

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**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

Debrecen 2007.

BEVEZETÉS

A nők mindenkori csonttömegét a csúcs-csonttömeg és az élet során bekövetkező csontvesztés aránya határozza meg. Az alacsonyabb csonttömeg magasabb törési kockázattal jár együtt. A csúcs-csonttömeg értékét genetikai és környezeti faktorok, mint például a táplálkozás, a testmozgás, bizonyos fiziológiás állapotok, a betegségek és a gyógyszerek egyaránt befolyásolják. A nők esetében a csonttömeg jellemzően a 30-as éveik 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. Ezek a közlemények felvetik a laktáció alatti anyai ásványanyag veszteség lehetőségét. Klinikai és epidemiológiai tanulmányok nem bizonyítják egyértelműen a csonttömeg csökkenést, sem az oszteoporotikus csonttörések előfordulásának növekedését a későbbi élet során. Ezek az eredmények azonban ellentmondóak.

CÉLKITŰZÉS

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. A terhesség során a korai vagy a késő időszakban jelentős az ásványanyag forgalom. Fellép-e szignifikáns csontvesztés a terhesség alatt, 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 csontkárosítása. 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 milyen összefüggést mutatnak a csont felépülés és a felszívódás során bekövetkező denzitás változásokkal és a terhesség során elvégzett csontdenzitometriai mérések eredményeit pontosabban értelmezhetőbbé teszik-e.

Véleményünk szerint együttes alkalmazásuk lehetőséget biztosít, hogy közelebb kerüljünk a terhesség és a szoptatás során bekövetkező csontanyagcsere változások megértéséhez.

BETEGEK ÉS 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 gyermeküket különböző ideig szoptatták. A kizárási feltételek a következők voltak: meddőség miatti kezelés az anamnézisben, terhesség indukálta hypertensio, gestatio 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 résztvevőket megkérdeztük 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) a posztpartum 12. hónapban (PP12).

A BMD méréseket LUNAR DPX-L kettős energiájú röntgensugár elnyeléses (DXA) denzitométerrel végeztük (Madison, USA). A csontdenzitométer 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 g/cm²-ben 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 jellemzői 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 biokémiai markereit nyomon követtük a terhesség és a szoptatás során. A kizárási feltételek itt is a következők voltak: meddőség miatti kezelés az anamnézisben, terhesség indukálta hipertensio, gestatio 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 postpartum 12. hónapban (PP12). A vizsgálati protokollt a helyi Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta. Az önkéntességet a résztvevők írásbeli beleegyezésükkel igazolták.

A vérmintákból a következő paramétereket határoztuk meg: A szérum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) szintet 125I RIA Kittel (Incstar Corporation, USA) (intraassay CV<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 125I-OSTEOCALCIN RIA Kittel (Izotóp Intézet Kft., Magyarország) (intraassay CV <2%; interassay CV <6%). A prokollagén I karboxipeptid (PICP) szintjét 125I 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 kalciumszintet. A normál referenciatartományok a különböző kitekben említettek voltak.

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 vizsgáltuk. A statisztikai szignifikancia-szintet $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg. A statisztikai elemzést itt is a PC-SAS for Windows (Statistical Analysis System) 6.12 programjával végeztük.

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 kalciumbevitt összehasonlítottuk az ajánlott kalciumbevittel. A résztvevők csoportonkénti jellemzőit az 1. táblázat mutatja. A csoportok között nem volt statisztikailag 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. A 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.

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 közel 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 ($p < 0,001$) és ugyanígy növekedett a PP6 és PP12 között ($p < 0,05$). Az LS BMD változása a szüléstől a tanulmány befejezéséig közel -3% volt. A BMD 5%-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. táblázat). 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 a 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

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

MEGBESZÉLÉS, ÚJ EREDMÉNYEK

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 körében 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 terhességet megelőzően került meghatározásra. A vizsgálat során a különböző periódusokban bekövetkező denzitásváltozásokat mindenkinél egyénileg meghatároztuk és kielemeztük.

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 terhességet megelőző alapértékhez viszonyítva. Ebben a régióban átlagosan 2-3 %-os csontvesztéssel számolhatunk. Az alkar csontjait vizsgálva mind a corticalis, mind pedig a trabecularis régióban szignifikáns csontvesztés detektálható. A II. trimeszterben végzett alkar BMD meghatározások alapján ekkor még nincs jelentős csontvesztés. Ezen eredményeket összehasonlítva a szülés utáni első 6 nap során elvégzett mérésekkel, valamint a terhességet megelőző alapértékekkel megállapíthatjuk, hogy a csontvesztés a III. trimeszterben következik be. Ez mindkét alkar régióban eléri a 3,5-4 %-os értéket.

Ez független az anya életkorától, a terhességet megelőző kiindulási denzitástól, a terhesség során bekövetkező súlygyarapodástól, vagy bármely vizsgált paramétertől. A csontvesztés bekövetkezik a terhesség során mindenkinél és mértékében nincs szignifikáns különbség. Ezért igen fontos, hogy az anyai csont ásványanyag tartalma optimális legyen a gyermekvállalás előtt.

Eredményeink megfelelnek azon elképzelésnek, mi szerint ahhoz, hogy a terhesség alatt az 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, ha minden résztvevőnél meghatározzuk a kiindulási, azaz a terhességet megelőző alapértéket.

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 regeneráció 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 csontvesztés, mely megfelel a trabecularis csontállomány aktív szerepének. Ez 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 viszont csak a posztpartum első hétig volt megfigyelhető, ami után a 12. hónapra csaknem teljesen visszatért az alapértékre. Az így vizsgált corticalis területek kevésbé vesznek részt a laktáció alatti gyors csontanyagcsere változásokban.

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 időszak) a szülést követő 12. hónapra. A lumbalis gerincen (LS) pedig 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 a veszteség nem állt helyre a LS és a RUD esetében a 6. posztpartum hónapra, viszont a RD csontvesztés 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 vesz igénybe (több mint a szoptatás befejezését 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. táblázat).

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.

Csontmarkerek

Az eddig megjelent, a csontanyagcsere markereit vizsgáló közlemények alapvető biológiai csonttevékenységet feltételeznek a terhesség alatt. Azzal, hogy a markerek változását a vizsgált periódusokban minden esetben a nem terhes állapottal tudtuk összevetni, pontosabb képet alkothattunk a csontanyagcsere változásainak sajátosságairól.

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

A BSAP fokozatos, lassú emelkedését figyeltük meg a 22-24. gesztációs hétig, majd gyors emelkedését a szülésig. A szoptatás idején szintje emelkedett maradt.

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

Nem mutattunk ki szignifikáns változást a PTH szintben terhesség alatt. Hasonlóan nem volt eltérés a tanulmány során a 25-OH-D különböző időpontokban mért értékeiben.

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

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

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 értékek gyors növekedését találtuk (majdnem 650%-os) szülésig, és ez csak a posztpartum 6. hónap után kezdett csökkenni.

Szignifikáns növekedést figyeltünk meg a D-Pyr szintekben a szülés és a szoptatása hatodik hónapja között (4-5. táblázat).

Összefoglalva, eredményeink alapján a csont felépülési, azaz a remodellációs marker szintjei emelkedtek a 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 és a szoptatás során lassan az alapértékre térnek vissza.

A hosszú ideig tartó laktáció hatására bekövetkező csontvesztés jelentőségének tisztázása szükséges. Vajon növeli-e a későbbi élet során a csontbetegségek kockázatát, vagy csupán egy olyan változásról van szó, amit megfelelő anyagcsere 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 szoptatás során a magzati vázrendszer növekedésének kalcium szükségletét jelentős részben az anyai kalciumraktárak fedezik.

PUBLIKÁCIÓ

A tézisekhez felhasznált saját közlemények jegyzéke

1. **Móré Cs**, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporosis Int* 2001;12(9):732-737 (**IF: 3.529**; SCI: 35(34))
2. **Móré 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(6))
3. Bettembuk P, Bhattoa HP, **Móré Cs**, Balogh Á. A Debreceni Regionális Osteoporosis Centrum denzitometriai vizsgálatainak tapasztalatai. *Ca és Csont* 2001;4(2):61-65

A tézisekhez kapcsolódó idézhető saját előadás absztraktok, lekötött előadások.

- 1 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1997), A terhesség alatti csontanyagcsere változása. előadás (DOTE, PhD konferencia)
- 2 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1997), A terhesség alatti csontmineralizáció marker és csontdenzitometriás vizsgálatok alapján. előadás (SOTE, Korányi Frigyes Tudományos Fórum, I. díj.)
- 3 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1998), A terhesség és a szoptatás alatti csontmineralizáció. előadás (Fiatal Szülész- Nőgyógyász Orvosok IV: Tudományos Ülése, Győr)
- 4 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1998), A csontmineralizáció terhesség során bekövetkező sajátosságai. előadás (A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társasága VI. kong., Eger)

- 5 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1998) Csontvesztés a terhességben és a szoptatás során, előadás (DEOEC, PhD konferencia)
- 6 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1998) A csontremodelláció lehetősége és jelentősége terhességben. előadás (A Magyar Nőorvos Társaság Naggyűlése, Pécs)
- 7 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1998) Changes in Bone Density during Pregnancy, előadás,(EAGO, Israel, Jeruzsalem)
- 8 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1998) Bone mineral density by DXA and bone turnover during pregnancy and lactation, előadás (European Congress on Osteoporosis, Berlin, Osteoporosis Int. Suppl. volume 8, sp. 1988,)
- 9 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (1999) Bone mineralisation during pregnancy and lactation, előadás, (EAGO, Granada)
- 10 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (2000): Bone and pregnancy, előadás (15th. European Congress of Obstetrics and Gynecology. EAGO / EBCOG Basel/Svájc)
- 11 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (2002) Csontanyagcsere a terhesség és a laktáció idején.: előadás, (MOOT, Balatonfüred.)
- 12 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (2002): A prospective study of bone mineral density by DXA during pregnancy. előadás (2nd. World Congress COGI, Paris, Franciaország.)
- 13 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (2002): Bone markers during the pregnancy előadás (17th. European Congress of Obstetrics and Gynecology EAGO / EBCOG Prága,Csehország)
- 14 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (2003): Bone density during pregnancy and lactation. közölt előadás (World Congress COGI Berlin, BONE 32 (5): S180 Suppl. S MAY 2003.)

- 15 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (2003): Bone homeostasis and markers during pregnancy, közölt előadás (Osteoporosis International Congress Japan, Osaka, Osteoporosis International, Suppl. volum 23, 2003.)
- 16 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (2004): The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. közölt előadás (Osteoporosis International Congress Brazilia, Rio de Janeiro, Osteoporosis Int. 15 (8): 670-670 aug. 2004.)
- 17 **Móré Cs**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A (2004), Bonemarkers during pregnancy and lactation, előadás (11th World Congress Gynecological Endocrinology, Firenze, Olaszország.)