiometria (SPA) és/vagy a dual photon absorptiometria (DPA) (138-141) alkalmazásával néhány prospektív tanulmány a terhesség alatt nem mutatott ki szignifikáns változást a corticalis és a trabecularis régiók csontdenzitásában(142). Mások a femurnyak és a radius csont BMD-jének csökkenéséről számolta be (147). A legutóbbi tanulmányok (143-146) változást mutattak ki a terhesség alatti csontmarkerek szintjében azt feltételezve, hogy korrelálnak a BMD-vel. A beszámolók eredményeinek ellentmondása abból adódhatott, hogy nem megfelelő esetszámot dolgoztak fel, illetve a csontdenzitás értékeit nem ugyan azon nő terhességet megelőző BMD értékeivel hasonlították össze.

Méréseink azt mutatták, hogy a terhesség alatt szignifikáns BMD csökkenés van, mind a trabecularis, mind a corticalis csontállományban. A lumbalis gerincen jelentős csontdenzitás csökkenés mutatható ki a nem terhes állapotban mért alapértékhez viszonyítva. Ebben a régióban átlagosan 2-3 %-os csontvesztéssel számolhatunk. Az alkar csontjait vizsgálva mind a corticalis, mind pedig a trabecularis területeken szignifikáns csontvesztés detektálható a terhesség során. A II. trimeszterben végzett alkar BMD meghatározások alapján ekkor még nincs jelentős csontvesztés. Ezen értékeket összehasonlítva a szülés utáni 6 napban elvégzett

mérésekkel, valamint a terhességet megelőző alapértékekkel megállapíthatjuk, hogy a csontvesztés a III. trimeszterben következik be, és mindkét régióban eléri a 4 %-os értéket.

Ez független az anya életkorától, a terhességet megelőző kiindulási denzitástól, a terhesség során bekövetkező súlygyarapodástól, vagy bármely vizsgált paramétertől. Csontvesztés mérhető a terhesség során mindenkinél és mértékében nincs szignifikáns különbség. Ezért igen fontos, hogy az anyai csont ásványanyag tartalma optimális legyen a gyermekvállalás előtt. Erre a terhességet megelőzően fel kell, illetve lehet készülni.

Eredményeink megfelelnek azon elképzelésnek, mi szerint ahhoz, hogy a terhesség alatt a várt átlagosan 3-4%-os BMD különbséget érzékelni tudjuk, megfelelő mintaszám szükséges. A csont ásványanyag tartalomban meglévő egyéni különbségeket csak akkor tudjuk kiküszöbölni a terhesség és a szoptatás során bekövetkező változások meghatározására, ha minden résztvevőnél figyelembe tudjuk venni a kiindulási, a terhességet megelőző alapértéket.

V/2. A csontdenzitás és a laktáció

A kevesebb, mint egy hónapig szoptató nőkben a lumbalis gerinc (LS) és az ultradistalis radius (RUD) BMD csökkenése, mely a terhesség során következett be, a 6. posztpartum hónapra szinte teljesen helyreállt. A distalis radius (RD) esetében a remodelláció kissé lassabban következett be. Ez eltartott a 12. posztpartum hónapig, amikor a csökkent BMD csaknem teljesen felépült.

A hatodik posztpartum hónapig szoptató nők csoportjában a laktáció alatt folyamatos volt a LS és a RUD csontvesztése, mely megfelel a trabecularis csontállomány aktív szerepének. Ez a csökkenés elérte a 7-8 %-os értéket a nem terhes állapothoz képest. Ezen időszak után mindkét terület csonttömege lassú növekedést mutatott, de nem tért vissza az alapértékre (a nem terhes állapotban meghatározott BMD). Az RD csontvesztése csak a posztpartum első hetéig volt megfigyelhető, ami után a 12. hónapra csaknem teljesen visszatért az alapértékre. Ebből következik, hogy a corticalis területek kevésbé vesznek részt a gyors csontanyagcsere változásokban laktáció alatt.

Akik a 12. posztpartum hónapig szoptattak, azoknál a szoptatás 6. hónapjától kezdődően a RD és a RUD csonttömege felépülést mutatott. Ennek ellenére a BMD nem érte el az alapértéket (a terhességet megelőző időszakban mért érték) a szülést követő 12. hónapra. A lumbalis

gerincen (LS) a BMD csökkenés folytatódott egészen a 12. hónapig. A veszteség ekkorra elérte átlagosan a 12 %-ot.

Adatainkat elemezve jelentős BMD csökkenést figyeltünk meg a szoptató nőknél az első hat hónapban. Ez nem állt helyre a LS és a RUD csontok esetében a 6. posztpartum hónapra, viszont a RD csontvesztése csaknem teljesen felépült. Ebből következik, hogy a szoptatás során a trabecularis csontok biztosítják a szükséges ásványanyag mennyiséget.

Akiknél az elválasztás később történt meg, mint a 6. hónap, azoknál a csontvesztés helyreállása a laktáció után hosszabb időt vehet igénybe (több mint a szülést követő 12 hónap). Az elhúzódó szoptatás egyértelmű csontvesztéssel jár. A demineralizáció által előidézett csontvesztés és a csont szerkezeti átalakulásának hosszú távú hatása nem egyértelmű. Nem ismert, hogy növelheti-e a későbbi élet során a csontbetegségek bekövetkezésének kockázatát, vagy csupán egy olyan változásról van szó, amit a megfelelő kompenzáló mechanizmusok ellensúlyozhatnak. A különböző laktációs csoportokban szignifikáns különbséget találtunk a csonttömegben a vizsgált régiókban. Feltételezzük, hogy beteganyagunkban a magzati csontrendszer terhesség alatti növekedésének kalcium szükségletét az anyai trabecularis és corticalis csontok ásványanyag tartalma fedezi. Ezen felül, a laktáció során a csecsemő növekedéséhez szükséges kalcium főként az anyai trabecularis csonthálózathoz származik. (1-3. ábra)

Feltevéseink szerint a csúcs anyai csonttömeg kialakulásának idején a terhesség és a laktáció rövid negatív hatása a csontanyagcsere szabályozásának segítségével kompenzálódhat. Ebben az életszakaszban a csont remodellációjának fokozásában közrejátszó mechanizmusok tisztázására további tanulmányok szükségesek.

V/3. Csontmarkerek

Az eddig megjelent csontanyagcsere markereit vizsgáló közlemények, normál biológiai csonttevékenységet feltételeznek a terhesség alatt (14, 140-151). Azzal, hogy a markerek változását a vizsgált periodusokban minden esetben, a nem terhes állapottal tudtuk összevetni az eddigi közleményeknél pontosabb képet alkothatunk a csontanyagcsere változásainak sajátosságairól.

Eredményeink alapján az OC szint a szülésig az alapérték majdnem duplájára nőtt, és már a 22-24. terhességi héten értéke magasabb volt, mint a kiindulási szint.

A megjelent közlemények szerint az első trimeszterben a BSAP szint alacsony, és alacsony marad (152) vagy a normál szintre esetleg a fölé emelkedik az utolsó trimeszterig (14, 150, 151). Mi a BSAP fokozatos, lassú emelkedését figyeltük meg a 22-24 gestációs hétig, majd gyors emelkedését a szülésig. A szoptatás idején szintje magas maradt.

A vizelet D-Pyr szint alacsony az első trimeszterben, de emelkedik a normálérték kétszeresét jelentő csúcsidejéig az utolsó trimeszterben. Szignifikáns növekedést figyeltünk meg a 22-24 hét és a szülés között, és ez az emelkedett szint megmaradt a szoptatás alatt is.

A PTH szinteket mások a normál tartomány alsó értékeinél találták mindhárom trimeszterbeli terhes nők szérumban (14, 153-158). Mi nem mutattunk ki szignifikáns változást a PTH szintben a terhesség alatt. Hasonlóan nem volt szignifikáns eltérés a tanulmány során a 25-OH-D vitamin különböző időpontokban mért értékeiben.

A III. trimeszterbeli csontanyagcsere növekedés megfelel a kalcium magzatba áramlási csúcsidejének. Ez a csont ásványanyag raktárainak a magzat ellátására történő kalcium mobilizációjának lehet az eredménye.

A hosszú ideig tartó szoptatás során az OC és a BSAP a 4-6. laktációs hónapban éri el a maximumát. Vizsgálatainkban az OC csúcs a 6. laktációs hónapban volt (144,6% az alapértékhez képest) és csökkenést mutatott 12. laktációs hónapra. A BSAP szintje a szüléskor érte el maximumát, ezután fokozatosan csökkent az alapérték körülbelül 146%-ára a laktáció 12. hónapjára.

Eddigi közlemények szerint a PTH szérumszintje a szoptató nőkben 50%-kal vagy ennél jobban csökkent (8, 14). Tanulmányunkban a PTH szint az alapértékhez képest kismértékben ugyan, de növekedett a posztpartum 12 hónapja során a szoptató nőkben, habár az átlagértékek a PTH referenciatartományában maradtak.

A PICP szint irodalmi adatok szerint az I. és a II. trimeszterben csökken, az utolsó trimeszterben növekszik (8, 14, 149, 150). Mi gyors növekedést találtunk szülésig (majdnem 650%-os), és csak a posztpartum 6. hónap után kezdett csökkenni. Ez annak lehet a következménye, hogy érzékenyebb módszert alkalmaztunk a korábbi beszámolókhöz képest. Szignifikáns növekedést figyeltünk meg a D-Pyr szintekben a szülés és a szoptatása hatodik hónapja között.

Összefoglalva, eredményeink alapján a csont felépülési azaz a remodellációs marker szintjei emelkedettek terhesség alatt. Az OC és PICP szint növekedett a posztpartum 6. hónapig. Közben a csontfelszívódás markerei (a reszorpciós markerek) csökkennek a II. trimeszterig, majd jelentősen emelkednek a szülésig. A szoptatás alatt lassan az alapértékre térnek vissza.

A hosszú ideig tartó aktív laktáció hatására bekövetkező csontvesztés jelentőségének a tisztázása szükséges. Vajon növeli-e a későbbi élet során a csontbetegségek kockázatát, vagy csupán egy olyan változsról van szó, amit megfelelő kompenzáló mechanizmusok ellensúlyozhatnak. A marker vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy az anyai csontanyagcsere fokozódik a terhesség és a szoptatás alatt. Ez arra enged következtetni, hogy a terhesség és a laktáció alatt a magzati vázrendszer növekedésének kalcium szükségletét jelentős részben az anyai kalciumraktárak fedezik.

V/4. Következtetések

Feltevéseink szerint a csúcs anyai csonttömeg felépülésének idején (tehát 25 és 35 éves kor között) a terhesség és a laktáció csontvesztéseget okozó hatása spontán kompenzálódhat. Ebben az életszakaszban a csont egészségének javításában közrejátszó hatásokat pontosan nem ismerjük. Ha a terhesség későbbi anyai életkorban következik be, akkor a csont csökkent újraképződési képessége miatt több időt vehet igénybe a csontállomány optimális szerkezetének ismételt kialakulása.

Az anyai kalcium homeosztázis alkalmazkodása különbözik a terhesség és a szoptatás során. A terhes nő intesztinális kalcium felszívása kétszeresére növekszik, amit részben a szabad és a teljes 1,25-dihidroxivitamin-D szint növekedés, részben pedig D-vitamintól független mechanizmusok okoznak. A táplálékkal megemelkedett kalciumfelvételt kiegyenlíti a vesén keresztüli fokozott kalciumürítés. A csontban található kalciumraktárakat a szervezet nem mobilizálja jelentős mértékben a terhesség alatt. Ekkor a PTH szint alacsony vagy alacsony-normál, így a terhesség alatti fiziológiás „hyperparathyreosis” koncepciója helytelen. A megnövekedett intesztinális kalcium felszívás fokozatos, enyhe emelkedést idéz elő a szérumban teljes és ionizált kalcium koncentrációjában. Ezzel fokozva a renális kalciumürítést (abszorptív hypercalcuria). A terhesség kezdetén enyhén nőhetnek a csontok ásványi anyag raktárai a harmadik trimeszterben fellépő nagy magzati igény kielégítésére. Ez csökkentheti az anyai csontozat ásványanyag veszteségét. Ezzel szemben a szoptatás során nem fokozódik az intesztinális kalcium felszívás, míg a csontokban a kalcium turnover és a vesékben a tubularis kalcium reabszorpció jelentősen növekszik. Ezek a folyamatok biztosítani tudják a megfelelő mennyiségű kalciumot az anyatejbe. A szérumban ionizált kalciumszintje enyhén, míg a foszfátszint erősen emelkedhet. Ezen emelkedések az említett anyagok csontból történő fokozott reszorpcióját és a vesén keresztüli csökkent kiürülését tükrözik. A laktációval

kapcsolatos ösztrogénszint csökkenés, a PTHrP szekréciójával együtt a csont reszorpciójához vezet. Ez, a PTHrP által kiváltott a vizeletből történő kalcium reabszorpcióval együtt a PTH szuppresszióját eredményezheti. A szoptatás a csontok ásványanyag tartalmának 3-8%-os csökkenéséhez vezet, ami újra felépülhet az elválasztás után. Ez a reverzibilis csont ásványi anyag veszteség feltehetőleg nem károsítja a csontozat szerkezetét hosszú távon.

A menopauzában előforduló ösztrogénhiány jelentős, alapvetően irreverzibilis kalciumvesztést okoz a korosodó csontozatban. Ez osteoporózist okoz és megnöveli a törések kockázatát. Szoptatás alatt az ösztrogénhiány, a PTHrP-val együtt fokozza a csontok reszorpcióját, hogy biztosítani tudja a megfelelő kalcium szintet az anyatejben. A fiatal felnőtt korban a csontozat képes a kalciumvesztések pótlására az újszülött elválasztása után. A terhesség és a szoptatás alatt jelentkező adaptációs mechanizmusok szabályozásának tisztázása még várat magára. A reproduktív hormonok lehetséges szerepét a terhesség alatti kalcium homeosztázis szabályozásában még nem ismerjük kellő mértékben. Valószínű, hogy más, a terhességre és a szoptatásra ható specifikus, ma még nem ismert kalcitrop tényezők is szerepet játszanak.

Az osteoporózis súlyos formájának ritka megjelenése a terhesség vagy a szoptatás alatt általában más kóroki tényezőkre vezethető vissza. Az ösztrogénhiány a PTHrP-val együtt fokozza a kalciumvesztést a csontokból a szoptatás alatt. Az elválasztást követő kalcium-visszaépülés mechanizmusa pontosan még nem ismert. A normál ösztrogénszint szülés és laktáció utáni helyreállása (amit a menstruációs vérzés újra megjelenése jelez) nagyon fontos tényező, de feltehetőleg nem az egyetlen. A terhes és a szoptató nők adaptációs stratégiái a hasonló kalcium igény biztosítására különbözőek. A csontanyagcsere tisztázásával a későbbiekben segíthetünk az elvesztett csont ásványanyag tartalmának visszaépülésében. Ismernünk kell, hogy a szülést és a szoptatást követően mely módon támogathatjuk a csúcs csonttömeg kialakulását. Kiknél kell további vizsgálatokkal nyomon követnünk az elvesztett ásványanyag mennyiség ismételt beépülését. Így, a nők későbbi élete során jelentkező kalcium és csont-metabolizmussal kapcsolatos betegségekben, mint pl. az osteoporózis kezelésében is fontos segítséget nyújthatunk.

VI. Összefoglaló

A csont ásványanyag sűrűség és a turnover biokémiai markerei megbízható jellemzői a csontanyagcserének. Prospektív tanulmányt végeztünk a csontsűrűség (BMD) és csont biokémiai markerek vizsgálatára gyermekvállalásukat tervező nők részvételével, első terhességük teljes ideje alatt és a posztpartum első 12 hónapjában. A BMD méréseket a lumbalis csigolyákon (L2-L4 [LS]), és az alkaron (a radius distalis [RD] és az ultradistalis [RUD] régiójában) végeztük a teherbeesés előtti 3 hónapban, a szülés után és a posztpartum 6. és 12. hónapban. A terhesség közepén végzett DXA vizsgálatot csak az alkaron végeztük el. A betegeket a laktáció időtartama alapján a következőképpen csoportosítottuk: 1. csoport: 0-1 hónap; 2. csoport: 1-6 hónap; 3. csoport: 6-12 hónap. Reggeli vér és vizeletmintákat gyűjtöttünk laboratóriumi vizsgálatokhoz a teherbeesés előtti 3 hónapban (alapérték), a 22. és 24. gesztációs hét között; a szülés után és a posztpartum 6. illetve 12. hónapban. Szérum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D), parathormon (PTH), csontspecifikus alkalikus foszfatáz, osteokalcin, prokollagén I karboxipeptidek, kalcium, foszfát és kreatinin szinteket mértünk, illetve a vizeletből deoxypyridinolin keresztkötéseket illetve kalciumszintet határoztunk meg. A terhesség során szignifikáns különbséget mutattunk ki az alapérték és a szüléskori LS, RUD és RD BMD értékek között ($p < 0,001$). Az 1. csoportban nem volt szignifikáns különbség az LS BMD értékben a szülést követő mérések során. A RUD BMD csökkenés a posztpartum 6. hónapra helyreállt (PP6). A 2. csoport folyamatos LS és RUD csonttömeg csökkenést mutatott a terhességtől a PP6 hónapig. A 3. csoportban az LS BMD csökkenés folytatódott a laktáció időszaka alatt. A RUD BMD a posztpartum 6. hónapig csökkent (4,9%-kal) majd a posztpartum 12. hónapig (PP12) 3,0%-kal emelkedett. Az RD BMD értékében a laktáció időtartama alatt egyik csoportban sem volt szignifikáns változás. A szülés és a PP12 hónap közötti LS csonttömeg veszteség jól korrelált a laktáció időtartamával ($r = -0,727$; $p < 0,001$). A vizelet kalcium/kreatinin és a szérum kalcium, foszfát és 25-OH-D értékek nem különböztek szignifikánsan a tanulmány a különböző időkben történt mérései során. Beteganyagunkban a PTH szintben szignifikáns növekedés volt a posztpartum 12. hónapban az alapértékhez képest, bár az átlagértékek a PTH referenciatartományában maradtak. Minden csont turnover marker szintje növekedett a terhesség alatt és a posztpartum 12. hónapra sem tért vissza az alapértékre. Véleményünk szerint a terhesség alatti magzati csontvázfejlődéshez szükséges kalcium az anyai trabecularis és corticalis csontállományból, a laktáció alatt a csecsemő növekedéséhez szükséges kalcium főként az anyai trabecularis rendszerből származik. A terhesség és a laktáció hatása az anyai csonttömegre spontán helyreállhat az elválasztás után.

Summary

Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover are reliable indices for measuring changes in bone formation and bone resorption. We performed a prospective study of bone mineral density (BMD) in women during their first full term pregnancy until 12 months postpartum. BMD measurements at lumbar spine (L₂-L₄ [LS]) and forearm (distal 33% [RD] and ultra-distal [RUD] region of the radius) were made within 3 months before conception, after delivery, 6 and 12 months postpartum. In mid pregnancy the DXA examination was carried out only at the forearm. Patients were grouped according to duration of lactation as Group I, II, III (0-1; 1-6; 6-12 months). Morning blood and urine samples were obtained for laboratory tests: within 3 months before conception (baseline); between the 22nd and 24th gestational weeks; after delivery; and 6 and 12 months postpartum. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D), parathyroid hormone (PTH), bone specific alkaline phosphatase, osteocalcin, procollagen I carboxypeptides, calcium, phosphate and creatinine in addition to urine deoxypyridinoline crosslinks and calcium were measured. During pregnancy, there was a significant difference between baseline and delivery ($p < 0.001$) in the LS, RUD and RD BMD values. In Group I, there was no statistically significant difference in LS BMD between visits following pregnancy. The RUD BMD loss was recovered by 6 months postpartum (PP6). Group II showed continuous bone loss from delivery until PP6 at LS and RUD. In Group III, the LS BMD loss continued throughout the lactation period. The RUD BMD dropped (4.9%) till 6 months postpartum then increased by 3.0% as measured at 12 months postpartum (PP12). There was no significant change in RD BMD in any of three groups during lactation. At LS bone loss between delivery and PP12 correlated well with the duration of lactation ($r = -0.727$; $p < 0.001$). There was no significant difference in the values of urinary calcium/creatinine and serum calcium, phosphate and 25-OH-D between the different visits during the study. In our patients there was a significant increase in PTH levels at 12 months postpartum as compared to baseline, although the mean values remained in the PTH reference range. All bone turnover markers increased during pregnancy and failed to reach baseline level even 12 months postpartum. The high maternal bone turnover may suggest that the calcium needed for infant growth during pregnancy and lactation may be drawn at least in part from the maternal skeleton.

VII. Irodalomjegyzék

Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Albright F, Reifenstein EC 1948 Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Williams & Wilkins, Baltimore
2. Martin MC, Taylor RN, Kitzmiller JL 1994 The endocrinology of pregnancy. In: Greenspan FS, Baxter JD (eds) Basic & Clinical Endocrinology. Appleton & Lange, Norwalk, CT, pp 525–550
3. Kovacs CS, Kronenberg HM. 1997 Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrine Rev* 18:832-872
4. Sowers MF. 1996 Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *Am J Bone Miner Res* 11(8):1052-1060
5. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF. 1995 Changes in bone mineral density and markers of bone remodelling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. *J Bone Miner Res* 10: 1312-1320
6. Sowers MF, Eyre D, Hollis BW, et al. 1995 Biochemical markers of bone turnovers in lactating and non-lactating postpartum mothers. *J Clin Endocrinol Metabol* 80:2210-2216
7. Affinito P, Tommaselli GA, di Carlo C, Guida F, Nappi C. 1996 Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2314-2318
8. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M. 1997 Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 82:323-330
9. Atkinson PJ, West RR. 1970 Loss of skeletal calcium in lactating women. *Br J Obstet Gynecol* 77:555-560
10. Chan GM, Slater P, Ronald N, et al. 1982 Bone mineral status of lactating mothers of different ages. *Am J Obstet Gynecol* 144:483-491
11. Cross NA, Hillman LS, Allen S, Krause GF, Vieira NE. 1995 Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 61:514-523

12. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, et al. 1990 Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J Bone Min Res* 5:361-369
13. Lamke B, Brundin J, Moberg P. 1977 Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56:217-219
14. Wardlaw GM, Pike AM. 1986 The effect of lactation on peak adult shaft and ultradistal forearm bone mass in women. *Am J Clin Nutr* 44:283-286
15. Frisancho AR, Garn SM, Ascoli W. 1971 Unaltered cortical area of pregnant and lactating women. *Invest Radiol* 6:119-121
16. Goldsmiths NF, Johnston JO. 1975 Bone mineral: effects of contraceptives, pregnancy and lactation. *J Bone Joint Surg Am* 57:657
17. Sowers MF, Wallace RB, Lemke JH. 1985 Correlates of forearm bone mass among women during maximal bone mineralization. *Prev Med* 14:585-596
18. Sowers MF, Corton G, Shapiro B, et al. 1993 Changes in the bone density with lactation. *JAMA* 269:3130-3135
19. Kalkwarf HJ, Specker BL. 1995 Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet Gynecol* 86(1):26-32
20. Lopez JM, Gonzalez G, Reyes V., Campino C., Diaz S. 1996 Bone turnover and density in healthy women during breastfeeding and after weaning. *Osteo Int* 6:153-159
21. Holmberg-Marttila D, Sienanen H. 1999 Prevalence of bone mineral changes during postpartum amenorrhea and after resumption of menstruation. *Am J Obstet Gynecol* 180:537-53
22. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Klersy C. 1999 Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 94:52-56
23. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. 1998 Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci Colch* 94:405-412
24. Holmberg-Marttila D, Sienanen H. 1999 Prevalence of bone mineral changes during postpartum amenorrhea and after resumption of menstruation. *Am J Obstet Gynecol* 180:537-538
25. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Klersy C. 1999 Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 94:52-56
26. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. 1998 Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci Colch* 94:405-12

27. Givens MH, Macy IC 1933 The chemical composition of the human fetus. *J Biol Chem* 102:7–17
28. Pitkin RM, Gebhardt MP 1977 Serum calcium concentrations in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 127:775–778
29. Dahlman T, Sjoberg HE, Bucht E 1994 Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:393–398
30. Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, Nagata I 1991 Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 164:1248–1252
31. Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM, Weldon DK, Graves SW 1997 A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 176: 214–217
32. Gillette ME, Insogna KL, Lewis AM, Baran DT 1982 Influence of pregnancy on immunoreactive parathyroid hormone levels. *Calcif Tissue Int* 34:9–12
33. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE 1995 Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 61:514–523
34. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Allen JR, Rosman KJ, Smith M, Bhagat CI, Wilson SG, Retallack RW 1993 Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteoporos Int* 3 [Suppl 1]:44–47
35. Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK 1980 Altered maternal calcium homeostasis in diabetic pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 50:264–267
36. Reynolds WA, Williams GA, Pitkin RM 1981 Calcitropic hormone responsiveness during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 139:855–862
37. Potts Jr JT, Bringhurst FR, Gardella T, Nussbaum S, Segre G, Kronenberg HM 1995 Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism, and mode of action. In: DeGroot LJ (ed) *Endocrinology*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 920–966
38. Cheema C, Grant BF, Marcus R 1989 Effects of estrogen on circulating free and total 1,25-dihydroxyvitamin D and on the parathyroid- vitamin D axis in postmenopausal women. *J Clin Invest* 83:537–542
39. Kumar R, Abboud CF, Riggs BL 1980 The effect of elevated prolactin levels on plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and intestinal absorption of calcium. *Mayo Clin Proc* 55:51–53

40. Reddy GS, Norman AW, Willis DM, Goltzman D, Guyda H, Solomon S, Philips DR, Bishop JE, Mayer E 1983 Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 56:363–370
41. Glorieux FH, Arabian A, Delvin EE 1995 Pseudo-vitamin D deficiency: absence of 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase activity in human placenta decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2255–2258
42. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS 1986 Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 109:328–334
43. Woloszczuk W, Kovarik J, Pavelka P 1981 Calcitonin in pregnant women and in cord blood. *Gynecol Obstet Invest* 12:272–276
44. Balabanova S, Kruse B, Wolf AS 1987 Calcitonin secretion by human placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:323–326
45. Deftos LJ 1993 Calcitonin. In: Favus MJ (ed) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Raven Press, New York, pp 70–76
46. de Papp AE, Stewart AF 1993 Parathyroid hormone-related protein: a peptide of diverse physiologic functions. *Trends Endocrinol Metab* 4:181–187
47. Orloff JJ, Reddy D, de Papp AE, Yang KH, Soifer NE, Stewart AF 1994 Parathyroid hormone-related protein as a prohormone: posttranslational processing and receptor interactions. *Endocr Rev* 15: 40–60
48. Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, Posillico JT, Ikeda K, Weir EC, Stewart AF, Bander NH, Milstone L, Barton DE, Francke U, Broadus AE 1988 Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 597–601
49. Barri ME, Abbas SK, Care AD 1992 The effects in the rat of two fragments of parathyroid hormone-related protein on uterine contractions in situ. *Exp Physiol* 77:481–490
50. Ferguson II JE, Gorman JV, Bruns DE, Weir EC, Burtis WJ, Martin TJ, Bruns ME 1992 Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in human amnion and its association with labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:8384–8388
51. Khosla S, Johansen KL, Ory SJ, O'Brien PC, Kao PC 1990 Parathyroid hormone-related peptide in lactation and in umbilical cord blood. *Mayo Clin Proc* 65:1408–1414
52. Senior PV, Heath DA, Beck F 1991 Expression of parathyroid hormone-related protein mRNA in the rat before birth: demonstration by hybridization histochemistry. *J Mol Endocrinol* 6:281–290

53. Ferguson JE, Seaner R, Bruns DE, Redick JA, Mills SE, Jüppner H, Segre GV, Bruns ME 1994 Expression of parathyroid hormone-related protein and its receptor in human umbilical cord: evidence for a paracrine system involving umbilical vessels. *Am J Obstet Gynecol* 170:1018–1024
54. MacIsaac RJ, Caple IW, Danks JA, Diefenbach-Jagger H, Grill V, Moseley JM, Southby J, Martin TJ 1991 Ontogeny of parathyroid hormone-related protein in the ovine parathyroid gland. *Endocrinology* 129:757–764
55. Van Heerden JA, Gharib H, Jackson IT 1988 Pseudohyperparathyroidism secondary to gigantic mammary hypertrophy. *Arch Surg* 123:80–82
56. Pahuja DN, DeLuca HF 1981 Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats. *Science* 214:1038–1039
57. Burstyn PG, Lloyd IJ, McKillop W 1975 The effect of human placental lactogen on the renal excretion of calcium in the rabbit. *IRCS J Med Sci* 3:30
58. Dvir R, Golander A, Jaccard N, Yedwab G, Otremski I, Spirer Z, Weisman Y 1995 Amniotic fluid and plasma levels of parathyroid hormone-related protein and hormonal modulation of its secretion by amniotic fluid cells. *Eur J Endocrinol* 133:277–282
59. Bringhurst FR 1995 Calcium and phosphate distribution, turnover, and metabolic actions. In: DeGroot LJ (ed) *Endocrinology*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 1015–1043
60. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Rosman KJ, Smith M, Allen JR, Hickling CJ, Blakeman SL 1991 The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation. *Calcif Tissue Int* 48:293–295
61. Miller SC, Halloran BP, DeLuca HF, Jee WS 1982 Role of vitamin D in maternal skeletal changes during pregnancy and lactation: a histomorphometric study. *Calcif Tissue Int* 34:245–252
62. Gaboury CL, Woods LL 1995 Renal reserve in pregnancy. *Semin Nephrol* 15:449–453
63. Pedersen EB, Johannesen P, Kristensen S, Rasmussen AB, Emmertsen K, Moller J, Lauritsen JG, Wohlert M 1984 Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 18:156–164
64. Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW 1992 Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1436–1440
65. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA 1997 Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 337:69–76

66. Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato K 1996 Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:752–756
67. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glu' er CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M 1996 Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11:707–730
68. Lamke B, Brundin J, Moberg P 1977 Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56:217–219
69. Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S, Corton G 1991 A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol* 77:841–845
70. Drinkwater BL, Chesnut III CH 1991 Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner* 14:153–160
71. Paparella P, Giorgino R, Maglione A, Lorusso D, Scirpa P, Del Bosco A, Mancuso S 1995 Maternal ultrasound bone density in normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 22:268–278
72. Gambacciani M, Spinetti A, Gallo R, Cappagli B, Teti GC, Facchini V 1995 Ultrasonographic bone characteristics during normal pregnancy: longitudinal and cross-sectional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 173:890–893
73. van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Birkenhager JC, Valkenburg HA 1990 Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. *Am J Epidemiol* 132:123–135
74. Alderman BW, Weiss NS, Daling JR, Ure CL, Ballard JH 1986 Reproductive history and postmenopausal risk of hip and forearm fracture. *Am J Epidemiol* 124:262–267
75. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C 1995 Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. *Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res* 10:1802–1815
76. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR 1993 Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 118:657–665
77. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Gallazzi M, Calori G, Ranza R 1996 Effect of lactation on postmenopausal bone mineral density of the lumbar spine. *J Reprod Med* 41:439–443

78. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF 1989 Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *Br Med J* 298:924–928
 79. Nilsson BE 1969 Parity and osteoporosis. *Surg Gynecol Obstet* 129:27–28
 80. Goldsmith NF, Johnston JO 1975 Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. *J Bone Joint Surg [Am]* 57:657–668
 81. Hoffman S, Grisso JA, Kelsey JL, Gammon MD, O'Brien LA 1993 Parity, lactation and hip fracture. *Osteoporos Int* 3:171–176
 82. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE 1991 Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 2:16–25
 83. Biberoglu KO, Yildiz A, Kandemir O 1993 Bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 41:153–157
 84. Parra-Cabrera S, Hernandez-Avila M, Tamayo-y-Orozco J, Lopez-Carrillo L, Meneses-González F 1996 Exercise and reproductive factors as predictors of bone density among osteoporotic women in Mexico City. *Calcif Tissue Int* 59:89–94
 85. Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, Kodama K 1997 Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 12:998–1004
 86. Hreshchyshyn MM, Hopkins A, Zylstra S, Anbar M 1988 Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. *Am J Obstet Gynecol* 159:318–322
 87. Jackson WP 1958 Osteoporosis of unknown cause in younger people: idiopathic osteoporosis. *J Bone Joint Surg [Br]* 40:420–441
 88. Dent CE, Friedman M 1965 Pregnancy and idiopathic osteoporosis. *Q J Med* 34:341–357
 89. Smith R, Stevenson JC, Winearls CC, Woods CG, Wordsworth BP 1985 Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1:1178–1180
 90. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE 1995 Pregnancy-associated osteoporosis. *Q J Med* 88:865–878
 91. Carbone LD, Palmieri GM, Graves SC, Smull K 1995 Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patients and their offspring. *Obstet Gynecol* 86:664–666
 92. Goldman GA, Friedman S, Hod M, Ovadia J 1994 Idiopathic transient osteoporosis of the hip in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 46:317–320
 93. Lose G, Lindholm P 1986 Transient painful osteoporosis of the hip in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 24:13–16
- N Engl J Med* 267:637–642

94. Shangold MM, Dor N, Welt SI, Fleischman AR, Crenshaw Jr MC 1982 Hyperparathyroidism and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 37:217–228
95. Better OS, Levi J, Grief E, Tuma S, Gellei B, Erlik D 1973 Prolonged neonatal parathyroid suppression. A sequel to asymptomatic maternal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 106:722–724
96. Northrop G, Misenhimer HR, Becker FO 1977 Failure of parathyroid hormone to cross the nonhuman primate placenta. *Am J Obstet Gynecol* 129:449–453
97. Wilson DT, Martin T, Christensen R, Yee AH, Reynolds C 1983 Hyperparathyroidism in pregnancy: case report and review of the literature. *Can Med Assoc J* 129:986–989
98. Lowe DK, Orwoll ES, McClung MR, Cawthon ML, Peterson CG 1983 Hyperparathyroidism and pregnancy. *Am J Surg* 145:611–614
99. Powell BR, Buist NR 1990 Late presenting, prolonged hypocalcemia in an infant of a woman with hypocalciuric hypercalcemia. *Clin Pediatr (Phila)* 29:241–243
100. Rude RK, Haussler MR, Singer FR 1984 Postpartum resolution of hypocalcemia in a lactating hypoparathyroid patient. *Endocrinol Jpn* 31:227–233
101. Graham III WP, Gordon CS, Loken HF, Blum A, Halden A 1964 Effect of pregnancy and of the menstrual cycle on hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 24:512–516
102. Caplan RH, Wickus GG 1993 Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. *J Reprod Med* 38:914–918
103. Levine MA, SpiegelAM1995 Pseudohypoparathyroidism. In: De-Groot LJ (ed) *Endocrinology*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 1136–1150
104. Breslau NA, Zerwekh JE 1986 Relationship of estrogen and pregnancy to calcium homeostasis in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 62:45–51
105. Glass EJ, Barr DG 1981 Transient neonatal hyperparathyroidism secondary to maternal pseudohypoparathyroidism. *Arch Dis Child* 56:565–568
106. Sowers M 1996 Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:1052–1060
107. HunscherHA1930 Metabolism of women during the reproductive cycle. II. Calcium and phosphorus utilization in two successive lactation periods. *J Biol Chem* 86:37–57
108. Laskey MA, Prentice A, Shaw J, Zachou T, Ceesay SM, Vasquez-Velasquez L, Fraser DR 1990 Breast-milk calcium concentrations during prolonged lactation in British and rural Gambian mothers. *Acta Paediatr Scand* 79:507–512
109. Hillman L, Sateesha S, Haussler M, Wiest W, Slatopolsky E, Haddad J 1981 Control of mineral homeostasis during lactation: interrelationships of 25-hydroxyvitamin D, 24,25-

dihydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcitonin, prolactin, and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 139:471–476

110. Dobnig H, Kainer F, Stepan V, Winter R, Lipp R, Schaffer M, Kahr A, Nocnik S, Patterer G, Leb G 1995 Elevated parathyroid hormone-related peptide levels after human gestation: relationship to changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3699–3707

111. Kovacs CS, Chik CL 1995 Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and PTH-related peptide levels. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3036–3042

112. Greer FR, Lane J, Ho M 1984 Elevated serum parathyroid hormone, calcitonin, and 1,25-dihydroxyvitaminD in lactating women nursing twins. *Am J Clin Nutr* 40:562–568

113. Lepre F, Grill V, Ho PW, Martin TJ 1993 Hypercalcemia in pregnancy and lactation associated with parathyroid hormone-related protein [letter]. *N Engl J Med* 328:666–667

114. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Smith M, Allen JR, Bhagat CI, Barnes MP, Hickling CJ, Retallack RW, Wilson SG 1990 Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J Bone Miner Res* 5: 361–369

115. Kalkwarf HJ, Specker BL, Heubi JE, Vieira NE, Yergey AL 1996 Intestinal calcium absorption of women during lactation and after weaning. *Am J Clin Nutr* 63:526–531

116. Affinito P, Tommaselli GA, di Carlo C, Guida F, Nappi C 1996 Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2314–2318

117. Uemura H, Yasui T, Yoneda N, Irahara M, Aono T 1997 Measurement of N- and C-terminal-region fragments of parathyroid hormone-related peptide in milk from lactating women and investigation of the relationship of their concentrations to calcium in milk. *J Endocrinol* 153:445–451

118. ThiedeMA1994 Parathyroid hormone-related protein: a regulated calcium-mobilizing product of the mammary gland. *J Dairy Sci* 77:1952–1963

119. Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, Schork A, Crutchfield M, Stanczyk F, Russell-Aulet M 1996 Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *J Am Med Assoc* 276:549–554

120. Prentice A 1994 Maternal calcium requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 59[Suppl]:477S–482S

121. Atkinson PJ, West RR 1970 Loss of skeletal calcium in lactating women. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 77:555–560
122. Laskey MA, Prentice A 1997 Effect of pregnancy on recovery of lactational bone loss (letter). *Lancet* 349:1518–1519
123. Laskey MA, Prentice A, Jarjou LM, Beavan S 1996 Lactational changes in bone mineral of the lumbar spine are influenced by breast-milk output but not calcium intake, breast-milk calcium concentration, or vitamin-D receptor genotype. *J Bone Miner Res* 11:1815 (Abstract)
124. Revilla R, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Varela L, Rico H 1995 Evidence that the loss of bone mass induced by GnRH agonists is not totally recovered. *Maturitas* 22:145–150
125. Fogelman I, Fentiman I, Hamed H, Studd JW, Leather AT 1994 Goserelin (Zoladex) and the skeleton. *Br J Obstet Gynaecol* 101[Suppl 10]:19–23
126. Taga M, Minaguchi H 1996 Reduction of bone mineral density by gonadotropin-releasing hormone agonist, nafarelin, is not completely reversible at 6 months after the cessation of administration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75:162–165
127. Howell R, Edmonds DK, Dowsett M, Crook D, Lees B, Stevenson JC 1995 Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 64:474–481
128. Uemura T, Mohri J, Osada H, Suzuki N, Katagiri N, Minaguchi H 1994 Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on the bone mineral density of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 62:246–250
129. Stiegler C, Leb G, Kleinert R, Warnkross H, Ramschak-Schwarzer S, Lipp R, Clarici G, Krejs GJ, Dobnig H 1995 Plasma levels of parathyroid hormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and correlated to bone density status. *J Bone Miner Res* 10:751–759
130. Berning B, van Kuijk C, Schutte HE, Kuiper JW, Drogendijk AC, Fauser BC 1993 Determinants of lumbar bone mineral density in normal weight, non-smoking women soon after menopause. A study using clinical data and quantitative computed tomography. *Bone Miner* 21:129–139
131. Wasnich R, Yano K, Vogel J 1983 Postmenopausal bone loss at multiple skeletal sites: relationship to estrogen use. *J Chronic Dis* 36:781–790
132. Yamamoto N, Takahashi HE, Tanizawa T, Kawashima T, Endo N 1994 Bone mineral density and bone histomorphometric assessments of postpregnancy osteoporosis: a report of five patients. *Calcif Tissue Int* 54:20–25
133. Ratcliffe WA 1992 Role of parathyroid hormone-related protein in lactation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37:402–404

134. Cathebras P, Cartry O, Sassolas G, Rousset H 1996 [Hypercalcemia induced by lactation in 2 patients with treated hypoparathyroidism]. *Rev Med Interne* 17:675–676
135. Optimal calcium intake. 1994 NIH Consensus Development Panel. *JAMA* 272:1942-1948
136. Chestnut CH. 1992 The imaging and quantitation of bone by radiographic and scanning methodologies, In: Coe FL, Flavus MJ (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism*. Raven Press, New York 443-454
137. Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. 1996 Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11:707-730
138. Christiansen C, Rodbro R, Heinlid B. 1979 Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55:141-143
139. Sowers MF, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S, Corton G. 1991 A prospective evaluation of bone and mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol* 77:841-845
140. Kent GN, Rice RI, Gutteridge DH, et al. 1993 Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteo Int* 3(Suppl 1):44-47
141. Allen J, Kent N, Price R et al. 1990 Calcium and phosphate metabolism in human pregnancy and lactation. *Bone Miner* 10:S317
142. Drinkwater BL, Chesnut III CH. 1991 Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: A longitudinal study. *Bone Miner* 14:153-160
143. Paparella P, Giorgino R, Maglione A et al. 1995 Maternal ultrasound bone density in normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 22:268-278
144. Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato K. 1996 Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium; a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:752-756
145. Gambacciani M, Spinetti A, Gallo R, Cappagli B, Teti GC, Facchini V. 1995 Ultrasonographic bone characteristics during normal pregnancy: longitudinal and cross-sectional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 173:890-893
146. Sowers MF, Scholl T, Harris L, Jannausch M. 2000 Bone loss in adolescent and adult pregnant women. *Obstet-Gynecol*. Aug 96(2): 189-193
147. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius RB, et al. 2000 The effect of pregnancy on bone mineral density and bone turnover. *Am J Bone Miner Res* 15(1):129-137
148. Shahtaheri SM, Aaron JE, Johnson DR, Purdie DW. 1999 Changes in trabecular bone architecture in women during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 106(5):432-438

149. Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, Nagata I. 1991 Calcium-regulation hormones and osteocalcin levels during pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 164:1248-1252
150. Rodin A, Duncan A, Quartero HWP, et al. 1989 Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 68:1123-1127
151. Karlsson R, Eden S, Eriksson L, von-Schoultz B. 1992 Osteocalcin 24-hours profiles during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 34:197-201
152. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ et al. 1994 Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol* 131:369-374
153. Davis OK, Hawkins DS, Rubin LP, Posillico JT, Brown EM, Schiff I. 1988 Serum parathyroid hormone (PTH) in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *J Clin Endocrinol Metabol* 67:850-852
154. Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, Mallette LE, Ravin N, Broadus AE. 1986 Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 81:451-456
155. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cipolloni C. 1991 Intact parathyroid hormone levels during pregnancy, in healthy term neonates and in hypocalcemic preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 80:36-41
156. Frolich A, Rusnicki M, Fischer-Rasmussen W, Olofsson K. 1991 Serum concentrations of intact parathyroid hormone during late human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 42:85-87
157. Seely EW, Brown EM, Demaggio DM, Weldon DK, Graves SW. 1997 A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and postpartum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormones and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 176:214-217.
158. Thiebaud D, Janisch S, Koelbl H, et al. 1993 Direct evidence of a parathyroid related protein gradient between the mother and the new-born in humans. *Bone Miner* 23:213-221

Saját közlemények jegyzéke

More Cs, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. Osteoporos Int. 2001;12(9):732-7. (**IF: 3,529, SCI: 34**)

Bettembuk P, Bhattoa HP, **More Cs**, Balogh A. A Debreceni Regionális Osteoporosis Centrum densitometriai vizsgálatainak tapasztalatai. Ca és Csont 2001;4(2):60-65.

More Cs, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;106(2):209-13. (**IF: 1,002, SCI: 6**)

VIII. Tárgyszavak

Csont ásványianyag sűrűség (BMD), csont denzitometria, terhesség, laktáció, hormonális státusz, csont biokémiai markerek, csontvesztés, csont felépülés.

Bone mineral density (BMD), Bone densitometry, Pregnancy, Lactation, Hormonal status, Bone biochemical markers, Bone loss, Bone formation.

IX. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr Borsos Antalnak és Prof Dr Tóth Zoltánnak, hogy vezetésük alatt a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán mindvégig lehetővé tették és támogatták tudományos kutatómunkámat.

Köszönöm Dr Balogh Ádámnak a szakmai segítséget és a mindennapi szakértői irányítást, mely nagyban hozzájárult munkám sikeréhez.

Legfőképpen köszönöm Prof. Dr Lampé Lászlónak, témavezetőmnek, hogy erre területre irányította tudományos érdeklődésemet és minden segítséget megadott PhD értekezésem elkészítéséhez.

Végül köszönöm családomnak a biztatást és a támogatást.

X. Függelék