

Wojciech Nosowicz

„Ocena wpływu terapii L-tyroksyną na mineralną gęstość kości u chorych z nowotworami tarczycy”.

„The effect of L-thyroxin therapy on bone mineral density in patients with thyroid cancer.”

Rozprawa doktorska

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Promotor: Prof. dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska

Poznań 2012

Serdecznie dziękuję
Pani Profesor Wandzie Horst-Sikorskiej
za pomoc na wszystkich etapach
powstawania niniejszej rozprawy doktorskiej
oraz za okazaną wyrozumiałość.

Dziękuję wszystkim Pracownikom
Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej
za wsparcie przy zbieraniu materiału i
tworzeniu niniejszej pracy.

Dziękuję również Pracownikom
Kliniki Endokrynologii,
Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych
za okazaną życzliwość i pomoc
w uzyskaniu materiału do badań.

Dziękuję Pracownikom
Centralnego Laboratorium
i Pracowni Densytometrii
Szpitala im. Heliodora Święcickiego
za pomoc w wykonaniu oznaczeń
wykorzystanych w niniejszej pracy.

Pracę dedykuję
Patricji, Konstancji,
Tytusowi i Ksaweremu
oraz Rodzicom.

Spis treści

	Spis treści	1
	Wykaz skrótów	3
1.	Wstęp	5
1.1.	Wprowadzenie	5
1.2	Budowa i rola tarczycy	6
1.3	Rak tarczycy	8
1.3.1	Epidemiologia raka tarczycy.....	8
1.3.2	Klasyfikacja nowotworów tarczycy.....	8
1.3.3	Objawy kliniczne raka tarczycy.....	9
1.3.4	Diagnostyka raka tarczycy.....	9
1.3.5	Leczenie raka tarczycy.....	9
1.4	Nadczynność tarczycy	10
1.5	Budowa i funkcja kości	13
1.5.1	Budowa kości.....	13
1.5.2	Funkcja kości.....	14
1.5.3	Funkcja komórek kości.....	15
1.6	Markery obrotu kostnego	18
1.6.1	Markery kościotworzenia.....	19
1.6.2	Osteokalcyna	19
1.6.3	N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I.....	19
1.6.4	Fosfataza zasadowa- izoenzym kostny.....	20
1.6.5	Markery resorpcji kości.....	20
1.6.6	C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (β - CrossLaps) ...	20
1.6.7	Pirydynolina i Dezoksyperydynolina.....	20
1.7	Osteoporoza	21
1.7.1	Definicja osteoporozy.....	21
1.7.2	Epidemiologia osteoporozy i złamańiskoenergetycznych.....	21
1.7.3	Podział osteoporozy.....	21
1.7.4	Przyczyny osteoporozy.....	23
1.7.5	Kryteria rozpoznania osteoporozy.....	24
1.7.6	Kalkulator ryzyka złamań osteoporotycznych FRAX.....	24

1.7.7	Czynniki ryzyka osteoporozy.....	25
1.7.8	Osteoporoza jako choroba kości.....	25
1.7.9	Objawy kliniczne osteoporozy.....	26
1.7.10	Wpływ TSH, PTH, estrogenów i kalcytoniny na kość.....	26
2	Cel pracy	30
3	Materiał i metody	31
3.1	Materiał	31
3.2	Metody	31
3.2.1	Rekrutacja pacjentów do badania.....	31
3.2.2	Harmonogram prowadzenia badania.....	31
3.2.3	Badanie gęstości kości (BMD).....	32
3.2.4	Ocena 10-cio letniego ryzyka złamania osteoporotycznego i 10-cio letniego złamania końca bliższego kości udowej (FRAX).....	32
3.2.5	Markery obrotu kostnego.....	33
3.2.6	Przebieg badania.....	33
3.2.6	Opracowanie statystyczne wyników.....	34
4	Wyniki	35
4.1	Grupa mężczyzn	35
4.2	Grupa kobiet - przed menopauzą	42
4.3	Grupa kobiet - po menopauzie	51
5	Dyskusja	64
6	Wnioski	74
7	Piśmiennictwo	75
8	Wykaz rycin i tabel	82
9	Załączniki	84
10	Streszczenie	90
11	Summary	93

Wykaz skrótów.

- BAC - cienkoigłowa biopsja aspiracyjna
- b-ALP - Frakcja kostna alkalicznej fosfatazy
- bkkk - bliższy koniec kości udowej
- BMD – ang. bone mineral density (mineralna gęstość kości)
- BMI – ang. body mass index
- cAMP – cykliczny adenozynomonofosforan
- CT – kalcytonina
- CTx - C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I
- DEXA – ang. dual-energy X-ray absorptiometry
- DMP1- ang. dentin matrix protein-1
- DPD - dezoksypirydolina
- FGF - czynnik wzrostu fibroblastów
- FRAX – ang. Fracture Risk Assessment Tool
- fT₃ - wolna trójiodotyronina
- fT₄ - wolna tyroksyna
- GH - hormon wzrostu
- GKS – glikokortykosterydy
- GLA - kwas gamma karboksylglutarowego
- GM-CSF – ang. Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
- IGF-1- insulinopodobnego czynnika wzrostu 1
- LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości
- LRP5 – ang. low density lipoprotein co-receptor 5
- LRP6 – ang. low density lipoprotein co-receptor 6
- LSD – ang. least significant difference
- NTx - N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I
- OC – osteokalcyna
- OPG – osteoprotegeryna
- P1NP - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1
- PGE₂ –prostaglandyna E₂
- PTH – parathormon
- PYD - Pirydynolina
- RANK – ang. Receptor Activator for Nuclear Factor κ B

RANKL – ang. Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand

T₃ – trójdotyronina, 3,5,3'-trójdotyronina

T₄ – tyroksyna, 3,5,3'5'-tetrajodo-L-tyronina

TBA – ang. thyroxine binding albumins

TBG – ang. thyroxine binding globulin

TBPA – ang. thyroxine binding prealbumins

TG – tyreoglobulina

TNFR – ang. tumor necrosis factor receptor

TRH - tyreoliberyna

TSH – tyreotropina

USG - badanie ultrasonograficzne

D₃ - 1,25[OH]₂D- dihydroksycholekalcyferol

Wnt – ang. Wingless-type like signalli

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie.

W gruczole tarczycy syntetyzowane są hormony odpowiedzialne za liczne procesy metaboliczne. Zachwianie równowagi ich wydzielania i degradacji wpływa na zaburzenie homeostazy ustroju. Jednym z układów w obrębie, którego można spodziewać się patologii w razie występowania zaburzeń funkcji tarczycy jest układ kostny.

Terapia chorób tarczycy polega na hamowaniu nadmiernej aktywności hormonalnej, substytuowaniu deficytu wydzielania, a w razie patologii morfologicznej (gruczolaki, torbiele, raki) konieczne jest częściowe lub całkowite usunięcie gruczołu. U chorych leczonych z powodu raka tarczycy po całkowitej strumektomii i następczej ablacji I^{131} zgodnie z wytycznymi podawane są wysokie dawki L-tyroksyny, tak by uzyskać efekt supresji wydzielania TSH.

Dostępne dane nie są w pełni jednoznacznie co do wpływu tego postępowania na kość. [1-18]. Wydaje się prawdopodobne, że jatrogena nadczynność tarczycy wywołana wysoką dawką L-tyroksyny może powodować analogicznie do pierwotnej nadczynności, przyspieszenie metabolizmu kości prowadząc do osteoporozy.

Biochemicznymi znacznikami wykorzystywanymi do oceny metabolizmu kości zgodnie z danymi piśmiennictwa są N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1 (P1NP) oraz C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu 1 (β CrossLaps, CTx). Dostępne badania wykazują istotny wzrost tych markerów wśród pacjentów leczonych supresyjnymi dawkami L-thyroxyny [19,20]. Nieco rzadziej jako wykładnik kościotworzenia była oceniana osteokalcyna (OC) [21].

Potencjalnie negatywny wpływ nadczynności tarczycy wywołanej podawaniem L-tyroksyny był przesłanką do sformułowania hipotezy niniejszej pracy [21-29]. Postanowiono ocenić, czy terapia tyroksyną będzie skutkować obniżeniem wartości mineralnej gęstości kości (BMD) oraz przyspieszeniem obrotu kostnego, oceniane zmianami poziomu stężeń biochemicznych znaczników metabolizmu kostnego.

1.2. Budowa i rola tarczycy.

Tarczycyca powstaje w życiu płodowym z endodermy, a pierwsze komórki pęcherzykowe pojawiają się w 10 tygodniu życia. Zdolność do tworzenia koloidu i sekrecji tyroksyny (T_4) stwierdza się już w 11 tygodniu życia płodowego.

Komórki C powstają z neuroektodermy, ich różnicowanie kończy się około 10 tygodnia życia płodowego. Wydzielanie kalcytoniny (CT) rozpoczyna się od II trymestru ciąży [30].

Funkcja wewnątrzwydzielnicza gruczołu tarczowego warunkuje prawidłowy rozwój i funkcjonowanie ludzkiego organizmu we wszystkich okresach jego życia. Ma ona wpływ na przemiany białkowe, tłuszczowe i węglowodanowe, bilans wodny, rozwój i czynność układu nerwowego, aktywność miocytów, a także metabolizm kostny [30].

Pierwszego opisu przypadku chorej na nadczynność tarczycy z jednoczesnymi zmianami w układzie kostnym dokonał von Reclinghausen w 1891 roku [31].

Hormony tarczycy mają wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Na powierzchni osteoblastów stwierdzono obecność: receptorów dla tyroksyny (T_4) i trójodotyroniny (T_3), z kolei na powierzchni osteoklastów jedynie dla receptorów tyroksynowych [2,3,7,32,33].

Dowodzono występowania bezpośredniego, hamującego wpływu tyroksyny na różnicowanie i dojrzewanie osteoblastów poprzez swoiste receptory dla tego hormonu na komórkach preosteoblastów [4,17].

Hormony tarczycy po uwolnieniu do krwi wiążą się w 99,98% z białkami nośnikowymi:

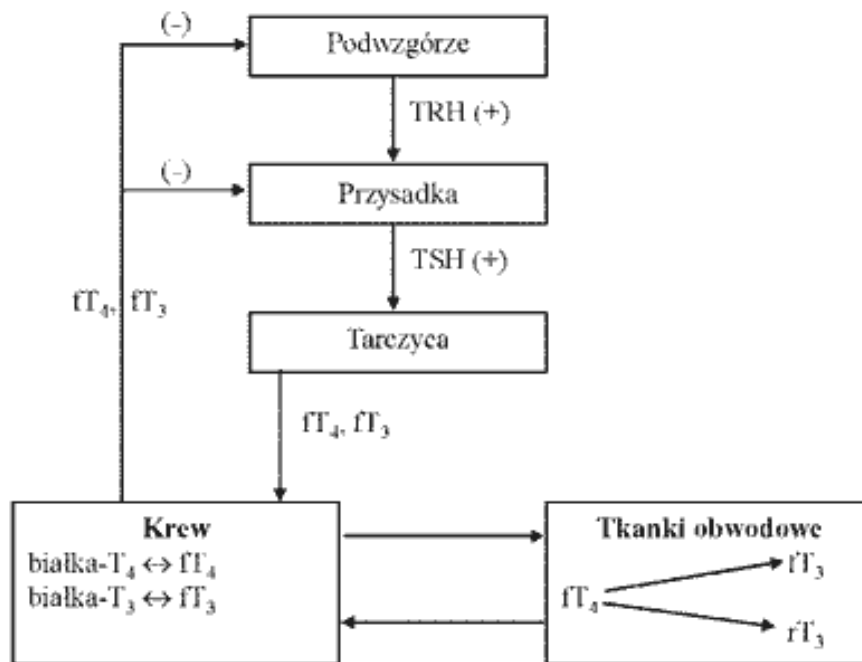
- Globuliną wiążącą hormony tarczycy (ang. thyroxine binding globulin-TBG)
- Prealbuminami wiążącymi hormony tarczycy (ang. thyroxine binding prealbumins - TBPA)
- Albuminami wiążącymi hormony tarczycy (ang. thyroxine binding albumins - TBA)

Głównym produktem wytwarzanym przez tarczycę jest 3,5,3'5'-tetrajodo-L-tyronina (T_4), która ulega konwersji do jeszcze bardziej aktywnego hormonu 3,5,3'-trójodotyronina (T_3) pod wpływem 3-dejodynazy. Część wytworzonych hormonów T_3 i T_4 w połączeniu z tyreoglobuliną (TG) jest magazynowana w koloidzie pęcherzyków tarczycy [30].

Regulacja wydzielania przez tarczycę T_3 i T_4 odbywa się w osi podwzgórze-przysadka-tarczycy (ryc.1). Regulacja ta polega na ujemnym sprzężeniu zwrotnym pomiędzy

przysadką a tarczycą lub podwzgórzem a tarczycą. Tyreotropina (TSH) wydzielana przez przedni płat przysadki pobudza komórki pęcherzykowe do uwalniania T_4 . Hormony tarczycy w swojej wolnej postaci (nie związanej z białkami nośnikowymi) hamują wydzielanie TSH, przy czym bezpośredni wpływ ma tylko wolna trójjodotyronina (fT_3). Wolna tyroksyna (fT_4) wnika do komórek tyreotropowych przysadki gdzie ulega konwersji do fT_3 .

Ryc. 1. Schemat regulacji w osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. / opracowanie na podstawie Thyroid and bone za A.I.Gogalos i wsp. [17].



TSH jest podstawowym hormonalnym regulatorem rozwoju i wzrostu gruczołu tarczowego oraz stymulatorem biosyntezy i wydzielania hormonów tarczycy. Działa poprzez receptory obecne w błonie komórkowej tyreocytów.

Kolejnym piętrem regulacji funkcji wewnątrzwydzielniczej tarczycy jest podwzgórze wydzielające neurohormon tyreoliberynę (TRH) pobudzającą przysadkę do wydzielania TSH. Hamowanie wydzielania TRH odbywa się pośrednio poprzez hormony tarczycy T_3 i T_4 , które pobudzają produkcję somatostatyny (SS) odpowiedzialnej między innymi za bezpośrednie hamowanie uwalniania przez TRH [30].

Fakt, że TSH jest głównym stymulatorem wzrostu gruczołu tarczowego również w tarczycy zmienionej nowotworowo niesie za sobą implikacje kliniczne. Zgodnie z tą przesłanką stosuje się L-tyroksynę w dawkach supresyjnych dla wydzielania TSH w celu hamowania ewentualnego pobudzania pozostałych nowotworowych komórek tarczycy.

1.3. Rak tarczycy.

1.3.1. Epidemiologia raka tarczycy.

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się najczęściej z komórek nabłonka pęcherzykowego tarczycy (rak brodawkowy i pęcherzykowy) lub komórek około pęcherzykowych - komórki C (rak rdzeniasty) [25,30].

W 1980 roku odnotowano 314 zachorowań na raka tarczycy (ICD-10 C73), w 2004 roku współczynnik zachorowań w Polsce wynosił dla mężczyzn 1,1/100000 i 4,3/100000 dla kobiet [25,34]. Odpowiada to 1400 nowym zachorowaniom w ciągu roku. Wcześniejsze dane epidemiologiczne wskazują, że rak tarczycy występuje trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn [34]. W roku 2010 zarejestrowano 2192 nowych zachorowań na ten typ nowotworu w tym 1808 kobiet i 384 mężczyzn. Wskazuje to na wzrost liczby kobiet z nowo rozpoznany rakiem tarczycy w stosunku do mężczyzn (odpowiednio 4,7:1) [35]. Systematyczny wzrost zachorowań na ten typ nowotworu świadczy o narastającej skali oraz liczbie chorych objętej opieką.

Najczęściej występującym typem histopatologicznym raka tarczycy jest rak brodawkowy, który stanowi około 60-80% przypadków. Rak pęcherzykowy występuje w ok. 10-30% przypadków, a rak rdzeniasty z częstością 5-10%. Rak anaplastyczny i inne typy histopatologiczne są stosunkowo rzadkie [25].

Rokowanie dla chorych z rakiem tarczycy typu brodawkowego i pęcherzykowego rozpoznany w wczesnych stadiach, w porównaniu do chorych na inne choroby nowotworowe, jest stosunkowo pomyślne, a 10-letni czas przeżycia osiąga 85% chorych [25,34].

1.3.2. Klasyfikacja nowotworów tarczycy.

Według klasyfikacji WHO z 1988 (Hedinger i wsp.) guzy tarczycy dzieli się na:

Guzy nabłonkowe

Łagodne

Gruzołak pęcherzykowy

Inne gruczolaki

Złośliwe

Rak pęcherzykowy

Rak brodawkowy

Rak rdzeniasty

Rak niezróżnicowany

Inne raki

Guzy nienabłonkowe

Łagodne

Złośliwe

Chłoniaki złośliwe

Guzy różne

Guzy wtórne

Guzy niesklasyfikowane

Zmiany guzopodobne

1.3.3. Objawy kliniczne raka tarczycy.

Obraz kliniczny chorych z nowotworem tarczycy nie jest bardzo charakterystyczny. Często choroba przebiega bezobjawowo. U pacjentów z rakiem pęcherzykowym sporadycznie mogą wystąpić objawy nadczynności tarczycy.

Objawami, które mogą nasuwać podejrzenie choroby nowotworowej są: twarde, szybko rosnący guz tarczycy; powiększenie węzłów chłonnych szyi, porażenie strun głosowych, problemy z przełykaniem. Rak może jednak występować także w postaci niebolesnych guzków, nieraz małych rozmiarów (<1 cm) bez powiększonych węzłów chłonnych [30].

1.3.4. Diagnostyka raka tarczycy.

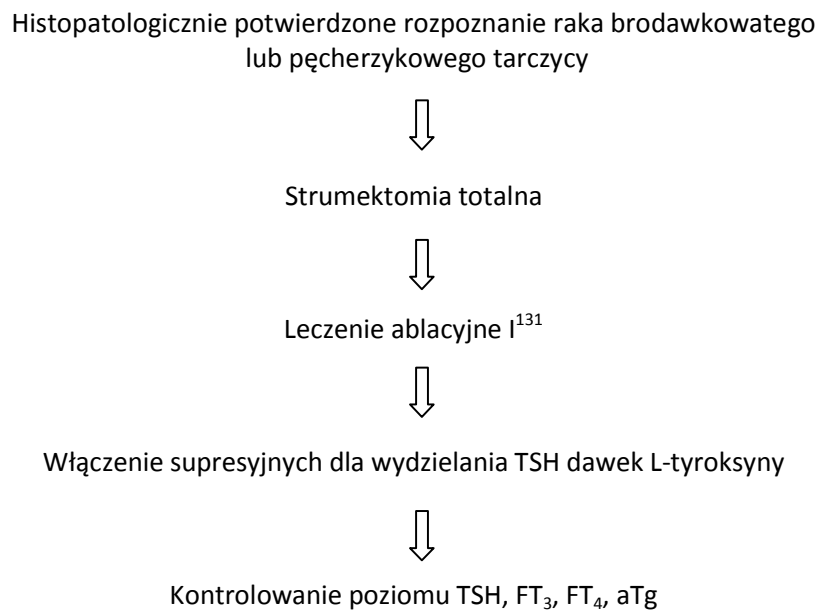
Podejrzenie raka tarczycy stawiane jest na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego. Kolejnym etapem diagnostyki jest badanie ultrasonograficzne (USG) szyi z tarczycą i węzłami chłonnymi, uzupełnione cienkoigłową biopsją aspiracyjną (BAC) guzków. O ostatecznej diagnozie zawsze decyduje wynik badania histopatologicznego [25,30]. Badania scyntygraficzne służą obecnie głównie poszukiwaniu ognisk przerzutowych raka.

1.3.5. Leczenie raka tarczycy.

Leczenie raka tarczycy jest wieloetapowe. Po chirurgicznym, radykalnym usunięciu gruczołu tarczowego podawany jest I^{131} w celu zniszczenia pozostawionej po leczeniu operacyjnym resztkowej tkanki tarczycowej oraz ewentualnych ognisk przerzutowych. Takie działanie wykorzystuje wysokie zróżnicowanie komórek nowotworów tarczycy i związaną z tym dużą zdolność wychwytu I^{131} (ablacja) [25].

Najsilniejszym czynnikiem stymulującym komórki tarczycy do wzrostu, również zmienionych nowotworowo jest hormon TSH. Dalsze postępowanie polega na podawaniu preparatów L-tyroksyny, najczęściej do końca życia, w dawkach całkowicie hamujących jego wydzielanie (leczenie supresyjne). W związku z tym czas występowania nadczynności tarczycy (jatrogennej) u chorych leczonych supresyjnymi dawkami hormonów tarczycy jest zdecydowanie dłuższy niż u pacjentów z nadczynnością pierwotną lub wtórną wywołaną innymi czynnikami. U tych ostatnich okres trwania nadczynności tarczycy jest ograniczony, a leczenie doprowadza do eutyreozы. Z kolei w sytuacji popromiennej lub pooperacyjnej niedoczynności tarczycy prowadzi się suplementację preparatami L-tyroksyny w dawkach adekwatnych do osiągnięcia fizjologicznych poziomów TSH i fT_3 oraz fT_4 . Ceną postępowania terapeutycznego u pacjentów leczonych z powodu raka tarczycy jest utrzymanie chorego przez kilkanaście i więcej lat w stanie farmakologicznej nadczynności tarczycy.

Ryc. 2 Algorytm postępowania u pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznie brodawkowatym i pęcherzykowym rakiem tarczycy.



1.4. Nadczynność tarczycy.

Nadczynności tarczycy ma istotny, wielokierunkowy, negatywny wpływ na organizm człowieka. Nadmiar hormonów tarczycy, prowadzi do przyspieszenie tempa wielu przemian metabolicznych [13,17,23,29,30].

Obraz kliniczny w znacznym stopniu zależy od nadmiernego pobudzenia części współczulnej autonomicznego układu nerwowego. Objawy kliniczne, które występują u większości pacjentów to: uczucie gorąca, nadmierna potliwość skóry, drżenie rąk, chudnięcie pomimo dobrego apetytu, biegunka, duże pragnienie, bezsenność, wzrost pobudliwości nerwowej i przyspieszenie czynności serca z tendencją do zaburzeń rytmu (głównie migotanie przedsionków) oraz osłabienie siły mięśniowej [30].

Zgodnie z wieloma publikacjami występowanie nadmiernych stężeń jodotyronin, także jatrogennych, może być powodem zaburzeń metabolizmu kości, analogicznych do występujących w nadczynności tarczycy [30,36-45].

W przypadku chorych z rakiem tarczycy o nasileniu zmian w kościach decydować powinien czas, w którym pacjent utrzymywany jest w stanie nadczynności spowodowanej podawaniem L-tyroksyny [19,46-48].

Funkcjonuje twierdzenie, że kliniczną konsekwencją długotrwałej nadczynności tarczycy jest wywołanie osteoporozy wtórnej. Sytuacja chorych leczonych z powodu raka tarczycy jest szczególna, a z uwagi na schorzenie podstawowe jatrogena nadczynność tarczycy utrzymywana jest przez wiele lat, często do końca życia. Doprowadzając do takiej sytuacji klinicznej powinniśmy szukać odpowiedzi na pytanie czy standardowym elementem rutynowego postępowanie w trakcie leczenia chorych z nowotworem tarczycy powinno być podjęcie równoległego leczenia zapobiegającego zmianom w kości (profilaktyka osteoporozy).

Zmiany w obrębie układu kostnego, które występują w przebiegu nadczynności tarczycy wynikają z zaburzenia zachodzących w obrębie kości przemian metabolicznych. Za podstawową przyczynę zmniejszania mineralnej gęstości kości u pacjentów z nadczynnością tarczycy uważa się zwiększenie tempa przebudowy kości wynikającego z przyspieszenia procesów resorpcji. Stan hyperresorpcji jest z dużym trudem równoważony przez procesy odbudowy w kości, a dodatkowe skrócenie czasu mineralizacji upośledza jakość kości.

Różnice między czasem potrzebnym do uzyskania dojrzałości i pełnej zdolności enzymatycznej osteoklastów, który wynosi 14 dni w stosunku do osteoblastów, które dojrzałość uzyskują po 100 dniach jest częściową odpowiedzią na powyższe twierdzenie.

Preosteoklasty pochodzą z linii komórek macierzystych układu krwiotwórczego, z linii monocytarno-makrofagowej i komórek olbrzymich [30,49,50].

Preosteoblasty powstają z komórek prekursorowych pochodzenia mezenchymalnego. Po uzyskaniu pełnej dojrzałości jako osteoblasty wykazują zdolność do kościotworzenia.

Wzrost wydzielania hormonów tarczycy, stwierdzany w jej nadczynności, wpływa na zwiększenie produkcji cytokin – TNF alfa, IL-1, i IL-8. Związki te w ponad fizjologicznych stężeniach upośledzają procesy syntezy kości przy jednoczesnym zwiększeniu tempa jej resorpcji [2,3,32]. Przyspieszenie procesów resorpcji kości (hiperesorpcja) doprowadza do nadmiernej porowatości kości powodując wzrost ryzyka złamań. Synteza kości ulega wprawdzie także zwiększeniu, jednak jej intensywność i wydajność nie jest w stanie w pełni dorównać ubytkom spowodowanym nadmiernym niszczeniem.

Wpływ podwyższonego poziomu hormonów tarczycy na kość z jednoczesnym zahamowaniem wydzielania TSH jest interesujący z punktu widzenia klinicznego. Dostępne wyniki opublikowanych badań wskazywały, że wysokie stężenia tyroksyny i trójdotyroniny mogą być przyczyną wtórnej osteoporozy [22,51,52]

Rozpoczęcie leczenia w nadczynności tarczycy powinno być jak w każdej wtórnej nadczynności, jak najszybsze by przerywać działanie negatywnych bodźców. Uważa się, że stwarza to warunki do przywrócenia równowagi przemian metabolicznych. Zwykle wystarczającym sposobem terapii osteoporozy wtórnej, także w przebiegu nadczynności tarczycy jest skuteczne wyleczenie choroby podstawowej. Stan kości ulega wówczas spontanicznej poprawie po upływie 3 do 6 miesięcy [53].

Sytuacja chorych leczonych supresyjnymi dawkami hormonów tarczycy jest odmienna. Z powodu choroby podstawowej są oni wprowadzani w stan długotrwałej nadczynności z wszystkimi jej konsekwencjami. Niektóre dane z piśmiennictwa wskazują na istotną różnicę wpływu supresyjnych dawek L-tyroksyny na pojawienie się osteoporozy w grupach pacjentek przed i po menopauzie [24]. Z kolei inne, że wpływ dawek supresyjnych L-tyroksyny na rozwój osteoporozy nie jest zależny od wieku pacjenta [15,54].

W przebiegu nadczynności tarczycy może wystąpić także zaburzenie wydzielania parathormonu (PTH), co ma wpływ na tempo i aktywność przemian kostnych. Obserwowany jest spadek, a następnie wzrost syntezy parathormonu. Powodem wystąpienia tych zjawisk jest fakt, iż w rezultacie pierwotnego pobudzenia procesów resorpcji przez hormony tarczycy, dochodzi do wzrostu poziomu wapnia w surowicy z następnym zmniejszeniem wydzielania PTH. W konsekwencji zakłóceniu ulegają

procesy hydroksylacji witaminy D₃. Zaburza to wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz wtórną jego resorpcję z moczu [35,77]. Występujące w nadczynności tarczycy biegunki, dodatkowo upośledzają wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. W konsekwencji dochodzi do hipokalcemii, która stanowi bodziec do zwiększenia syntezy PTH.

1.5. Budowa i funkcja kości.

1.5.1. Budowa kości.

Struktura tkanki kostnej różni się w zależności od miejsca występowania i pełnionej funkcji.

Kości długie są zbudowane z grubej i zbitej warstwy zewnętrznej (kora zbita kości), która zależnie od wieku osteonu (stanowiącego jednostkę budowy kości) jest w 70-90% uwapniona. Kości płaskie są zbudowane z cienkiej, zewnętrznej warstwy kości korowej zbitej oraz części wewnętrznej o różnych wymiarach tworzących kość gąbczastą (beleczkową). Kość gąbczasta jest uwapniona w 15-25%, pozostałe 75-85% objętości stanowi szpik, tkanka tłuszczowa i łączna. Kość gąbczasta występuje także w nasadach kości długich [30,50,55,56].

Za prawidłową strukturę kości zbitej uważa się kość, której struktura jest widoczna w postaci równoległych warstw macierzy lub osteonów o koncentrycznym układzie blaszek, które otaczają naczynia krwionośne. W tym typie kości komórki są połączone wypustkami przebiegającymi w promieniście ułożonych kanałkach (kanały Havers'a).

W okresie wzrostu oraz w kostninie zrostu złamania mamy do czynienia z kością plecionkową o wyższym stosunku objętości komórek do macierzy niż w kości gąbczastej. Jest to forma tymczasowa, niedojrzała kości, którą z czasem zastąpi bardziej uporządkowana, kość zbita.

Populacje komórek kostnych stanowią osteoblasty, osteoklasty i osteocyty. Odrębną kategorię stanowią komórki prekursorowe, które pod wpływem odpowiednich bodźców różnicują się w osteoklasty i osteoblasty, a te ostatnie po zakończeniu procesu kościotworzenia i wytworzeniu macierzy kostnej ostatecznie przekształcają się w osteocyty [30,50,55].

1.5.2. Funkcja kości.

Szkielet człowieka pełni rolę mechaniczną i podporową, umożliwiając poruszanie się oraz zapewnia ochronę ważnych życiowo narządów, odgrywa także ważną rolę metaboliczną. Stanowi istotny magazyn jonów wapnia i fosforanów. Zdeponowany w kości wapń może zostać bardzo szybko uruchomiony w sytuacji, gdy jest niezbędny do zapewnienia czynności życiowych ustroju takich jak przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, udział w procesach krzepnięcia, regeneracja tkanek (w tym uszkodzonej kości), utrzymanie ciągłości błon śluzowych, łączność międzykomórkowa, perystaltyka i czynność aparatu rzęskowego w drogach oddechowych.

Głównymi regulatorami gospodarki wapniowo-fosforanowej są parathormon (PTH), kalcytonina (CT) i aktywna forma witaminy D₃ (1,25[OH]₂D-dihydroksycholekalcyferol).

Efektom działania PTH jest wzrost stężenia wapnia we krwi. PTH jest kluczowym hormonem dla zapewnienia homeostazy wapniowej ustroju. Odbywa się ona w pierwszej kolejności poprzez mobilizację wapnia z kości na drodze pobudzenia resorpcji poprzez stymulację wzrostu i dojrzewania osteoklastów [4,30,50,55]. Syntetyzowany w nadmiarze parathormon wywołuje niszczenie kości, w następstwie intensyfikacji procesów resorpcji, gdyż procesy syntezy nie są w stanie w dłuższym okresie czasu uzupełnić powstającej utraty kości. Doprowadza to do zmniejszenia wartości gęstości mineralnej kości (BMD). PTH zwiększa również wchłanianie wapnia w jelicie oraz hamuje wydalanie tego jonu przez nerki.

Prokalcytonina wytwarzana jest przez neuroendokryne komórki C tarczycy, gdzie dochodzi do jej przemiany w kalcytoninę, która odgrywa istotną rolę w regulacji poziomu wapnia i fosforanów we krwi. Jej uwalnianie zależy od stężenia tych jonów w surowicy. Bezpośrednim bodźcem do wydzielania kalcytoniny jest wzrost stężenia wapnia we krwi. Wszystkie jej działania prowadzą do obniżenia stężenia wapnia we krwi. Wpływ kalcytoniny na tkankę kostną polega na hamowaniu resorpcji kości przez osteoklasty, czego efektem jest zmniejszenie uwalniania wapnia z kości do krwi. Kalcytonina zwiększa wydalanie wapnia i fosforanów przez nerki oraz zmniejsza wchłanianie wapnia w jelicie cienkim.

Działanie regulacyjne aktywnej witaminy D₃ polega na zwiększeniu wchłaniania wapnia w jelitach i hamowaniu wydalania go przez nerki. W zależności od wielkości spożycia wapnia z pokarmem dochodzi do jego przesunięcia z kości, lub do kości. Można uważać kość za rezerwuar mobilnego wapnia. Jest to możliwe dzięki składnikom macierzy

pozakomórkowej, która składa się z organicznego osteoidu tworzonego głównie przez kolagen typu I oraz fazy mineralnej w postaci słabo wykrywalnego hydroksyapatytu.

Na homeostazę wapnia i przebudowę kości mają wpływ również inne hormony, co decyduje o dużej złożoności tego procesu. Hormonami o działaniu proanabolicznym na kość jest hormon wzrostu, insulina oraz hormony płciowe.

Wybitne działanie kataboliczne na kość mają glikokortykosterydy (GKS), które przyspieszają resorpcję kości między innymi poprzez hamowanie ekspresji genu osteoprotegeryny (OPG) i tym samym zwiększają wzrost i aktywację osteoklastów poprzez zachodzące łącznie RANK/RANKL [57]. Mechanizm ten pobudza różnicowanie preosteoklastów w osteoklasty. Dodatkowo na drodze hamowania syntezy aktywnej witaminy D₃ GKS zmniejszają wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz jego reabsorpcję z moczu. Powstająca hipocalcemia wtórnie pobudza wydzielanie PTH wywołując wtórną nadczynność przytarczyc [58].

W sytuacjach patologicznych dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy resorpcją i kościotworzeniem, a utrzymanie homeostazy mineralnej ustroju odbywa się kosztem mechanicznej funkcji kości. Nadmierna resorpcja doprowadza do spadku wytrzymałości kości i zwiększenia jej podatności na złamania.

Metabolizm kostny oraz jego dynamika w istotny sposób zależą od wieku. Kości podlegają stałej przebudowie przez całe życie, dzięki czemu możliwa jest naprawa mikrouszkodzeń w strukturze kości oraz jej naprawa po złamaniach, co zapobiega ich osłabieniu i ewentualnym złamaniom. W okresie wzrostu (okres dzieciństwa i wczesnej młodości) obserwuje się przyrost masy kostnej. W tym czasie przeważają procesy kościotworzenia nad resorpcją, dzięki temu dochodzi do wzrostu kości na jej długość oraz grubość. Proces ten przebiega do momentu uzyskania szczytowej masy kostnej osiąganą około 25-30 roku życia. Wcześniej doniesienia podają za wiek zakończenia przyrostu masy kostnej zakończenie okresu dojrzewania, a więc ok. 15-18 roku życia [55]. Po tym okresie następuje względna stabilizacja (okres równoważenia ilości niszczonej i syntetyzowanej kości), którą gwałtownie kończy u kobiet okres klimakterium. U mężczyzn przewaga ubytku kości nad jej syntezą zachodzi wolniej, jednak po 70-75 roku życia i tu mamy także do czynienia z przewagą resorpcji nad kościotworzeniem. [30,55,59]

1.5.3. Funkcja komórek kości.

Każda z komórek kości, osteoblast, osteoklast i osteocyt pełni inną, specyficzną rolę w budowie i funkcji kości.

Osteoklasty są komórkami wielojądrzastymi, a ich podstawową funkcją jest resorpcja kości. Na powierzchni osteoklastów znajdują się m.in. receptory dla tyroksyny. Osteoklasty dzięki białkom adhezyjnym, integrynom łączą się z powierzchnią kości przez sekwencje RGD (Arg-Gly-Asp), które wchodzi w skład białek wiążących: vitonektyn, ostoponin i sialoprotein kostnych II [78]. Białka te są rozpoznawane głównie przez rodzinę α_v integryn, głównie $\alpha_v\beta_3$ oraz $\alpha_v\beta_5$. Te ostatnie uznane zostały za marker prekursorów osteoklastów, a $\alpha_v\beta_3$ dojrzałych osteoklastów. W cytoplazmie osteoklastów znajdują się liczne lizosomy zawierające enzymy lityczne, głównie katepsyny K [50,55,60,79].

Inicjacja resorpcji kości zachodzi w wyniku działania jonów wodorowych powstających z połączenia wody i dwutlenku węgla. Powstały kwas węglowy dysocjuje do jonów wodorowych i HCO_3^- , który wymieniany jest na jony chlorkowe. Te w jamce resorpcyjnej łączą się z jonami wodorowymi tworząc kwas. Środowisko zostaje zmienione do pH 4,5 co hamuje mineralizację kości. Doprowadza do rozpuszczenia i wypłukania wapnia z powierzchni kości, umożliwiając działanie wydzielanych przez osteoklast proteaz kwaśnych na odsłoniętą część organiczną beleczek kostnych i ich niszczenia [50,55].

Osteoblasty są komórkami jednojądrzastymi, których główną funkcją jest synteza i wydzielanie kompleksów złożonych z kolagenu i proteoglikanów, z których powstaje osteoid będący częścią organiczną macierzy. Osteoblasty uczestniczą w mineralizacji macierzy poprzez sekrecję fosfatazy zasadowej i osteokalcyny [50,55,79].

Na powierzchni osteoblastów stwierdzono obecność receptorów dla tyroksyny, trójdotyroniny, PTH i witaminy D_3 .

W rezultacie mineralizacji i zamknięcia osteoblastu przez otaczającą go macierz powstaje osteocyt, który utrzymuje połączenia z innymi osteocytami i położonymi na powierzchni osteoblastami. Dzięki tym połączeniom przebiegającym w kanalikach kostnych utrzymana jest łączność z naczyniami krwionośnymi przebiegającymi w kości. Osteocyty uważane są obecnie za kluczowe w procesie budowy kości. Poza rolę utrzymania wymiany mineralnej w macierzy osteocyty pełnią rolę mechanoreceptora, który reaguje na napięcie mechaniczne, mikrourazy i mikroślama. Są one silnym stymulatorem procesu przebudowy kości i zmiany wewnętrznej mikroarchitektury blaszek kostnych. Osteocyty wykazują ekspresję takich cząsteczek jak DMP1 (ang. dentin matrix protein-1) i sklerostyna, uznawana obecnie za ważne białko kontrolujące mechanizmy negatywnie kontrolujące syntezę kości. Jej niedobór koreluje z wysoką masą kostną, co widoczne jest w sklerostezie charakteryzującej się wysokim wzrostem, zniekształceniem twarzoczaszki i wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym. Obecnie poznano przyczynę tej

dziedziczonej autosomalnie choroby. Jest nią mutacja genu SOST w chromosomie 17 (region 17q12-q21;delecja 52kb). Konsekwencją tej patologii jest deficyt białka sklerostyny co skutkuje zwiększoną masą kostną bez zmniejszenia jakości kości u tych chorych. Ekspresja tego genu dotyczy tylko dojrzałych osteocytów, stąd uważa się, że układ SOST/sklerostyna stanowi mechanizm regulujący syntezę masy kostnej, poprzez hamowanie linii osteoblastycznej [60]. Na powierzchni komórek hamuje przekazywanie sygnałów szlakiem Wnt (ang. Wingless-type like signalling) co przeciwdziała aktywacji, proliferacji i różnicowania osteoblastów z komórek mezenchymalnych. W zdrowej kości, która nie ulega mikrourazom i nadmiernym napięciom, osteocyty wydzielają sklerostynę i dzięki temu utrzymywana jest równowaga przebudowy. Z tego powodu osoby o niskiej aktywności fizycznej, u których kość jest obciążana w niewielkim stopniu dochodzi do zwiększonego uwalniania sklerostyny przez osteocyty. W sytuacji uszkodzenia kości sekrecja sklerostyny przez dojrzałe osteocyty jest hamowana, przechylając intensywność remodelingu kości na stronę procesów naprawczych, czyli kościotworzenia [60-62]. Podobna sytuacja zachodzi u osób aktywnych, które regularnie obciążają kości. Konsekwencją jest hamowanie wydzielania sklerostyny i większa aktywność osteoblastów, a w efekcie większa wytrzymałość kości.

Szlak Wnt jest jedną z dróg aktywowania preosteoblastów do różnicowania w osteoblasty i tym samym działa stymulująco na proces kościotworzenia. Sklerostyna poprzez związanie koreceptorów LRP5 i LRP6 (ang. low density lipoprotein co-receptor) wielofunkcyjnych części receptora dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) będących modulatorem przekaźnictwa pozakomórkowego, jest inhibitorem szlaku Wnt [60,63]. Przekaźnictwo drogą Wnt stanowi o sile kości nie tylko poprzez pobudzanie różnicowania komórek w kierunku osteoblastów i formowania nowej kości ale hamuje również procesy resorpcji poprzez blokowanie aktywatorów układu RANK/RANKL [64,65].

Osteoblasty wytwarzają macierz kostną, która zaczyna szczelnie je otaczać pozostawiając tylko kanaliki, którymi są połączone. Tak wytworzone osteocyty odgrywają istotną rolę w metabolizmie kości i jej wytrzymałości. Są one połączone systemem kanalików pełniących istotną rolę w przekazywaniu bodźców mechanicznych, sygnałów biologicznych oraz substancji odżywczych i metabolitów. Osteocyty są komórkami mechanosensorycznymi uczestniczącymi w przenoszeniu sygnałów powstających w wyniku obciążania kości poprzez system kanalików. Obciążenie powoduje przepływ płynu w kanalikach i wyrzut PGE₂ i tlenu azotu. Stanowi to bodziec do proliferacji osteoblastów

i hamowania migracji osteoklastów do tych miejsc. Powodują również hamowanie apoptozy osteocytów zwiększając ich witalność [55].

1.6. Markery obrotu kostnego.

Zależny od wieku proces ciągłej wewnętrznej przebudowy kości określa się jako remodeling tkanki kostnej. Odbywa się on w ściśle określonych miejscach, zwanych jednostkami przebudowy kości. Zachodzi w nich ciągły proces resorpcji i kościotworzenia. W kości zbitej jest to osteon, a w kości gąbczastej zatoka erozyjna. Ten ciągły proces umożliwia naprawę mikrouszkodzeń tkanki kostnej oraz umożliwia regenerację po złamaniach [66].

W ciągu roku u osoby dorosłej około 10% tkanki kostnej podlega przebudowie z czego 25% dotyczy kości gąbczastej i 4% kości zbitej [67]. Proces przebudowy kości jest wielofazowy. Wyróżnia się fazę spoczynkową, aktywacji, resorpcji i kościotworzenia. Jeden epizod przebudowy kości trwa od 3 do 6 miesięcy. W sytuacji kiedy dojdzie do przyspieszenia lub zwolnienia któregoś z etapów przebudowy kości dochodzi zwykle do utraty masy kostnej, a w konsekwencji osłabienia jej wytrzymałości i zwiększenia podatności na złamanie.

Tempo poszczególnych procesów możemy ocenić przy pomocy biochemicznych markerów obrotu kostnego, oznacza się je w surowicy krwi i/lub w moczu. Są to fragmenty białkowych elementów strukturalnych kości lub produkty ich degradacji oraz enzymy i białka uwalniane do krwi w czasie aktywności metabolicznej komórek uczestniczących w procesach przebudowy kości. Ocena ich stężeń pozwala na oszacowanie nasilenia poszczególnych etapów remodelingu [66]. Nie ustalono referencyjnych poziomów stężeń tych związków. Ocenie podlega różnica tych wartości w kolejnych pomiarach. Stosuje się termin najmniejsza różnica istotna statystycznie LSD (z ang. least significant difference).

Markery obrotu kostnego są cząsteczkami swoistymi dla metabolizmu kości, a obecnie stosowane metody ich oznaczania wysoce specyficzne. Należy pamiętać o dużej zmienności poziomu markerów obrotu kostnego, które zależą od wieku, stosowanej diety, wzrostu, płci, fazy cyklu miesięcznego u kobiet, aktywności fizycznej, unieruchomienia oraz chorób, którym towarzyszy wtórna osteoporoza. Ponadto występuje zmienność poziomu markerów obrotu kostnego zależna od pory roku i dnia [66].

Obowiązujący podział markerów obrotu kostnego został ustalony na Światowym Kongresie Osteoporozy 2000 i obowiązuje do dziś [67]. Do markerów obrotu kostnego wykorzystywanych w ocenie nasilenia tych przemian należą:

Markery kościotworzenia:

- Osteokalcyna
- N-końcowy propeptyd prokolagenu I
- Frakcja kostna alkalicznej fosfatazy (b-ALP)

Markery resorpcji:

- C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX)
- N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (NTx)
- Pirydynolina i dezoksyperydolina (PYD i DPD)

1.6.1. Markery kościotworzenia.

1.6.1.1. Osteokalcyna

Osteokalcyna (OC) jest niekolagenowym białkiem macierzy kostnej syntetyzowanym przez dojrzałe osteoblasty, odontoblasty i hipertroficzne chondrocyty. Jest białkiem swoistym dla tkanki kostnej i zębiny. Zawiera 49 aminokwasów, z czego 3 reszty kwasu gamma karboksyglutarowego (GLA) odpowiedzialne są za wiązanie wapnia, a tym samym powinowactwo osteokalcyny do hydroksyapatytu. Metabolizowana jest w wątrobie, kości i nerce i wydalana przez nerki. Wykazuje krótki czas półtrwania - kilkanaście minut. Zmienność okołodobowa wynosi 30% (najwyższy poziom w drugiej połowie nocy), a wewnątrzsobnicza także 30% [67].

1.6.1.2. N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I.

N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I (P1NP) jest uwalniany w czasie syntezy kolagenu z cząsteczki prokolagenu typu I od końca N zanim cząsteczka kolagenu zostanie ostatecznie uformowana i wbudowana we włókna kolagenowe. Obecne w krążeniu PINP wskazują więc bezpośrednio na liczbę nowotworzonych cząsteczek kolagenu wbudowanych w tkankę. Badania kliniczne wykazały wysoką dynamikę zmian stężeń PINP w trakcie leczenia preparatami antyresorpcyjnymi. Czas półtrwania PINP we krwi wynosi kilka minut. Zmienność okołodobowa nie przekracza 25% z najwyższymi poziomami w drugiej połowie nocy. Nie jest to marker wysoce swoisty, gdyż może pochodzić także ze skóry i innych tkanek [67].

1.6.1.3 Fosfataza zasadowa- izoenzym kostny.

Izoenzym kostny fosfatazy zasadowej (ALP) stanowi ok. 60% aktywności fosfatazy zasadowej i jest wskaźnikiem aktywności kościotworzenia. Bierze udział w tworzeniu osteoidu w kościotworzeniu. Jest ona wytwarzana przez osteoblasty, a jej poziom świadczy o aktywności kościotworzenia. Występuje w dużych ilościach w macierzy kostnej i jest związana z wczesnymi stadiami mineralizacji osteoidu. Zmienność okołodobowa i osobnicza wynosi ok. 10% [67].

1.6.2. Markery resorpcji kości.

1.6.2.1. C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I.

C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (CTx, β -CrossLaps) jest polipeptydem uwalnianym w wyniku litycznej aktywności osteoklastów z włókien kolagenowych typu I uwalniany jest do krwioobiegu i wydalany z moczem. CTx wydalany z moczem ma zmienność okołodobową 57%, a wewnątrzsobniczą 23%. Jest to wysoce swoisty marker procesu resorpcji kości. W systemie Elecsys[®] marker wykrywany jest w surowicy przy użyciu dwóch specyficznych przeciwciał monoklonalnych rozpoznających charakterystyczny oktapeptyd części C-telopeptydu łańcucha polipeptydowego kolagenu typu I [67].

1.6.2.2. N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I.

N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (NTx) jest uwalniany w czasie osteoklastycznej resorpcji kości. Jest polipeptydem zawierającym swoistą sekwencję 8 aminokwasów połączoną wiązaniem sieciującym (PYD lub DPD) z łańcuchem alfa 1 lub alfa 2 drugiej cząsteczki kolagenu oraz podwójną spiralą trzeciej cząsteczki. NTx jest wysoce swoistym markerem dla metabolizmu kości, zmienność okołodobowa wynosi 37%, a wewnątrzsobnicza 23%. Marker ten można oznaczać metodą ELISA w moczu z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych rozpoznających wiązania sieciujące [67].

1.6.2.3. Pirydynolina i Dezoksypirydynolina.

Pirydynolina (PYD) i Dezoksypirydynolina (DPD) tworzą wiązania międzycząsteczkowe w dojrzałych formach kolagenu I, II i III. Uwalniane są w trakcie resorpcji kości i wydalane z moczem w formie wolnej (40%) i związanej z peptydami

(60%). Nie ulegają metabolizmowi w wątrobie. Zmienność wewnątrzsobnicza wynosi 14%, a zmienność okołodobowa 37%. Są to markery o stosunkowo wysokiej swoistości, zwłaszcza DPD [67].

1.7. Osteoporoza.

1.7.1. Definicja osteoporozy.

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, która charakteryzuje się zmniejszoną masą oraz nieprawidłową mikroarchitekturą kości, co powoduje zmniejszenie wytrzymałości kości i wzrost podatności na złamania. W konsekwencji pogarsza się stan zdrowia pacjentów i obniżają jakość ich życia. Złamania zwiększają również ryzyko zgonu pacjenta z powodu pojawiających się powikłań w postaci infekcji, zatorowości, odleżyn. [50,55].

1.7.2. Epidemiologia osteoporozy i złamań niskoenergetycznych.

Osteoporoza dotyczy ok. 4 mln osób w Polsce, co stanowi ok. 20% populacji. Występuje z przewagą wśród płci żeńskiej, stwierdza się ją u 30-40% kobiet po 50 r.ż. oraz 10-13% mężczyzn [68].

W Polsce w skali roku występuje około 150 000 złamań niskoenergetycznych. Najpoważniejsze konsekwencje zdrowotne, społeczne i ekonomiczne wiąże się ze złamaniami bliższego końca kości udowej (bkku), które szacuje się na ok. 20 000 przypadków rocznie [68]. Złamania niskoenergetyczne najczęściej dotyczą trzonów kręgowych, ale ponieważ objawy są mało charakterystyczne uważa się, że około 60-70% z nich nie jest rozpoznawanych [55].

1.7.3. Podział osteoporozy [50,68].

- Osteoporoza pierwotna
 - Inwolucyjna
 - Pomenopauzalna
 - Starcza
 - Idiopatyczna osteoporoza młodzieńcza
- Osteoporoza wtórna (wywołana chorobami zaburzającymi metabolizm i mineralizację kości występujących w okresie wzrostu, dojrzewania oraz późniejszych latach życia).

- Choroby układu endokrynnego
 - Nadczynność tarczycy
 - Niedoczynność gonad
 - Hiperprolaktynemia i długotrwała laktacja
 - Choroba Addisona
 - Akromegalia
- Choroby gastroenterologiczne
 - Zapalenia jelit
 - Choroby wątroby
 - Stan po resekcji żołądka i jelit
 - Żywienie pozajelitowe
- Choroby układu ruchu
 - Reumatoidalne zapalenie stawów
 - Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Choroby nerek
 - Zespół nerczycowy
 - Przewlekła choroba nerek
- Nowotwory
- Przeszczepy narządów
- Choroby układu oddechowego
 - Przewlekła obturacyjna choroba płuc
 - Mukowiscydoza
- Choroby układu nerwowego
 - Depresja
 - Jadłowstręt psychiczny
- Przyczyną osteoporozy mogą być również leki
 - Glikokortykosterydy
 - Hormony tarczycy w dawkach ponad fizjologicznych
 - Fenytoina, fenobarbital
 - Agoniści gonadoliberyn
 - Inhibitory aromatazy
 - Inhibitory pompy protonowej
 - Antymetabolity
 - Leki immunosupresyjne

- Antykoagulanty (warfaryna, heparyna)

1.7.4. Przyczyny osteoporozy.

Wyjaśnienia rozwoju osteoporozy poszukuje się w zakłóceniu równowagi aktywności metabolicznej komórek (osteoklastów, osteoblastów, osteocytów) odpowiedzialnych za przebudowę kości.

Resorpcyjna funkcja osteoklastów jest regulowana przez receptory znajdujące się na powierzchni osteoblastów, OPG, receptor aktywujący jądrowy czynnik martwicy κ B (RANK) oraz ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik martwicy κ B (RANKL) [55,63,64,69,70].

Osteoprotegeryna należy do rodziny receptorów czynników martwicy nowotworów (TNFR - ang. tumor necrosis factor receptor), występuje on w wielu tkankach w tym w kości. Na zwiększenie ekspresji genu OPG wpływają cytokiny (TNF- α , IL-1 α , IL-18, TNF- β), białka morfogenetyczne kości, 17 β -estradiol, obciążenia mechaniczne działające na kość. Działanie zmniejszające ekspresję genu dla OPG mają GKS, leki immunosupresyjne, PTH, prostaglandyna E2 (PGE2), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) [52,55,65].

RANKL, należący do rodziny białek czynników martwicy nowotworów (TNF – ang. tumor necrosis factor), nie występuje tak powszechnie jak białko OPG. Jest produkowany przez osteoblasty i preosteoblasty oraz aktywne limfocyty T. Na jego ekspresję wpływają między innymi cytokiny (IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α), glikokortykosteroidy oraz PTH i 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (8). RANKL aktywuje cały proces tworzenia dojrzałych osteoklastów poprzez ich różnicowanie, fuzję, funkcjonowanie oraz wydłużenie czasu przeżycia. Działa poprzez receptor - RANK - znajdujący się na powierzchni osteoklastów, który na tej drodze podlega zmianom strukturalnym i metabolicznym umożliwiającym działanie resorpcyjne [55,65].

Osteoprotegeryna wiąże się z RANKL i w ten sposób uniemożliwia łącznie się RANKL z RANK. Efektem jest hamowanie procesu powstawania i dojrzewania osteoklastów oraz skracanie ich przeżycia. Dojrzewanie i aktywność osteoklastów, której wykładnikiem jest ich różnicowanie, a w konsekwencji intensywność resorpcji kości, zależy od równowagi między poziomem OPG i RANKL.

Estrogeny hamują resorpcję kości poprzez zwiększenie ekspresji genu OPG i tym samym produkcję receptora wiążącego RANKL czego konsekwencją jest zwolnienie dojrzewania osteoklastów, nasilenie ich apoptozy na drodze zwiększenia efektu działania

TGF- β i hamowania receptora dla RANKL oraz IL-6 i TNF- α . Wpływ estrogenów na preosteoblasty, osteoblasty i osteocyty jest przeciwny. Pod ich wpływem osteoblasty pobudzane są do produkcji macierzy kostnej, zwiększa się liczba receptorów dla witaminy D₃ [1,25(OH)₂D₃] oraz wydłuża czas ich przeżycia.[50,55,77].

Negatywny efekt na kość GKS wypływa m.in. z hamowania przez nie wydzielania estrogenów, hormonu wzrostu (GH), insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1(IGF-1). Zwiększają ekspresję genu dla RANKL jednocześnie, obniżając ją dla genu OPG co powoduje obniżenie jej stężenia w surowicy i zmienia proporcje RANKL/OPG na korzyść zwiększenia stężenia RANKL. Zmniejszają także liczbę osteoblastów poprzez ich apoptozę oraz hamowanie różnicowania w końcowym etapie dojrzewania. Ponadto przedłużają czas przeżycia osteoklastów. Powodują ujemny bilans dla wapnia poprzez zmniejszenie jego wchłaniania w jelitach i nasilenie wydalania przez nerki (m.in. przez hamowania aktywacji witaminy D) [50,55,58].

Uważa się, że do wystąpienia osteoporozy dochodzi w sytuacjach, w których dynamiczna równowaga przeciwstawnych procesów ulega zaburzeniu na skutek nasilenia resorpcji lub upośledzenia kościotworzenia.

1.7.5. Kryteria rozpoznania osteoporozy [50,55,68].

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, która charakteryzuje się niską masą kostną, zaburzeniem architektury i zwiększoną łamliwością kości. Dla postawienia rozpoznania choroby muszą być spełnione następujące warunki.

- Przebyte złamania osteoporotyczne (niskoenergetyczne), które określa się jako złamanie niewspółmierne do sił je wywołujących, do którego dochodzi po upadku z pozycji stojącej, a także złamanie samoistne, po wykluczeniu innej przyczyny w wieku dorosłym. i/ lub obniżenie wartości BMD
- T-score \leq -2,5 SD u kobiet po menopauzie i u mężczyzn po 65 r.ż. w lokalizacji centralnej (według WHO)
- T-score \leq -2,5 SD u kobiet po menopauzie i u mężczyzn po 65 r.ż. w lokalizacji centralnej oraz występowanie czynników ryzyka osteoporozy (według WHO 2008)

1.7.6. Kalkulator ryzyka złamań osteoporotycznych FRAX.

Narzędzie FRAXTM zostało opracowane przez WHO w celu oceny ryzyka złamania u pacjentów. Pomiar opiera się na indywidualnym badaniu każdego pacjenta łączącym

ryzyko wynikające z klinicznych czynników ryzyka takich jak: wiek, płeć, waga, wzrost oraz BMI, a jeśli to możliwe również z gęstości mineralnej kości mierzonej w szyjce kości udowej [71].

Powyższe dane wraz z informacjami o wcześniejszych złamaniach, historii złamań w rodzinie, stosowaniu używek, przyjmowaniu leków mogących obniżać wytrzymałość kości lub występowanie schorzeń takich jak np. RZS są uwzględniane w algorytmach FRAX. Wynik podają w formie procentowej, który wskazuje szacunkowo 10-cio letnie ryzyko wystąpienia wszystkich złamań osteoporotycznych (złamania kręgosłupa, przedramienia, bliższego końca kości udowej lub ramiennej) lub 10 letnie ryzyko złamania w obrębie boku (Neck)

Modele obliczeniowe FRAX stworzone zostały na podstawie badań populacyjnych z Europy, Ameryki Północnej, Azji oraz Australii.

1.7.7. Czynniki ryzyka osteoporozy [50,55,68].

- BMI <20 kg/m²
- Wiek
- Złamaniaiskoenergetyczne boku
- Złamanie boku u matki lub ojca
- Złamania w rodzinie
- Aktualne palenie tytoniu
- Alkoholizm (wypijanie ≥ 3 jednostek alkoholu/dobę)
- Leczenie glikokortykosterydami przez co najmniej 3 miesiące (7,5 mg prednisonu /dobę)
- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Krótki okres działania estrogenów
 - Późna menarche
 - Wczesna menopauza [naturalna (przed 45 rokiem życia), chirurgiczna lub farmakologiczna]

1.7.8. Osteoporoza jako choroba kości.

Osteoporoza jest chorobą tkanki kostnej polegającą na zachwianiu równowagi pomiędzy resorpcją a tworzeniem nowej kości, czego konsekwencją jest zmiana architektoniki beleczek kostnych i zmniejszenie ich uwapnienia. Prowadzi do zmniejszenia

wytrzymałości i większej jej podatności na złamania. Gęstość mineralną kości możemy określić w badaniu densytometrycznym.

1.7.9. Objawy kliniczne osteoporozy.

Osteoporoza przez długi czas przebiega bezobjawowo. Często pierwszym sygnałem nieprawidłowej funkcji kości są złamania. Objawem klinicznym jest utrata wzrostu wynikająca z kompresyjnych złamań trzonów kręgowych, deformacja klatki piersiowej polegająca na pogłębieniu kifozy piersiowej. Osteoporoza prowadzi do zmian proporcji sylwetki (względne wydłużenie kończyn dolnych), zmniejszenia odległości pomiędzy 12 żebrem i talerzem biodrowym.

1.7.10. Wpływ TSH, PTH, estrogenów i kalcytoniny na kość.

Ryzyko zmian w kościach w przebiegu nadczynności tarczycy dotyczy zarówno kobiet jak i mężczyzn. Różnice w budowie kości u obu płci mogą wynikać z mniejszej szczytowej masy kostnej oraz mniejszego obciążania kości u kobiet. Częściej występują u nich niedobory witamin i wapnia. Przede wszystkim jednak u kobiet dochodzi do wygasania czynności jajników w wieku ok. 50 lat, czyli znacznie wcześniej niż zmniejszenie produkcji androgenów u mężczyzn i tym samym do niekorzystnych przesunąć przemian dochodzi u kobiet w znacznie młodszym wieku. W wyniku tego ujawnienie się negatywnego wpływu nadmiaru hormonów tarczycy u kobiet jest obarczone większym ryzykiem rozwoju osteoporozy. U kobiet taki stan zależy zapewne w znacznie większym stopniu od wydzielania innych hormonów na czele z płciowymi.

Estrogeny odgrywają istotną rolę w stymulowaniu dojrzewania osteoblastów i ich aktywności metabolicznej. Jednocześnie odpowiadają za hamowanie aktywności i zwiększają apoptozę osteoklastów. Niedobór estrogenów poza spowolnieniem dojrzewania i funkcji osteoblastów oraz hamowaniem apoptozy osteoklastów przyczynia się do wzrostu poziomu cytokin IL-1,6,11 oraz TNF α , RANKL, GM-CSF, które uczestniczą w stymulowaniu komórek kości w kierunku nasilenia procesów resorpcji [14,50,55,70].

Metabolizm kości u ludzi młodych cechuje większa dynamika przebiegających procesów, czego efektem jest u nich przyrost masy kostnej. Jest to sytuacja odmienna od tej z jaką mamy do czynienia u osób w wieku podeszłym, u których resorpcja kości przeważa nad jej syntezą. Wprowadzenie osób młodych w stan granicznej hypertyreozy w trakcie leczenia raka tarczycy może doprowadzić do uzyskania niższej masy szczytowej. Młodzi pacjenci są poddani stałemu działaniu supresyjnych dawek L-tyroksyny przez

bardzo długi czas. Stąd im młodszy jest wiek pacjenta, u którego stosuje się długotrwałe leczenie supresyjnymi dawkami hormonów tarczycy, tym wystąpienie osteoporozy i złamańiskoenergetycznych wydaje się bardziej prawdopodobne pomimo wyższej masy kostnej w chwili rozpoczęcia terapii L-tyroksyną. U tych pacjentów dopiero po wieloletniej terapii dawkami supresyjnym L-tyroksyny zauważa się przyspieszenie obrotu kostnego i przyspieszoną utratę masy kostnej [44].

Z kolei u osób starszych, gdy już fizjologicznie w tym okresie życia stwierdza się mniejszą efektywność syntezy kostnej i przewagę procesów resorpcji, dodatkowe upośledzenie odbudowy kości pod wpływem tyroksyny przy jednoczesnej stymulacji procesów resorpcji może szybciej ujawnić negatywne konsekwencje kliniczne, przede wszystkim związane ze wzrostem prawdopodobieństwa groźnych złamań kości [22,23,43,50,55,72,73].

Uważa się, że suplementacja w zakresie fizjologicznych stężeń preparatami L-tyroksyny, u kobiet przed menopauzą oraz u mężczyzn, nie wpływa na stan mineralnej gęstości kości [42,45,52,74]. Inne doniesienia dowodzą, że u kobiet po menopauzie istnieje większe ryzyko pobudzenia resorpcji kostnej poprzez podawane preparaty L-tyroksyny. Takiego efektu należy się spodziewać zwłaszcza przy podawaniu wyższych od substytucyjnych dawek L-tyroksyny [22,24,73].

Jednak są także doniesienia o stosowaniu subsupresyjnych dla TSH dawek L-tyroksyny u pre- i postmenopauzalnych pacjentek, które dowodzą braku wpływu tego hormonu na gęstość kości ocenianą w badaniach densytometrycznych [15,54].

U badanych chorych negatywny wpływ na metabolizm kostny może dodatkowo wynikać z supresji wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH). Formułowana jest hipoteza, że możliwy jest niezależny od T_3 i T_4 bezpośredni wpływ TSH na procesy metaboliczne kościotworzenia i pośredni na resorpcję kości. W tym ujęciu sam TSH jest uważany za niezależny dodatkowy czynnik, samoistnie niekorzystnie modelujący procesy przemian kostnych i wywołujący wtórnie osteoporozę [75,76]. Potwierdzeniem tej hipotezy jest fakt, że zmniejszenie stężenia TSH w surowicy, jako konsekwencja pierwotnej nadczynności tarczycy, wywołuje zaburzenia mineralizacji. Dowodem na takie działanie, było wykazanie obecności na preosteoblastach receptorów swoistych dla TSH [11,38,50,53,55,70].

Mechanizm, który wyjaśnia ten proces na poziomie molekularnym opiera się na wynikach badań eksperymentalnych, które potwierdziły fakt hamowania przez TSH dojrzewania i różnicowania preosteoklastów poprzez odpowiedź tych komórek na

zwiększenie syntezy RANK-L [7]. W rezultacie powoduje to hamowanie aktywacji procesów syntezy kości oraz pobudza procesy resorpcji czego ostatecznym efektem jest zmniejszenie masy kostnej. Powstanie osteoporozy wtórnej w przebiegu nadczynności tarczycy jest rezultatem przewagi szybkości resorpcji nad nawarstwianiem nowej kostniny, a powodem jest sumujący się wpływ aktywacji przez hormony tarczycy jednych szlaków metabolicznych z upośledzeniem przebiegu innych.

Wpływ parathormonu (PTH) na kości jest znany od dawna. W przebiegu nadczynności tarczycy obserwuje się niekiedy zakłócenie wydzielania PTH, co ma wpływ na tempo i aktywność przemian kostnych. Obserwowany jest spadek, a następnie wzrost syntezy parathormonu. Powodem wystąpienia tych zjawisk jest fakt, iż w rezultacie pierwotnego pobudzenia procesów resorpcji przez hormony tarczycy, dochodzi do wzrostu poziomu wapnia w surowicy z następowym zmniejszeniem wydzielania parathormonu (PTH). W konsekwencji zakłóceniu ulegają procesy hydroksylacji witaminy D₃. Ten stan zaburza z kolei wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz wtórną resorpcję z moczu. Występujące w nadczynności tarczycy biegunki, dodatkowo upośledzają wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. W konsekwencji dochodzi wtórnie do hipokalcemii, co z kolei stanowi bodziec do zwiększenia syntezy PTH.

Te złożone mechanizmy mogą decydować o stanie kości w przebiegu jatrogennej nadczynności tarczycy i wtórnej do niej nadczynności przytarczyc czego efektem może być zwiększone ryzyko wystąpienia złamań.

Kalcytonina jest hormonem peptydowym wydzielanym przez komórki C wywodzące się z komórek neuroektodermalnych. Znajdują się one głównie w tarczycy, ale występują również w przytarczycach i grasicy, na szyi w przebiegu naczyń krwionośnych oraz w płucach, trzustce, jelitach, nadnerczach, jądrach, jajnikach, przysadce i podwzgórze [59]. W przypadku raka rdzeniastego tarczycy kalcytonina jest wydzielana przez komórki zmienione nowotworowo. U kobiet, zwłaszcza po menopauzie, zwykle stężenie tego hormonu jest niższe niż u mężczyzn, czym tłumaczy się między innymi przyczyny nasilenia osteoporozy pomenopauzalnej. Podstawowe działanie kalcytoniny doprowadza do obniżenia wysokiego poziomu Ca²⁺ w surowicy krwi poprzez hamowanie zależnej od osteoklastów resorpcji minerału, jak i macierzy organicznej tkanki kostnej.

Mechanizm działania kalcytoniny opiera się na oddziaływaniu na komórki poprzez receptory błonowe. Są one zlokalizowane w osteoklastach, monocytach, makrofagach oraz limfocytach. Należą do receptorów aktywujących białka G, dla których przekaźnikiem dla nich jest cAMP i jony Ca²⁺. Kalcytonina hamuje aktywność resorpcyjną dojrzałych

osteoklastów na drodze zmian funkcjonalnych i ultrastrukturalnych w cytoszkielecie. Prowadzi to do zmiany kształtu osteoklastów i odzepiania się tych komórek od powierzchni kości oraz zaniku rąbka pofałdowanego będącego miejscem resorpcji kości [59].

Niezależnie od tego mechanizmu, kalcytonina odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu osteoklastogenezy na drodze hamowania rekrutacji komórek prekursorowych oraz ich przemiany w wielojądrzaste osteoklasty. Stwierdzono także, że długotrwałe poddawanie osteoklastów działaniu kalcytoniny powoduje zmniejszenie ich odpowiedzi na ten hormon.

2. Cel pracy.

- 2.1. Ocena wpływu na kość terapii dawkami supresyjnymi L-tyroksyny u chorych leczonych z powodu raka brodawkowego i pęcherzykowego tarczycy na podstawie :**
- pomiaru T-score (masa kości w stosunku do szczytowej masy młodych kobiet rasy kaukaskiej) w odcinku L₂-L₄ i bliższym końcu kości udowej (bkku)
 - rejestrowania złamań niskoenergetycznych
 - wartości biochemicznych znaczników metabolizmu kości:
 - Fosfatazy alkalicznej
 - Osteokalcyny
 - PINP
 - CTx

3. Materiał i metody.

3.1. Materiał.

Badanie przeprowadzono w grupie 99 pacjentów z Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego SPSK 2 w Poznaniu oraz Poradni Endokrynologicznej SPSK 2 w Poznaniu z potwierdzonym histopatologicznie nowotworem, u których po strumektomii totalnej włączono leczenie L-tyroksyną w dawkach supresyjnych dla wydzielania TSH. Pacjentów podzielono z uwagi na płeć, a kobiety dodatkowo w zależności od czynność jajników. Grupę badanych osób stanowiło 14 mężczyzn, 38 kobiet przed menopauzą i 47 po menopauzie.

3.2. Metody.

3.2.1. Rekrutacja pacjentów do badania.

Do badania włączono pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie nowo rozpoznany, zróżnicowanym rakiem brodawkowatym lub pęcherzykowym tarczycy, po strumektomii totalnej, przed podaniem I^{131} . Żaden z pacjentów podczas obserwacji nie stosował leczenia przeciwosteoprotycznego oraz nie miał wprowadzonej diety bogatej w wapń i witaminę D₃. U żadnej z pacjentek nie stosowano hormonalnej terapii zastępczej.

Pacjenci uzyskali dokładną ustną informację o celu prowadzonego badania oraz otrzymali kartę informacyjną dotyczącą badania zatwierdzoną przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz wyrazili zgodę na udział w badaniu.

3.2.2. Harmonogram prowadzenia badania.

Badanie objęło 7-letnią obserwację.

Pierwsza wizyta (F0) odbyła się w chwili zakwalifikowania pacjentów do badania przed podaniem I^{131} . Pobrany od pacjentów materiał został przekazany do laboratorium celem odwirowania, a uzyskana surowica zamrożona w temperaturze -20°C. Wykonano badanie densytometryczne celem oceny BMD przed podaniem dawki terapeutycznej I^{131} .

Wizyta kontrolne odbyły się po 42 (F4) oraz 78 miesiącach (F7) od F0 w Poradni Endokrynologicznej lub w Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego SPSK 2 w

Poznaniu. Pacjentom pobrano krew, która została przekazana do laboratorium celem odwirowania, a uzyskana surowica zamrożona w temperaturze -20°C . Wykonano wówczas także kontrolne badanie densytometryczne.

Po zebraniu materiału wykonano wcześniej zaplanowane oznaczenia w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego nr 2 im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu. Po zebraniu danych zostały one opracowane statystycznie.

Harmonogram przeprowadzonych badań przedstawiono tabeli nr 1.

Tab. 1. Harmonogram badania.

miesiąc badania	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	78	
opracowanie protokołu badania	X																						
opracowanie wywiadu ankietowego	X																						
uzyskanie zgody komisji bioetycznej	X																						
rekrutacja pacjentów	X																						
uzyskanie świadomej zgody pacjenta	X																						
zebranie wywiadu ankietowego	X																						
badanie kliniczne	X												X										X
badanie densytometryczne	X												X										X
biochem. markery przemian kostnych	X														X								
FT4	X												X										
FT3	X												X										
TSH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTH	X																						
Tg	X		X		X		X		X				X				X						X
Ca	X																						
opracowanie statystyczne																	X						X

3.2.3. Badanie gęstości kości (BMD).

Badanie gęstości kości wykonano podczas pierwszej wizyty (F0), kolejne po 42 miesiącach (F4) i ostatnie w grupie 57 pacjentów po 78 miesiącach (F7). Wykonano je metodą wiązki dwufotonowej aparatem LUNAR w odcinku L_2-L_4 oraz bliższym końcu kości udowej (bkku) w Pracowni Densytometrii Szpitala Klinicznego Nr 2 im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu aparatem Lunar.

3.2.4. Ocena 10-cio letniego ryzyka złamania osteoporotycznego i 10-cio letniego złamania końca bliższego kości udowej (FRAX).

Oceny 10-cio letniego ryzyka złamania osteoporotycznego i 10-cio letniego złamania końca bliższego kości udowej dokonano w grupie kobiet po menopauzie

(algorytm uwzględnia wiek pacjenta od 40 roku życia) za pomocą kalkulatora dostępnego na stronie internetowej /www.shef.ac.uk/FRAX/ [75].

3.2.5. Markery obrotu kostnego.

Do oceny metabolizmu kości oznaczono poziomy markerów obrotu kostnego. Markery kościotworzenia takie jak osteokalcyna (OC), fosfataza alkaliczna (ALP) i N-końcowy telopeptyd prokolagenu typu 1 (P1NP) oraz marker resorpcji kości, C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu 1 (CTx, β CrossLaps). Pobierano krew żylną na czczo między godziną 7.30-10.00. Surowicę, bez śladów hemolizy i lipemii zamrażano i przechowywano w temperaturze -20°C .

Osteokalcynę oznaczano metodą ELECSYS pozwalającą na oznaczenie całej cząsteczki OC oraz 43-aminokwasowego fragmentu N-końcowo-środkowego, przy pomocy metody chemiluminescencyjno-immunologicznej.

P1NP i CTx oznaczane były metodą ELECSYS.

3.2.6. Przebieg badania.

Po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta przeprowadzono wywiad ankietowy uwzględniający wytyczne Polskiej Fundacji Osteoporozy (PFO) rozpoznania wtórnej osteoporozy.

Przeprowadzono badanie przedmiotowe oraz pobrano krew do oznaczenia poziomów markerów obrotu kostnego podczas pobierania materiału do rutynowych oznaczeń wykonywanych u pacjentów leczonych z powodu raka tarczycy.

Krew odwirowano w wirówce Hettich przy 2740 obrotów/minutę (6000 RPM). Uzyskane osocze zamrożono w temperaturze -20°C .

Do protokołu wpisano wyniki poziomów: TSH, Ca, Ca^{++} , fT_4 , Tg, oznaczanych podczas pobytu pacjenta w Klinice przed podaniem I^{131} .

Oznaczenia poziomów osteokalcyny, N-końcowego telopeptydu prokolagenu typu I (P1NP), fosfatazy zasadowej oraz C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (CTx- β CrossLaps) wykonano z zamrożonego osocza po zgromadzeniu odpowiedniej ilości próbek.

Przed podaniem jodu promieniotwórczego został wykonany pomiar mineralnej gęstości kości (BMD) w obrębie nasady bliższej kości udowej i trzonów kręgow L₂₋₄ metodą absorpcjometrii wiązki dwufotonowej (DEXA) przy użyciu aparatu Lunar DPX.

Wizyty kontrolne obejmowały wypełnienie odpowiedniego dla wizyty protokołu [załączniki] i uwzględniały analogiczne parametry, warunki i procedury jak przy wizycie pierwszej. W czasie całej obserwacji prowadzono rejestr złamań kości.

Co trzy miesiące oznaczano stężenie TSH w celu kontroli skuteczności terapeutycznej stosowanych dawek L-tyroksyny w ramach rutynowych kontroli w Poradni Endokrynologicznej.

Do oznaczenia poziomu osteokalcyny, P1NP, CTx zostały wykorzystane zestawy Firmy Roche Diagnostics, oznaczenia wykonano metodą elektrochemiluminescencyjnej (ECLIA) przy pomocy analizatora Cobas Firmy Roche z wykorzystaniem zestawów diagnostycznych Firmy Roche Diagnostics.

Poziomy fosfatazy zasadowej i wapnia całkowitego oznaczano metodą kolorymetryczną z para-nitro-fenylofosforanem przy pomocy analizatora Cobas Firmy Roche z wykorzystaniem zestawu diagnostycznego Firmy Roche Diagnostics.

Poziomy tyreoglobuliny oznaczano metodą immunoradiometryczną (IRMA) z wykorzystaniem J^{125} przy pomocy analizatora Automatic Gamma Counter.

Oznaczenia gęstości mineralnej kości wykonano w Pracowni Densytometrii SPSK 2 w Poznaniu metodą absorpcjometrii dwufotonowej (DEXA) aparatem Lunar DPX.

3.2.7. Opracowanie statystyczne wyników.

Analizowane dane pochodziły ze skali interwałowej. Normalność rozkładów sprawdzano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Zmienne powiązane analizowano za pomocą testu t-Studenta dla zmiennych powiązanych. W przypadku braku spełnionych założeń, dane poddano analizie przy pomocy testów nieparametrycznych. Do porównania dwóch grup niepowiązanych wykorzystano test Manna-Whitney'a. W przypadku porównywania grup powiązanych zastosowano test Wilcoxon.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 8.0 firmy StatSoft. Wszystkie testy analizowano na poziomie istotności $\alpha=0,05$.

Do opracowania uzyskanych wyników przeanalizowano deltę (Δ) pomiędzy pomiarem BMD, T-score i Z-score dla bkku oraz L_{2-4} , markerów obrotu kostnego, FRAX dla grupy pacjentek pomenopauzalnych. Powyższe parametry poddano analizie w grupach pacjentów z utratą wzrostu ≥ 4 cm, złamaniami niskoenergetycznymi, złamaniami w rodzinie oraz złamaniami u matek pacjentów.

4. Wyniki

4.1. Grupa mężczyzn.

W badaniu uczestniczyło 14 mężczyzn. Średnia wieku wyniosła 48 lat (28-67 lat), średnia waga 95 kg (68-118 kg), średnia wartość BMI 30,9 (20,1-37,0), średnia utrata wzrostu 1,46 cm (maksymalnie 6 cm u 2 pacjentów). Do złamań przed włączeniem do badania doszło u 5 mężczyzn, wśród których złamaniaiskoenergetyczne miały miejsce u 3 osób. Dwaj pacjenci podawali złamaniaiskoenergetyczne boku u swoich matek.

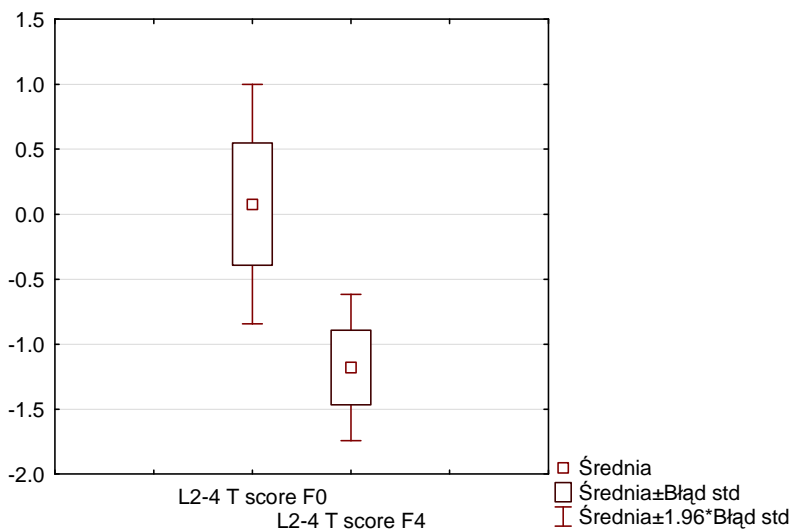
Średni T-score dla L_{2-4} w tej grupie pacjentów w chwili włączenia do badania (F0) wynosił 0,08 SD (od -2,13 do +2,84 SD). Średni Z-score dla L_{2-4} -0,28 SD (od -2,11 do +2,44 SD). Średni T-score dla boku wynosił -0,53 SD (od -2,42 do +3,05 SD), średni Z-score dla boku -0,33 SD (od -1,79 do +2,54 SD). Po obserwacji 4-letniej (F4) uzyskano wyniki średni T-score dla L_{2-4} wynosił -1,18 SD (od -2,89 do +0,33 SD). Średni Z-score dla L_{2-4} -1,37 SD (od -3,07 do +0,21 SD). Średni T-score dla boku wynosił -0,10 SD (od -1,97 do +3,01 SD), średni Z-score dla boku +0,19 SD (od -1,59 do +3,53 SD). Porównano wyniki uzyskane przed rozpoczęciem obserwacji oraz po 4 latach. Ubytek masy kostnej oznaczono (-), przyrost (+). Delta (Δ) dla T-score L_{2-4} wyniosła -1,26 SD. Δ Z-score dla L_{2-4} wyniosła -1,09 SD. Delta (Δ) dla T-score boku wyniosła +0,35 SD. Delta (Δ) Z-score dla boku wyniosła +0,49 SD.

Wyniki badań densytometrycznych w grupie mężczyzn w obserwacji 4-letniej przedstawiono w tabeli 2.

tabela 2	Wyniki badań densytometrycznych w grupie mężczyzn w obserwacji 4-letniej											
	L2-4 T score (SD)			L2-4 Z score (SD)			bkku T score (SD)			bkku Z score (SD)		
	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ
	1,21	0,33	-0,88	0,81	0,33	0,23	0,52	0,22	-0,30	-0,13	0,75	0,88
	1,21	0,33	-0,88	0,81	0,33	0,50	-0,52	0,22	0,74	-0,13	0,75	0,88
	0,17	-2,63	-2,80	-0,37	-2,63	-2,77	-0,99	-1,13	-0,14	-0,85	-1,41	-0,56
	-1,46	-1,85	-0,39	-2,07	-1,85	-2,01	-0,74	0,38	1,12	-0,73	0,54	1,27
	2,67	-0,61	-3,28	2,14	-0,61	-0,79	-0,59	-0,14	0,45	-0,42	-0,49	-0,07
	-2,01	-2,54	-0,53	-2,11	-2,54	-2,70	-2,42	-1,17	1,25	-1,79	-0,37	1,42
	2,84	-1,48	-4,32	2,44	-1,48	-1,64	1,46	3,01	1,55	1,84	3,53	1,69
	-1,45	-0,91	0,54	-2,09	-0,91	-0,92	-0,54	0,16	0,70	-0,59	-0,11	0,48
	-1,82	-1,28	0,54	-1,72	-1,28	-1,31	-2,08	-1,48	0,60	-1,59	-1,06	0,53
	-0,31	-1,43	-1,12	-1,05	-1,43	-1,44	-1,10	-1,68	-0,58	-1,43	-1,59	-0,16
	-0,94	-0,18	0,76	-0,75	-0,18	-0,34	-0,55	-0,50	0,05	-0,02	0,25	0,27
	1,91	0,07	-1,84	1,18	0,07	0,36	3,05	2,25	-0,80	2,54	1,86	-0,68
	1,19	-1,44	-2,63	0,92	-1,44	-1,37	-0,40	0,40	0,80	0,23	1,45	1,22
	-2,13	-2,89	-0,76	-2,04	-2,89	-3,21	-1,46	-1,97	-0,51	-1,17	-1,48	-0,31
średnia	0,08	-1,18	-1,26	-0,28	-1,37	-1,09	-0,53	-0,10	0,35	-0,33	0,19	0,49
min.	-2,13	-2,89	-4,32	-2,11	-3,07	-3,88	-2,42	-1,97	-0,80	-1,79	-1,59	-0,68
max.	2,84	0,33	0,76	2,44	0,21	0,96	3,05	3,01	1,55	2,54	3,53	1,69

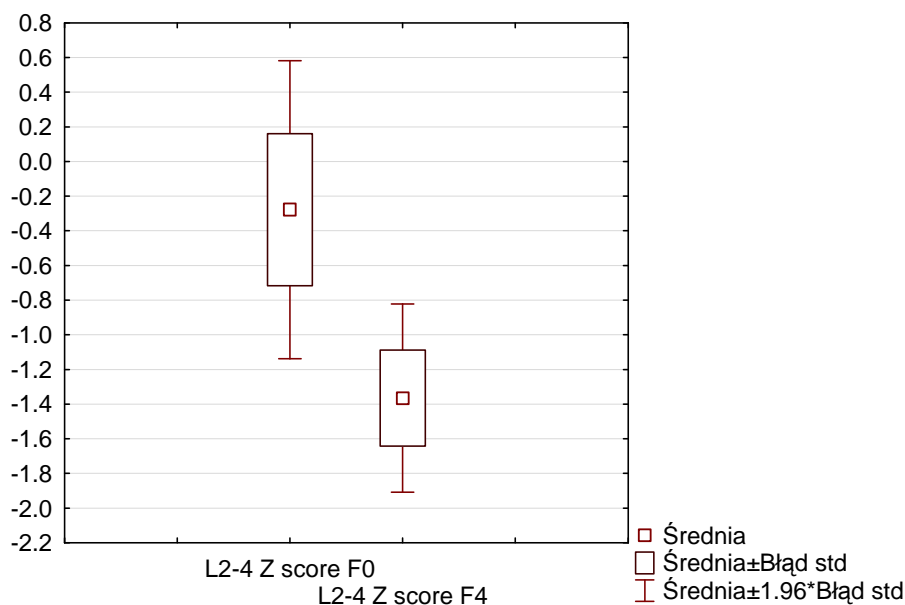
Uzyskany wynik dla Δ T-score L_{2-4} jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,0089$. T-score L_{2-4} w grupie mężczyzn przedstawiono na rycinie 3.

Ryc. 3. T-score L_{2-4} w grupie mężczyzn.



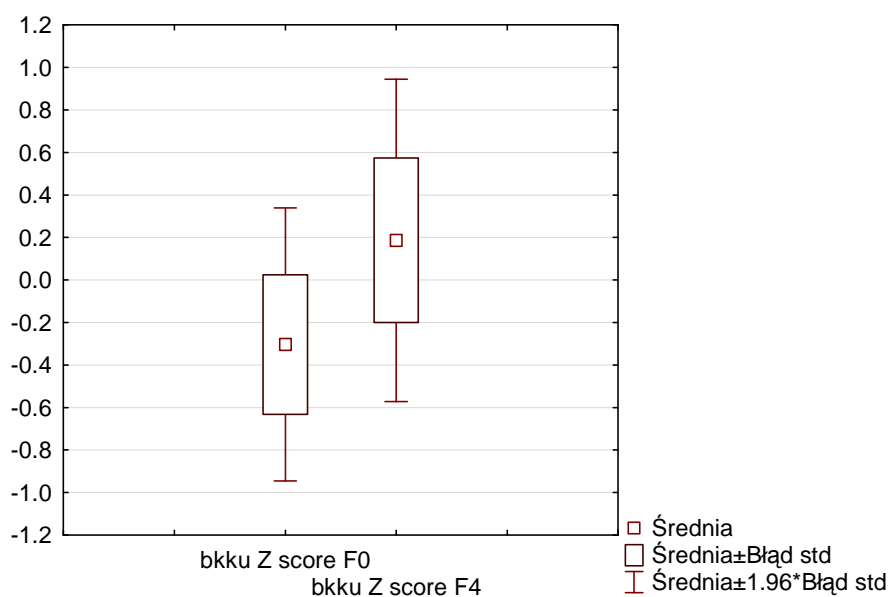
Uzyskany wynik dla Δ Z-score L_{2-4} jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,0144$. Z-score L_{2-4} w grupie mężczyzn przedstawiono na rycinie 4.

Ryc. 4. Z-score L_{2-4} w grupie mężczyzn.



Uzyskany wynik dla Δ Z-score boku jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,0327$. Z-score boku w grupie mężczyzn przedstawiono na rycinie 5.

Ryc. 5. Z-score boku w grupie mężczyzn.



Analiza pod kątem utraty wzrostu, złamańiskoenergetycznych, złamań w rodzinie i u matek nie wykazywały znamienności statystycznej.

Dla 9 mężczyzn, u których przedłużono obserwację do 7 lat średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 47 lat (28-67 lat), średnia waga 93 kg (68-118 kg), średnia wartość BMI 29,3 (20,1-37,0), średnia utrata wzrostu 0,67cm (maksymalnie 6 cm u 1 pacjenta).

Średni T-score dla L_{2-4} w tej grupie pacjentów po 7 latach obserwacji (F7) wynosił -0,22 SD (od -3,10 do +2,70 SD). Średni Z-score dla L_{2-4} -0,32 SD (od -2,70 do +2,50 SD). Średni T-score dla bkku wynosił -0,51 SD (od -1,90 do +1,30 SD), średni Z-score dla bkku -0,06 SD (od -1,70 do +1,90 SD).

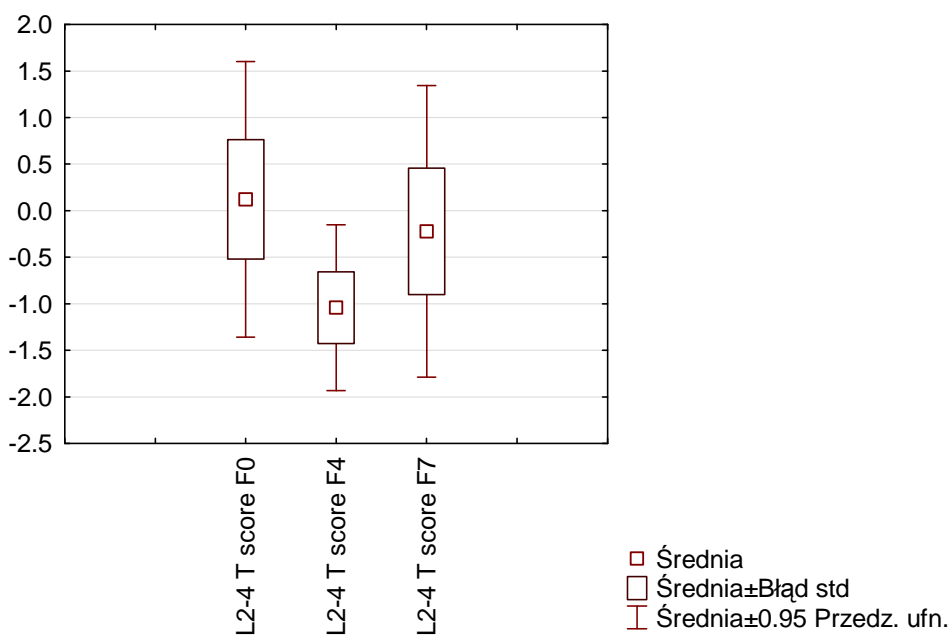
Wyniki badań densytometrycznych w grupie mężczyzn w obserwacji 7-letniej przedstawiono w tabeli 3.

tabela 3	Wyniki badań densytometrycznych w grupie mężczyzn po 7 letniej obserwacji																			
	L2-4 T score (SD)					L2-4 Z score (SD)					bkku T score (SD)					bkku Z score (SD)				
	F0	F4	$\Delta F4$	F7	$\Delta F7$	F0	F4	$\Delta F4$	F7	$\Delta F7$	F0	F4	$\Delta F4$	F7	$\Delta F7$	F0	F4	$\Delta F4$	F7	$\Delta F7$
	1,21	0,33	-0,88	1,20	-0,01	0,81	0,03	-0,78	0,9	0,09	0,52	0,22	-0,3	-0,2	-0,72	-0,13	0,75	0,88	0,40	0,53
	1,21	0,33	-0,88	-1,20	-2,41	0,81	0,03	-0,78	-0,9	-1,71	-0,5	0,22	0,74	-1,2	-0,68	-0,13	0,75	0,88	-0,80	-0,67
	2,67	-0,61	-3,28	2,60	-0,07	2,14	-1	-3,15	2,2	0,06	-0,6	-0,1	0,45	0,8	1,39	-0,42	-0,49	-0,07	1,20	1,62
	-2,01	-2,54	-0,53	-2,10	-0,09	-2,11	-2,2	-0,12	-1,8	0,31	-2,4	-1,2	1,25	-1,9	0,52	-1,79	-0,37	1,42	-0,90	0,89
	2,84	2,70	-0,14	2,70	-0,14	2,44	2,32	-0,12	2,5	0,06	1,46	0,32	-1,1	1,3	-0,16	1,84	0,74	-1,10	1,90	0,06
	-1,45	-0,91	0,54	-1,60	-0,15	-2,09	-1,6	0,48	-2,3	-0,21	-0,5	0,16	0,7	0,1	0,64	-0,59	-0,11	0,48	-0,20	0,39
	-0,31	-1,43	-1,12	-0,40	-0,09	-1,05	-1,7	-0,65	-1,1	-0,05	-1,10	-1,68	-0,6	-1,60	-0,50	-1,43	-1,59	-0,16	-1,70	-0,27
	-0,94	-0,18	0,76	-0,10	0,84	-0,75	0,21	0,96	0,30	1,05	-0,55	-0,50	0,05	0,00	0,55	-0,02	0,25	0,27	0,80	0,82
	-2,13	-2,89	-0,76	-3,10	-0,97	-2,04	-2,81	-0,77	-2,70	-0,66	-1,46	-1,97	-0,5	-1,90	-0,44	-1,17	-1,48	-0,31	-1,20	-0,03
średnia	0,12	-1,04	-1,16	-0,22	-0,34	-0,20	-1,17	-0,97	-0,32	-0,12	-0,72	-0,21	0,51	-0,51	0,07	-0,51	0,14	0,65	-0,06	0,37
min.	-2,13	-2,89	-0,76	-3,10	-2,41	-2,11	-2,81	-0,70	-2,70	-1,71	-2,42	-1,97	0,45	-1,90	-0,72	-1,79	-1,59	0,20	-1,70	-0,67
max.	2,84	0,33	-2,51	2,70	0,84	2,44	0,21	-2,23	2,50	1,05	1,46	3,01	1,55	1,30	1,39	1,84	3,53	1,69	1,90	1,62

Uzyskany wynik dla Δ T-score L_{2-4} -0,34 SD nie jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,6121$.

T-score L_{2-4} w grupie mężczyzn po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 6.

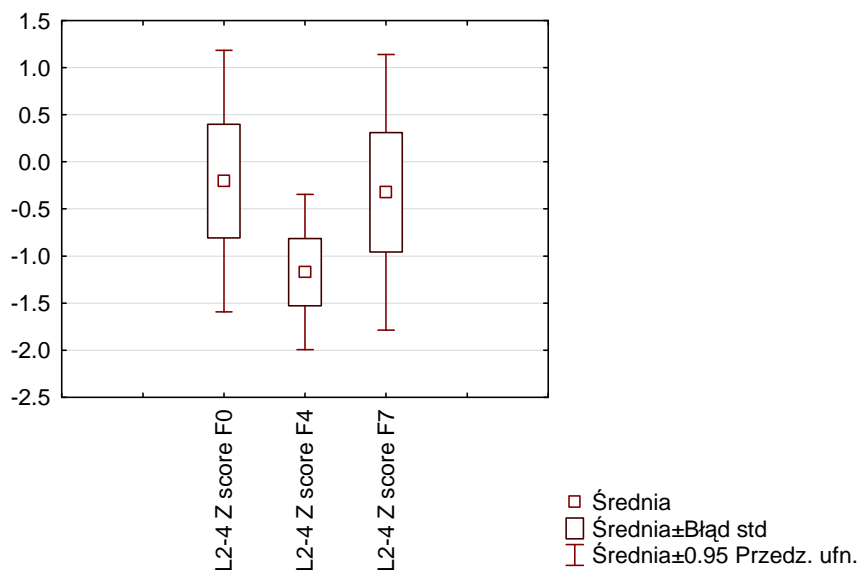
Ryc. 6. T-score L_{2-4} w grupie mężczyzn po obserwacji 7-letniej.



Uzyskany wynik dla Δ Z-score L_{2-4} -0,12 SD nie jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,4973$.

Z-score L_{2-4} w grupie mężczyzn po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 7.

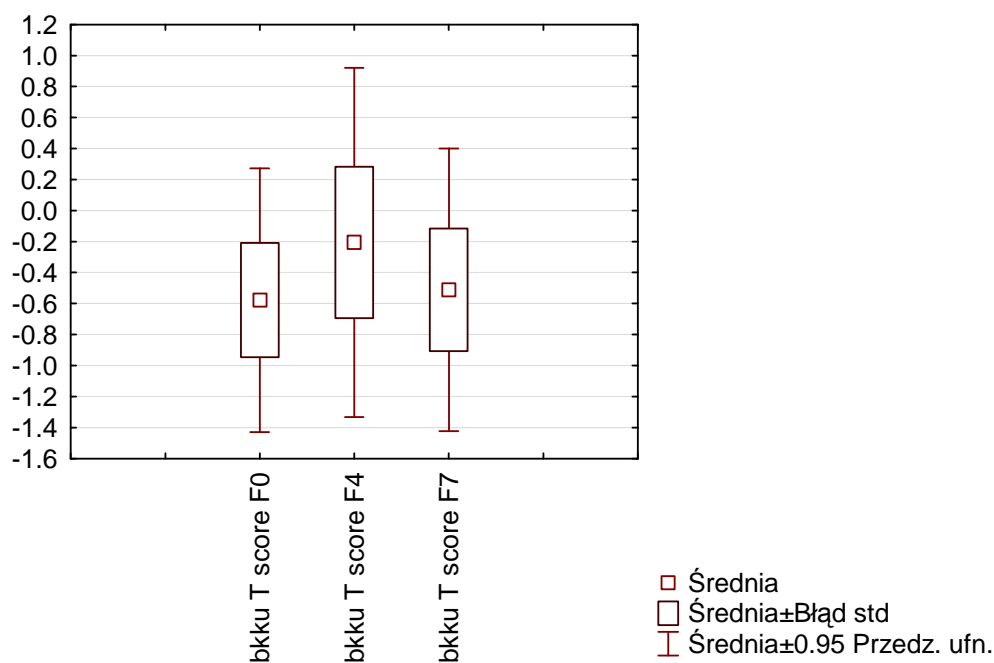
Ryc. 7. Z-score L_{2-4} w grupie mężczyzn po obserwacji 7-letniej.



Uzyskany wynik dla Δ T-score boku +0,07 SD nie jest znamiennej statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,1600$.

T-score boku w grupie mężczyzn po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 8.

Ryc. 8. T-score boku w grupie mężczyzn po obserwacji 7-letniej.

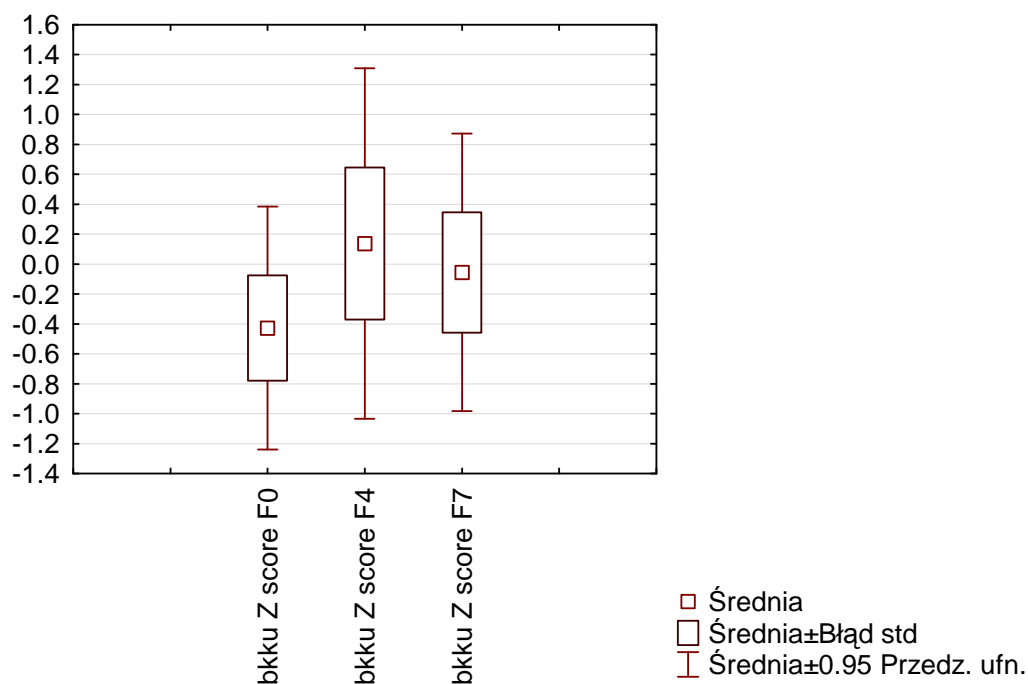


Uzyskany wynik dla Δ Z-score boku +0,37 SD nie jest znamiennej statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,8289$.

Z-score boku w grupie mężczyzn po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie

9.

Ryc. 9. Z-score boku w grupie mężczyzn po obserwacji 7-letniej.



Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą tych samych mężczyzn, którzy byli badani odpowiednio po 4 i 7 latach oceniając zmiany w badaniu densytometrycznym (tab. 3).

W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych wśród mężczyzn przy włączeniu do obserwacji uzyskano średni poziom wapnia całkowitego 9,48 mg/dl (8,05-10,09 mg/dl). Średni poziom osteokalcyny na początku badania wynosił 14,07 ng/ml (4,00-28,00 ng/ml). Poziom P1NP 37,93 ng/ml (18,00-70,00 ng/ml), fosfatazy zasadowej 52,86 U/l (32,00-77,00 U/l), β CrossLaps 0,28 ng/ml (0,04-0,65 ng/ml). Po obserwacji 4-letniej uzyskano średni poziom wapnia całkowitego 9,44 mg/dl (8,05-9,98 mg/dl), osteokalcyny 21,00 ng/ml (10,00-36,00 ng/ml), P1NP 45,29 ng/ml (17-79 ng/ml), fosfatazy zasadowej 61,36 U/l (45,00-77,00 U/l), β CrossLaps 0,34 ng/ml (0,19-0,65 ng/ml).

Porównanie tych wartości (F4) z wyjściowymi (F0) dało deltę (Δ) dla wapnia całkowitego -0,04 mg/dl (99,6%), Δ osteokalcyny +6,93 ng/ml (149%), Δ P1NP +7,36 ng/ml (119,4%), Δ fosfatazy zasadowej +8,50 U/l (116,1%), Δ β CrossLaps +0,06 ng/ml (121,4%).

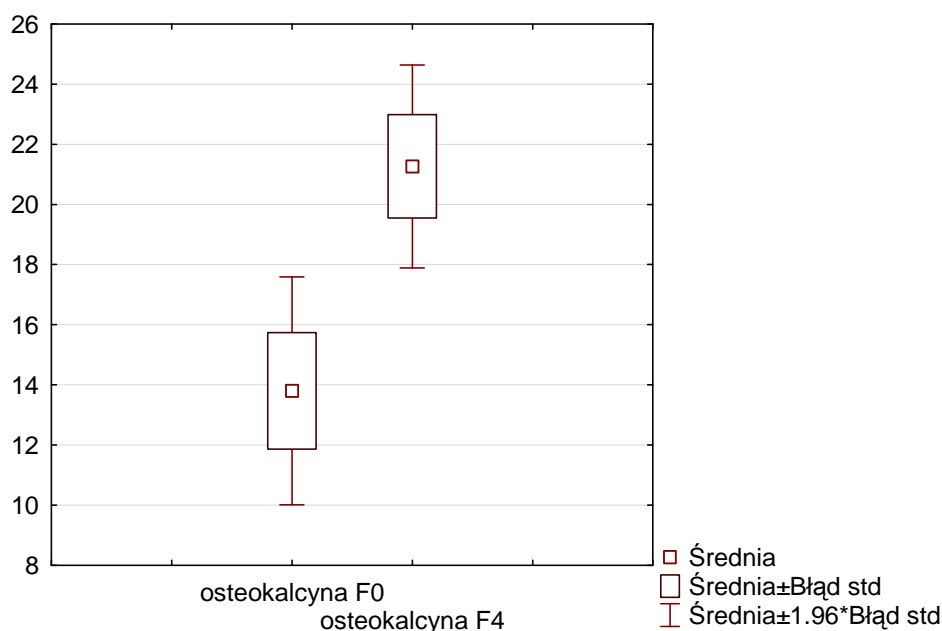
Wyniki badań laboratoryjnych w grupie mężczyzn przedstawiono w tabeli 4.

tabela 4	Wyniki badań laboratoryjnych w grupie mężczyzn														
	Ca całkow. (mg/dl)			osteokalcyna (ng/ml)			P1NP (ng/ml)			fosfataza zasadowa (U/l)			B-CrossLaps (ng/ml)		
	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ
	9,79	9,29	-0,50	11,00	16,00	5,00	36,00	32,00	-4,00	52,00	54,00	2,00	0,28	0,38	0,10
	9,48	9,66	0,18	23,00	29,00	6,00	70,00	58,00	-12,00	77,00	72,00	-5,00	0,50	0,33	-0,17
	9,86	9,53	-0,33	4,00	10,00	6,00	23,00	17,00	-6,00	45,00	47,00	2,00	0,31	0,45	0,14
	8,46	9,07	0,61	8,00	21,00	13,00	24,00	36,00	12,00	32,00	46,00	14,00	0,04	0,20	0,16
	9,90	9,66	-0,24	10,00	20,00	10,00	33,00	57,00	24,00	55,00	59,00	4,00	0,09	0,27	0,18
	9,40	9,45	0,05	8,00	15,00	7,00	34,00	23,00	-11,00	47,00	62,00	15,00	0,10	0,26	0,16
	8,58	8,05	-0,53	6,00	14,00	8,00	18,00	44,00	26,00	36,00	58,00	22,00	0,19	0,35	0,16
	10,09	9,81	-0,28	12,00	22,00	10,00	39,00	49,00	10,00	46,00	53,00	7,00	0,21	0,22	0,01
	9,69	9,21	-0,48	19,00	22,00	3,00	43,00	36,00	-7,00	62,00	71,00	9,00	0,22	0,25	0,03
	9,84	9,98	0,14	17,00	23,00	6,00	32,00	36,00	4,00	35,00	45,00	10,00	0,18	0,19	0,01
	8,05	9,51	1,46	7,00	17,00	10,00	22,00	33,00	11,00	62,00	77,00	15,00	0,11	0,27	0,16
	9,89	9,88	-0,01	19,00	20,00	1,00	55,00	56,00	1,00	72,00	74,00	2,00	0,65	0,36	-0,29
	10,02	9,27	-0,75	28,00	29,00	1,00	56,00	79,00	23,00	62,00	67,00	5,00	0,64	0,57	-0,07
	9,63	9,78	0,15	25,00	36,00	11,00	46,00	78,00	32,00	57,00	74,00	17,00	0,33	0,65	0,32
średnia	9,48	9,44	-0,04	14,07	21,00	6,93	37,93	45,29	7,36	52,86	61,36	8,50	0,28	0,34	0,06
min.	8,05	8,05	-0,75	4,00	10,00	1,00	18,00	17,00	-12,00	32,00	45,00	-5,00	0,04	0,19	-0,29
max.	10,09	9,98	1,46	28,00	36,00	13,00	70,00	79,00	32,00	77,00	77,00	22,00	0,65	0,65	0,32

Znamienność statystyczną uzyskano w grupie mężczyzn w oznaczeniach poziomu osteokalcyny w teście prób niezależnych. Dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Przyrost poziomu tego markeru w okresie obserwacji wyniósł +6,93 ng/ml (149%).

Δ osteokalcyny u mężczyzn przedstawiono na rycinie 10.

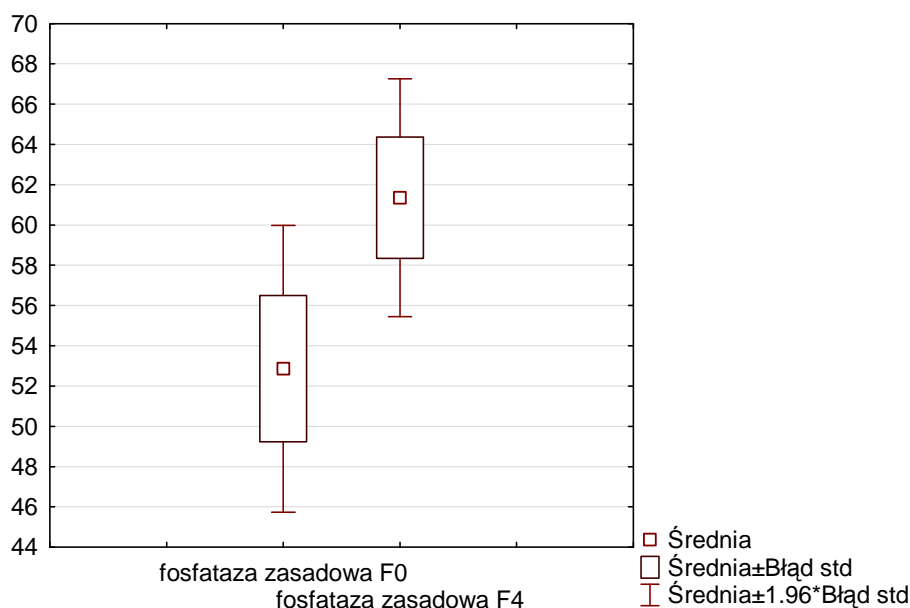
Ryc. 10. Δ osteokalcyny u mężczyzn.



Znamienność statystyczną uzyskano w grupie mężczyzn w oznaczeniach poziomu fosfatazy zasadowej w teście prób zależnych. Dla zmiennych powiązanych $p=0,0009$. Przyrost poziomu tego markeru w okresie obserwacji wyniósł +8,50 ng/ml (116%).

Δ fosfatazy zasadowej u mężczyzn przedstawiono na rycinie 11.

Ryc. 11. Δ fosfatazy zasadowej u mężczyzn.



Analiza na początku i po 4-letniej obserwacji pod kątem średniego poziomu wapnia całkowitego, P1NP, β CrossLaps, nie wykazała znamienności statystycznej.

4.2. Grupa kobiet - przed menopauzą.

Średnia wieku w grupie 38 kobiet przed menopauzą wyniosła 37 lat (17-50 lat), średnia waga to 69 kg (38-101 kg), średnia wartość BMI 25,5 SD (19,0-38,2), średnia utrata wzrostu wyniosła 0,42 cm (0-6 cm). Złamania przed włączeniem do badania przeżyło 5 kobiet, z czego 2 z nich zakwalifikowano jako złamaniaiskoenergetyczne. Żadna z pacjentek w tej grupie nie doznała złamania bkku. Złamania bkku u matek podawały 3 kobiety.

W czasie F0 w analizowanej podgrupie średni T-score w obrębie L_{2-4} wynosił 0,08 SD (od -2,50 do 2,74 SD). Średni Z-score w obrębie L_{2-4} 0,02 SD (od -2,73 do 3,34 SD). Średni T-score dla bkku wykazał znamienność statystyczną i wynosił 0,20 SD (od -1,66 do 3,30 SD), średni Z-score dla bkku 0,27 SD (od -1,22 do 3,31 SD). Po 4-letniej obserwacji uzyskano wynik średni T-score dla L_{2-4} -0,07 SD (od -2,51 do 2,60 SD). Średni Z-score dla L_{2-4} -0,10 SD (od -2,25 do 2,30 SD). Średni T-score dla bkku wynosił -0,03 SD (od -2,30 do 3,49 SD), średni Z-score dla bkku 0,11 SD (od -1,85 do 3,47 SD).

Delta (Δ) w obserwacji 4-letniej dla T-score L_{2-4} wyniosła -0,19 SD (od -3,82 do +1,37), delta Δ dla Z-score L_{2-4} wyniosła -0,12 SD (od -4,44 do +1,03 SD). Delta Δ dla T-

score bkku wyniosła -0,23 SD (od -2,53 do +0,89), delta Δ Z-score dla bkku wyniosła -0,15 SD (od -2,30 do +1,10 SD).

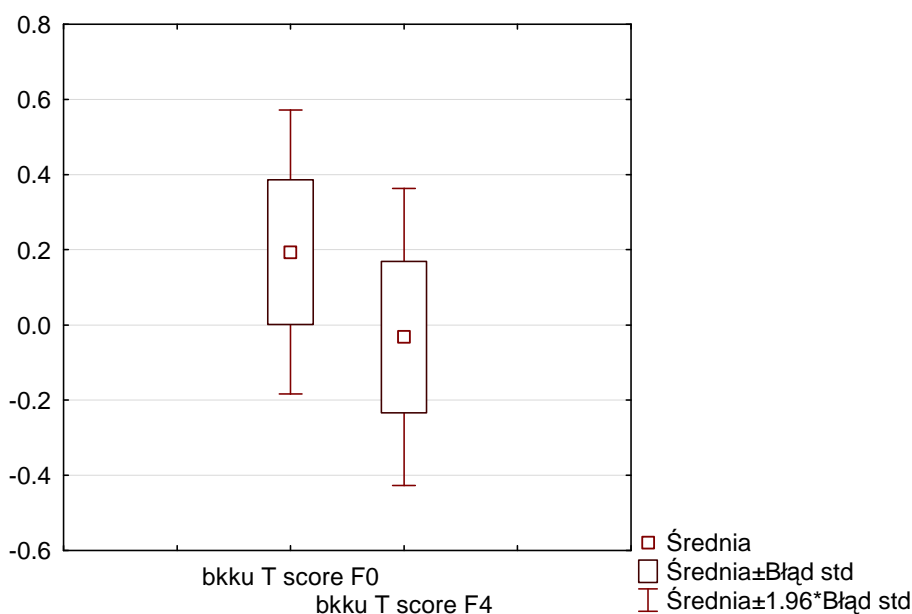
Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet przed menopauzą w obserwacji 4-letniej przedstawiono w tabeli 5.

tabela 5	Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet przed menopauzą											
	L2-4 T score (SD)			L2-4 Z score (SD)			bkku T score (SD)			bkku Z score (SD)		
	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ
	0,05	-1,03	-1,08	0,64	-0,14	-0,78	-0,13	-0,71	-0,58	0,55	0,19	-0,36
	-0,22	-0,98	-0,76	0,12	-0,42	-0,54	0,26	0,3	0,04	0,75	0,95	0,2
	-0,74	-1,24	-0,5	-0,7	-1,41	-0,71	-0,56	-0,58	-0,02	-0,7	-0,83	-0,13
	0,5	0,47	-0,03	0,44	0,31	-0,13	0,92	0,45	-0,47	0,74	0,26	-0,48
	-1,91	-2,51	-0,6	-1,5	-1,6	-0,1	-1,66	-2,3	-0,64	-1,11	-1,38	-0,27
	2,74	-1,08	-3,82	3,34	-1,1	-4,44	0,6	0,63	0,03	1,3	0,84	-0,46
	0,42	0,41	-0,01	0,35	0,15	-0,2	-0,98	-1,37	-0,39	-1,01	-1,47	-0,46
	-0,69	-0,3	0,39	-0,6	-1,09	-0,49	1,26	0,32	-0,94	1,58	0,86	-0,72
	-0,24	-1,97	-1,73	0,19	-1,44	-1,63	-0,29	-1,14	-0,85	-0,05	-0,76	-0,71
	1,37	1,4	0,03	1,1	1,13	0,03	0,14	-0,06	-0,2	0,04	-0,07	-0,11
	0,73	1,11	0,38	-0,43	0,11	0,54	2,63	1,77	-0,86	1,9	1,24	-0,66
	-0,32	0,26	0,58	-0,9	-0,01	0,89	-0,36	0,33	0,69	-0,54	0,37	0,91
	-0,35	-0,27	0,08	-0,05	-0,1	-0,05	-0,98	-0,91	0,07	-0,6	-0,57	0,03
	0,08	0,31	0,23	0,01	0,28	0,27	-0,27	-0,03	0,24	-0,47	-0,44	0,03
	1,97	1,82	-0,15	1,9	1,72	-0,18	0,11	0,26	0,15	0,26	0,44	0,18
	1,09	0,53	-0,56	1,1	0,88	-0,22	0,64	0,38	-0,26	0,9	0,88	-0,02
	0,51	0,55	0,04	0,98	1,02	0,04	-0,14	-0,53	-0,39	0,18	-0,14	-0,32
	-1,44	-1,42	0,02	-1,1	-1,02	0,08	-1,36	-0,9	0,46	-1,2	-0,64	0,56
	-0,19	-0,4	-0,21	-0,49	-0,8	-0,31	-1,11	-0,8	0,31	-1,22	-0,92	0,3
	1,32	1,6	0,28	1,36	1,43	0,07	1,55	1,88	0,33	1,41	1,6	0,19
	-1,6	-2,15	-0,55	-1,9	-2,25	-0,35	-0,89	-1,55	-0,66	-0,92	-1,37	-0,45
	-1,02	-0,58	0,44	-1,49	-0,68	0,81	-0,28	-0,05	0,23	-0,48	0,1	0,58
	1,23	2,6	1,37	1,27	2,3	1,03	0,87	1,54	0,67	0,94	1,44	0,5
	1,64	1,91	0,27	1,78	2,08	0,3	0,52	0,09	-0,43	0,68	0,34	-0,34
	0,96	0,62	-0,34	-0,04	-0,38	-0,34	1,67	1,8	0,13	0,91	1,1	0,19
	0,35	-0,25	-0,6	-0,55	-0,17	0,38	0,39	1,28	0,89	0,47	1,57	1,1
	0,39	0,65	0,26	0,09	0,42	0,33	1,23	1,3	0,07	1,16	1,34	0,18
	-0,74	-0,55	0,19	-0,51	0,16	0,67	-1,6	-2,16	-0,56	-1,18	-1,38	-0,2
	0,46	0,31	-0,15	0,36	0,21	-0,15	-0,39	0	0,39	-0,45	0	0,45
	-2,5	-1,79	0,71	-2,73	-2,01	0,72	-1,27	-1,45	-0,18	-1,21	-1,85	-0,64
	0,49	0,41	-0,08	0,72	0,58	-0,14	3,3	3,49	0,19	3,31	3,47	0,16
	-1,11	-0,94	0,17	-0,78	-0,68	0,1	1,19	0,91	-0,28	1,29	1,01	-0,28
	1,32	1,03	-0,29	1,07	1,22	0,15	1,37	0,48	-0,89	1,43	0,86	-0,57
	-0,75	-0,75	0,01	-0,51	-0,51	-0,02	-1,03	-1,03	-0,03	-0,7	-0,7	-0,03
	-0,72	-1,91	-1,19	-0,1	-0,88	-0,78	-0,65	-2,19	-1,54	0,06	-1,18	-1,24
	1,33	1,28	-0,05	0,5	0,28	-0,22	0,31	-0,16	-0,47	-0,26	-0,81	-0,55
	-1,3	-1,82	-0,52	-1,32	-1,57	-0,25	-0,12	-0,45	-0,33	0,11	-0,02	-0,13
	-0,36	0,23	0,59	-0,99	-0,09	0,9	2,47	-0,06	-2,53	2,24	-0,06	-2,3
średnia	0,08	-0,12	-0,19	0,02	-0,11	-0,12	0,19	-0,03	-0,23	0,27	0,11	-0,15
min.	-1,91	-2,51	-3,82	-2,73	-2,25	-4,44	-1,66	-2,30	-2,53	-1,22	-1,85	-2,30
max.	2,74	2,60	1,37	3,34	2,30	1,03	3,30	3,49	0,89	3,31	3,47	1,10

Dla wartości BMD w tej grupie wykazano znamienność statystyczną w ocenie T-score bkku, w czasie F0 $+0,1937$ SD i po 4-letniej obserwacji $-0,0321$ SD. Delta T-score bkku wyniosła $-0,2258$ SD. Dla zmiennych powiązanych $p=0,0364$.

T-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą w obserwacji 4-letniej przedstawiono na rycinie 12.

Ryc. 12. T-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą.



W zakresie oznaczeń T-score L_{2-4} , Z-score L_{2-4} i Z-score bkku wyniki nie wykazywały znamienności statystycznej.

Analiza pod kątem utraty wzrostu, złamańiskoenergetycznych, historii złamań w rodzinie nie wykazywały znamienności statystycznej.

Średni wiek 19 pacjentek przed menopauzą w momencie włączenia do badania wynosił 37 lat (20-50 lat), średnia waga 71 kg (51-100 kg), średnia wartość BMI 26,3 SD (19,0-38,2), średnia utrata wzrostu 0,11 cm oceniana w chwili włączenia do badania (maksymalnie 1 cm).

Po 7 latach obserwacji (F7) średni T-score dla L_{2-4} w tej grupie pacjentek wynosił $+0,02$ SD (od $-2,80$ do $+2,80$ SD). Średni Z-score dla L_{2-4} $-0,04$ SD (od $-1,60$ do $+2,30$ SD), a średni T-score dla bkku odpowiednio $-0,23$ SD (od $-2,30$ do $+2,20$ SD), średni Z-score dla bkku $+0,23$ SD (od $-1,20$ do $+2,30$ SD).

Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej przedstawiono w tabeli 6.

tabela 6

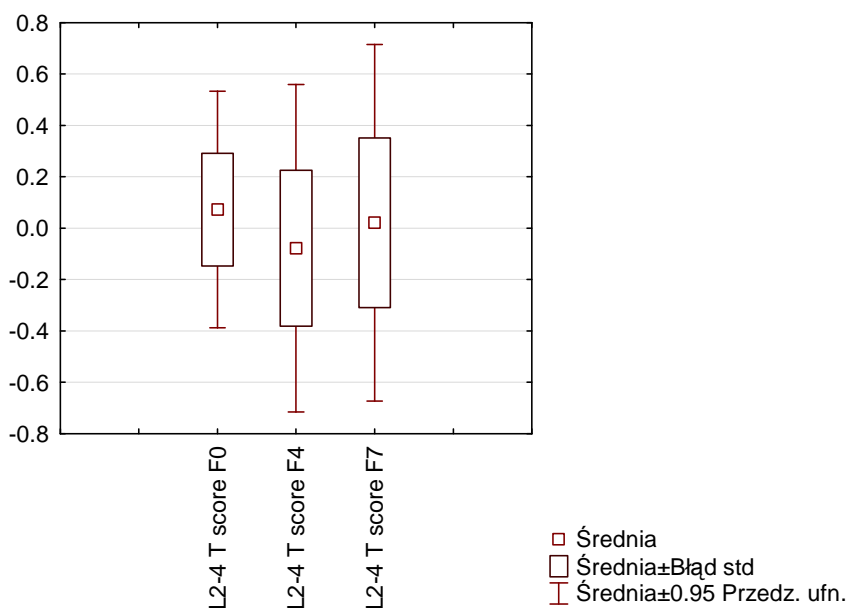
Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet przed menopauzą po 7 letniej obserwacji

	L2-4 T-score (SD)					L2-4 Z-score (SD)					bkku T-score (SD)					bkku Z-score (SD)				
	F0	F4	$\Delta F4$	F7	$\Delta F7$	F0	F4	$\Delta F4$	F7	$\Delta F7$	F0	F4	$\Delta F4$	F7	$\Delta F7$	F0	F4	$\Delta F4$	F7	$\Delta F7$
	0,05	-1,03	-1,08	-1,50	-1,55	0,64	-0,14	-0,78	-0,14	-0,78	-0,13	-0,71	-0,58	-1,60	-1,47	0,55	0,19	-0,36	-0,40	-0,95
	-0,22	-0,98	-0,76	-1,30	-1,08	0,12	-0,42	-0,54	-0,42	-0,54	0,26	0,30	0,04	0,40	0,14	0,75	0,95	0,20	1,50	0,75
	-0,74	-1,24	-0,50	-0,40	0,34	-0,70	-1,41	-0,71	-1,41	-0,71	-0,56	-0,58	-0,02	-0,80	-0,24	-0,70	-0,83	-0,13	-0,70	0,00
	0,50	0,47	-0,03	0,10	-0,40	0,44	0,31	-0,13	0,31	-0,13	0,92	0,45	-0,47	0,50	-0,42	0,74	0,26	-0,48	0,70	-0,04
	-1,91	-2,51	-0,60	-2,80	-0,89	-1,50	-1,60	-0,10	-1,60	-0,10	-1,66	-2,30	-0,64	-2,30	-0,64	-1,11	-1,38	-0,27	-1,20	-0,09
	-0,24	-1,97	-1,73	-0,10	0,14	0,19	-1,44	-1,63	-1,44	-1,63	-0,29	-1,14	-0,85	-0,40	-0,11	-0,05	-0,76	-0,71	0,00	0,05
	0,73	1,11	0,38	1,30	0,57	-0,43	0,11	0,54	0,11	0,54	2,63	1,77	-0,86	2,20	-0,43	1,90	1,24	-0,66	1,80	-0,10
	-0,32	0,26	0,58	-0,10	0,22	-0,90	-0,01	0,89	-0,01	0,89	-0,36	0,33	0,69	-0,80	-0,44	-0,54	0,37	0,91	-0,40	0,14
	-0,35	-0,27	0,08	-0,40	-0,05	-0,05	-0,10	-0,05	-0,10	-0,05	-0,98	-0,91	0,07	-1,40	-0,42	-0,60	-0,57	0,03	-0,80	-0,20
	1,09	0,53	-0,56	1,00	-0,09	1,10	0,88	-0,22	0,88	-0,22	0,64	0,38	-0,26	-0,10	-0,74	0,90	0,88	-0,02	0,80	-0,10
	0,51	0,55	0,04	0,60	0,09	0,98	1,02	0,04	1,02	0,04	-0,14	-0,53	-0,39	0,10	0,24	0,18	-0,14	-0,32	0,70	0,52
	-0,19	-0,40	-0,21	-0,30	-0,11	-0,49	-0,80	-0,31	-0,80	-0,31	-1,11	-0,80	0,31	-0,90	0,21	-1,22	-0,92	0,30	-0,80	0,42
	-1,02	-0,58	0,44	-0,40	0,62	-1,49	-0,68	0,81	-0,68	0,81	-0,28	-0,05	0,23	0,30	0,58	-0,48	0,10	0,58	0,50	0,98
	1,23	2,60	1,37	2,80	1,57	1,27	2,30	1,03	2,30	1,03	0,87	1,54	0,67	2,00	1,13	0,94	1,44	0,50	2,30	1,36
	1,64	1,91	0,27	2,30	0,66	1,78	2,08	0,30	2,08	0,30	0,52	0,09	-0,43	-0,30	-0,82	0,68	0,34	-0,34	0,20	-0,48
	0,96	0,62	-0,34	1,80	0,84	-0,04	-0,38	-0,34	-0,38	-0,34	1,67	1,80	0,13	0,90	-0,77	0,91	1,10	0,19	0,50	-0,41
	1,32	1,03	-0,29	0,40	-0,92	1,07	1,22	0,15	1,22	0,15	1,37	0,48	-0,89	-0,20	-1,57	1,43	0,86	-0,57	0,50	-0,93
	-1,30	-1,82	-0,52	-2,30	-1,00	-1,32	-1,57	-0,25	-1,57	-0,25	-0,12	-0,45	-0,33	-1,00	-0,88	0,11	-0,02	-0,13	-0,30	-0,41
	-0,36	0,23	0,59	-0,30	0,06	-0,99	-0,09	0,90	-0,09	0,90	2,47	-0,06	-2,53	-1,00	-3,47	2,24	-0,06	-2,30	-0,50	-2,74
średnia	0,08	-0,12	-0,20	0,02	-0,05	0,02	-0,11	-0,12	-0,04	-0,02	0,19	-0,03	-0,23	-0,23	-0,53	0,27	0,11	-0,15	0,23	-0,12
min.	-1,91	-2,51	-0,60	-2,80	-0,89	-2,73	-2,25	0,48	-1,60	-0,10	-1,66	-2,30	-0,64	-2,30	-0,64	-1,22	-1,85	-0,63	-1,20	0,02
max.	2,74	2,60	-0,14	2,80	1,16	3,34	2,30	-1,04	2,30	0,52	3,30	3,49	0,19	2,20	-0,43	3,31	3,47	0,16	2,30	0,06

Uzyskany wynik dla Δ T-score L_{2-4} -0,05 SD nie jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,6431$.

T-score L_{2-4} w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 13.

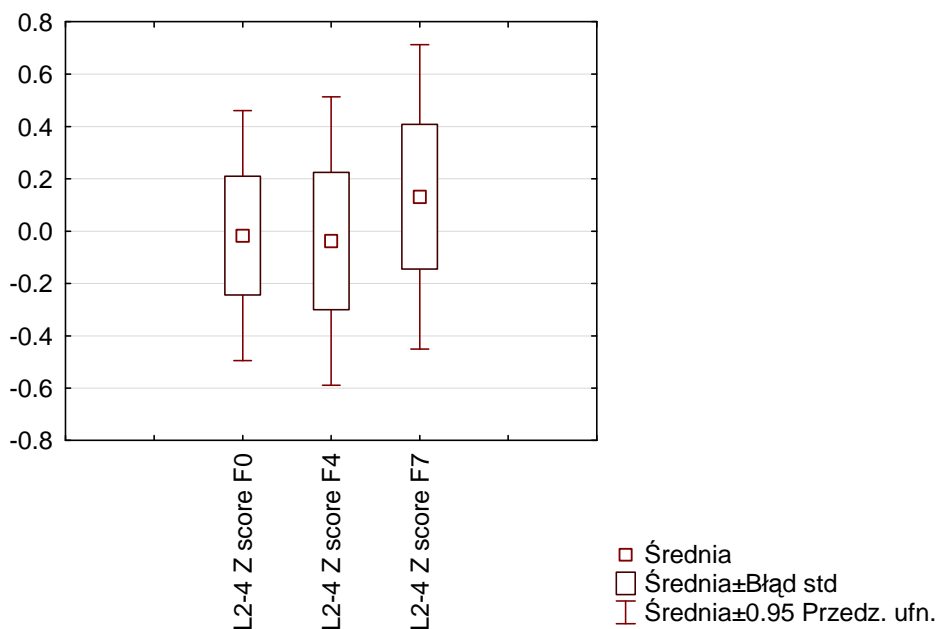
Ryc. 13. T-score L_{2-4} w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej.



Uzyskany wynik dla Δ Z-score L_{2-4} $-0,02$ SD nie jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,4525$.

Z-score L_{2-4} w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 14.

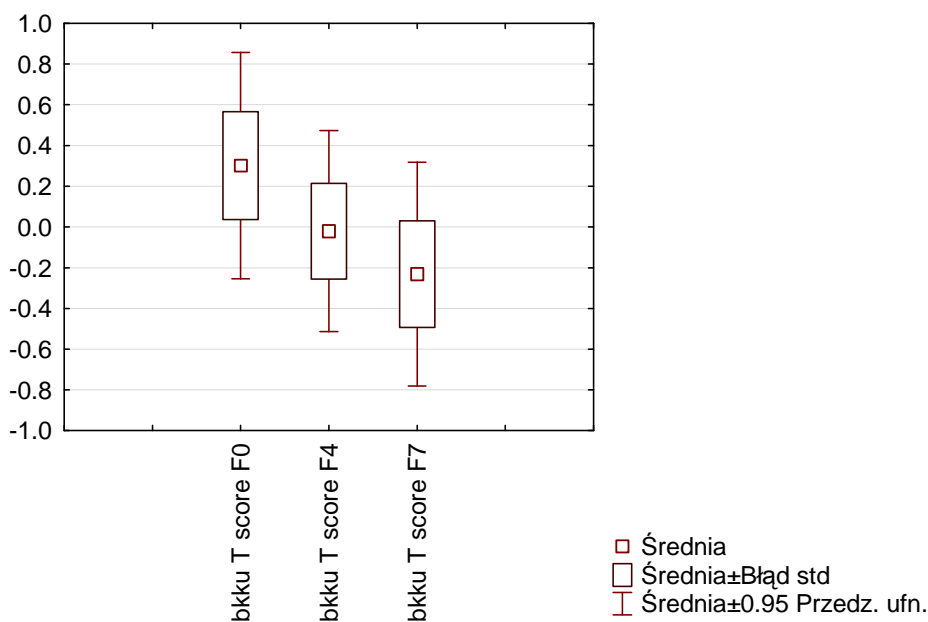
Ryc. 14. Z-score L_{2-4} w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej.



Uzyskany wynik dla Δ T-score bkku $-0,53$ SD jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,0162$.

T-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 15.

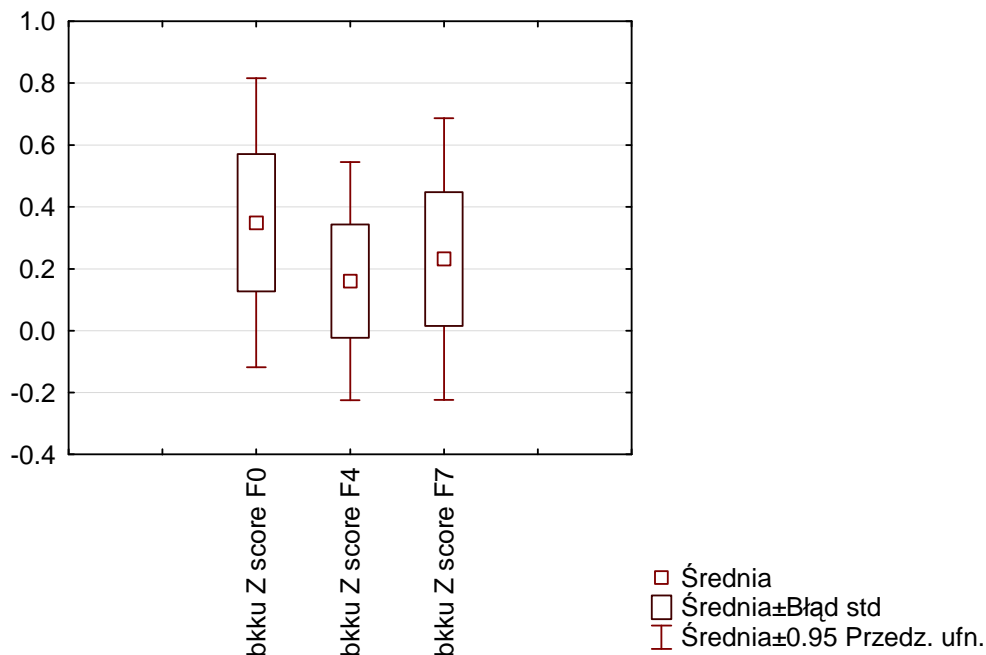
Ryc. 15. T-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej.



Uzyskany wynik dla Δ Z-score bkku -0,12 SD nie jest znamiennej statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,5011$.

Z-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 16.

Ryc. 16. Z-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7-letniej.



Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą tych samych kobiet przed menopauzą, które były badane odpowiednio po 4 i 7 latach oceniając zmiany w badaniu densytometrycznym (tab.6).

W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych wśród kobiet przed menopauzą przy włączaniu do obserwacji uzyskano średni poziom wapnia całkowitego 9,22 mg/dl (6,4-11,0 mg/dl), osteokalcyny 16,2 ng/ml (4-40 ng/ml), P1NP 37,7 ng/ml (15-134 ng/ml), fosfatazy zasadowej 41,6 U/l (29-98 U/l), β CrossLaps 0,18 ng/ml (0,01-0,53 ng/ml). Po 4-letniej obserwacji średni poziom wapnia całkowitego wynosił 9,35 mg/dl (8,41-10,20 mg/dl), osteokalcyny 26,9 ng/ml (10-65 ng/ml), P1NP 50,1 ng/ml (17-92 ng/ml), fosfatazy zasadowej 52,7 U/l (27-77 U/l), β CrossLaps 0,31 ng/ml (0,06-1,78 ng/ml). Obliczona w czasie całej obserwacji delta (Δ) dla wapnia całkowitego wyniosła +0,13 mg/dl (101,4%), dla osteokalcyny +10,7 ng/ml (165,8%), P1NP +12,4 ng/ml (133%), fosfatazy zasadowej +11,1 U/l (126,8%), β CrossLaps +0,13 ng/ml (172,2%).

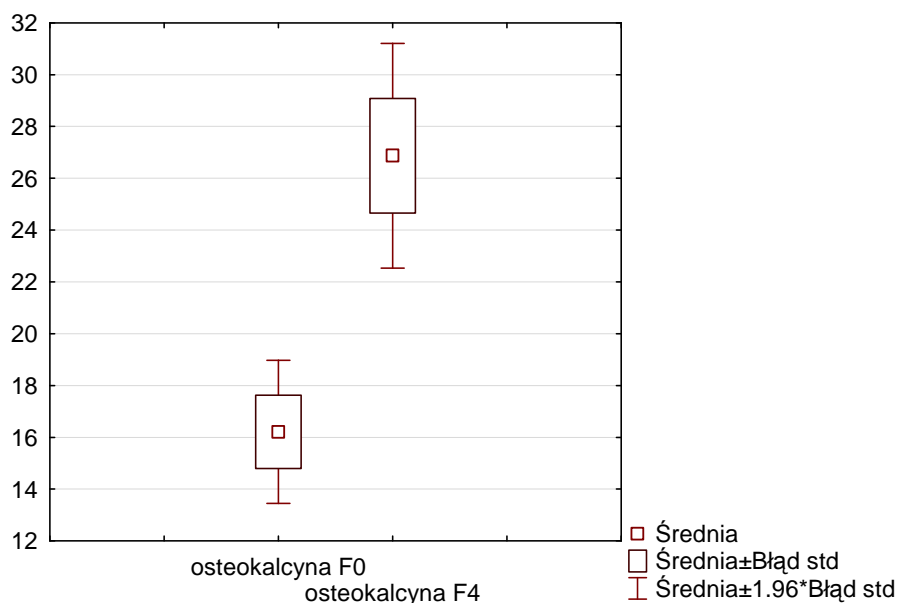
Wyniki badań laboratoryjnych w grupie kobiet przed menopauzą przedstawiono w tabeli 7.

tabela 7	Wyniki badań laboratoryjnych w grupie kobiet przed menopauzą														
	Ca całkow. (mg/dl)			osteokalcyna (ng/ml)			P1NP (ng/ml)			fosfataza zasadowa (U/l)			B-CrossLaps (ng/ml)		
	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ
	8,72	8,93	0,21	17,00	39,00	22,00	24,00	56,00	32,00	52,00	47,00	-5,00	0,10	0,20	0,10
	9,02	9,13	0,11	14,00	42,00	28,00	34,00	55,00	21,00	32,00	52,00	20,00	0,13	0,62	0,49
	9,24	9,08	-0,16	24,00	24,00	0,00	65,00	63,00	-2,00	38,00	47,00	9,00	0,48	0,28	-0,20
	9,12	8,84	-0,28	8,00	25,00	17,00	23,00	44,00	21,00	36,00	46,00	10,00	0,10	0,29	0,19
	9,56	9,40	-0,16	15,00	25,00	10,00	26,00	63,00	37,00	34,00	50,00	16,00	0,21	0,40	0,19
	8,72	9,23	0,51	12,00	22,00	10,00	17,00	48,00	31,00	41,00	73,00	32,00	0,06	0,23	0,17
	9,08	9,18	0,10	32,00	58,00	26,00	23,00	52,00	29,00	45,00	55,00	10,00	0,11	0,14	0,03
	9,09	8,97	-0,12	11,00	13,00	2,00	35,00	30,00	-5,00	33,00	27,00	-6,00	0,14	0,21	0,07
	9,21	9,32	0,11	22,00	45,00	23,00	41,00	65,00	24,00	43,00	53,00	10,00	0,32	0,16	-0,16
	9,84	9,30	-0,54	13,00	20,00	7,00	25,00	50,00	25,00	35,00	44,00	9,00	0,05	0,29	0,24
	9,61	9,69	0,08	7,00	10,00	3,00	15,00	23,00	8,00	34,00	40,00	6,00	0,11	0,15	0,04
	9,54	9,52	-0,02	10,00	13,00	3,00	21,00	29,00	8,00	48,00	71,00	23,00	0,11	0,17	0,06
	9,07	8,70	-0,37	8,00	15,00	7,00	20,00	31,00	11,00	30,00	52,00	22,00	0,09	0,20	0,11
	8,23	10,06	1,83	10,00	25,00	15,00	23,00	44,00	21,00	31,00	55,00	24,00	0,12	0,26	0,14
	9,51	9,74	0,23	10,00	21,00	11,00	40,00	41,00	1,00	29,00	34,00	5,00	0,11	0,20	0,09
	9,60	9,42	-0,18	40,00	57,00	17,00	42,00	80,00	38,00	98,00	47,00	-51,00	0,53	0,37	-0,16
	8,90	9,09	0,19	16,00	27,00	11,00	40,00	56,00	16,00	29,00	36,00	7,00	0,19	0,26	0,07
	9,52	9,93	0,41	26,00	25,00	-1,00	134,00	48,00	-86,00	70,00	35,00	-35,00	0,52	0,36	-0,16
	8,40	9,10	0,70	14,00	14,00	0,00	34,00	24,00	-10,00	52,00	59,00	7,00	0,24	0,17	-0,07
	8,83	8,53	-0,30	17,00	14,00	-3,00	47,00	24,00	-23,00	34,00	31,00	-3,00	0,15	0,17	0,02
	9,26	9,87	0,61	15,00	48,00	33,00	41,00	92,00	51,00	34,00	63,00	29,00	0,23	0,35	0,12
	9,21	9,74	0,53	17,00	20,00	3,00	42,00	48,00	6,00	54,00	75,00	21,00	0,18	0,32	0,14
	6,36	9,46	3,10	4,00	39,00	35,00	17,00	90,00	73,00	30,00	77,00	47,00	0,01	0,53	0,52
	9,23	9,34	0,11	17,00	27,00	10,00	35,00	45,00	10,00	37,00	45,00	8,00	0,21	0,33	0,12
	9,04	9,61	0,57	5,00	10,00	5,00	15,00	17,00	2,00	36,00	62,00	26,00	0,05	0,06	0,01
	11,04	8,68	-2,36	12,00	22,00	10,00	38,00	47,00	9,00	49,00	47,00	-2,00	0,06	0,17	0,11
	9,42	9,52	0,10	21,00	24,00	3,00	52,00	35,00	-17,00	40,00	57,00	17,00	0,11	0,22	0,11
	9,85	8,93	-0,92	40,00	65,00	25,00	84,00	69,00	-15,00	37,00	74,00	37,00	0,47	1,78	1,31
	9,27	9,38	0,11	12,00	30,00	18,00	28,00	58,00	30,00	33,00	50,00	17,00	0,07	0,22	0,15
	9,44	8,95	-0,49	30,00	12,00	-18,00	93,00	47,00	-46,00	67,00	59,00	-8,00	0,31	0,32	0,01
	9,33	9,46	0,13	24,00	36,00	12,00	35,00	39,00	4,00	44,00	65,00	21,00	0,11	0,29	0,18
	8,22	8,41	0,19	9,00	18,00	9,00	25,00	55,00	30,00	31,00	47,00	16,00	0,07	0,25	0,18
	9,87	9,38	-0,49	7,00	21,00	14,00	19,00	60,00	41,00	46,00	65,00	19,00	0,03	0,32	0,29
	10,05	9,48	-0,57	23,00	23,00	0,00	52,00	43,00	-9,00	47,00	47,00	0,00	0,35	0,19	-0,16
	9,93	10,20	0,27	16,00	30,00	14,00	28,00	82,00	54,00	41,00	60,00	19,00	0,21	0,41	0,20
	9,61	9,80	0,19	16,00	19,00	3,00	29,00	54,00	25,00	41,00	52,00	11,00	0,15	0,21	0,06
	9,26	10,02	0,76	10,00	27,00	17,00	23,00	56,00	33,00	34,00	58,00	24,00	0,09	0,20	0,11
	9,20	9,78	0,58	12,00	16,00	4,00	47,00	42,00	-5,00	36,00	47,00	11,00	0,13	0,34	0,21
średnia	9,22	9,35	0,13	16,21	26,87	10,66	37,68	50,13	12,45	41,61	52,74	11,13	0,18	0,31	0,13
min.	6,36	8,41	-2,36	4,00	10,00	-18,00	15,00	17,00	-86,00	29,00	27,00	-51,00	0,01	0,06	-0,20
max.	11,04	10,20	3,10	40,00	65,00	35,00	134,00	92,00	73,00	98,00	77,00	47,00	0,53	1,78	1,31

W grupie kobiet przed menopauzą w oznaczeniach markerów obrotu kostnego uzyskano wartości istotne statystycznie w zakresie Δ osteokalcyny, Δ P1NP, Δ fosfatazy zasadowej i Δ β CrossLaps. Średni przyrost poziomu osteokalcyny w przebiegu 4-letniej obserwacji wyniósł +10,66 ng/ml (165,8%). Dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$.

Δ osteokalcyny u kobiet przed menopauzą przedstawiono na rycinie 17.

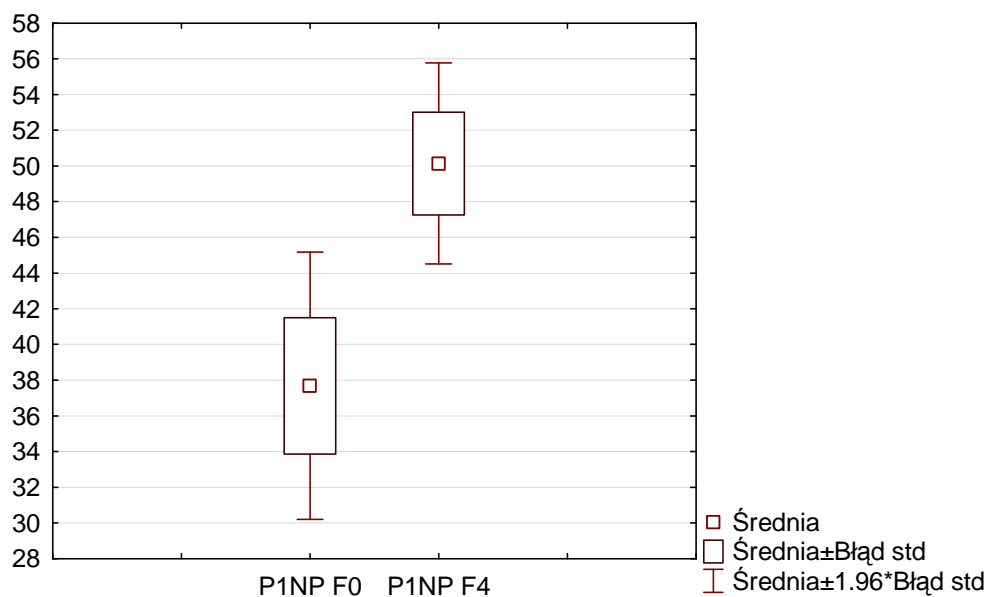
Ryc. 17. Δ osteokalcyny u kobiet przed menopauzą.



Przyrost poziomu P1NP to +12,45 ng/ml (133%). Dla zmiennych powiązanych $p=0,0024$.

Δ P1NP u kobiet przed menopauzą przedstawiono na rycinie 18.

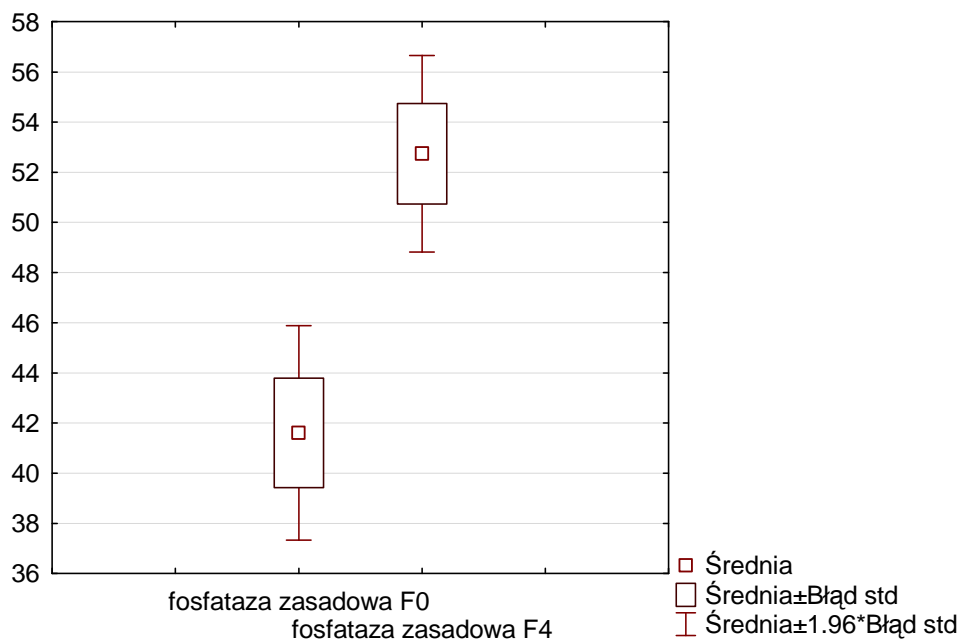
Ryc. 18. Δ P1NP u kobiet przed menopauzą.



Przyrost poziomu fosfatazy zasadowej wyniósł +11,14 ng/ml (126,8%). Dla zmiennych powiązanych $p=0,0003$.

Δ fosfatazy zasadowej u kobiet przed menopauzą przedstawiono na rycinie 19.

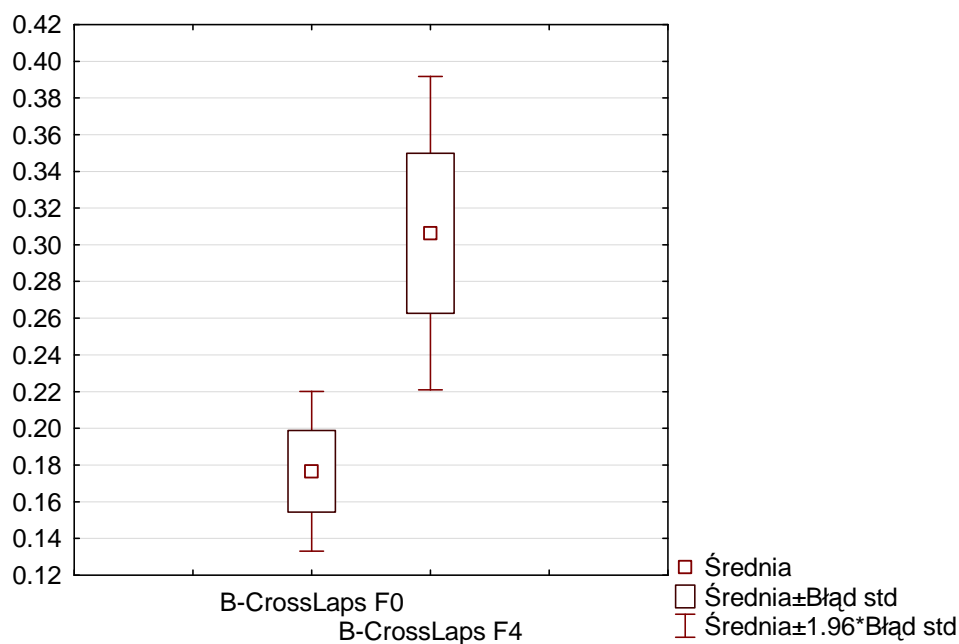
Ryc. 19. Δ fosfatazy zasadowej u kobiet przed menopauzą.



Przyrost poziomu β CrossLaps $+0,1297$ ng/ml (172,2%). Dla zmiennych powiązanych $p=0,0006$.

$\Delta \beta$ CrossLaps u kobiet przed menopauzą przedstawiono na rycinie 20.

Ryc. 20. $\Delta \beta$ CrossLaps u kobiet przed menopauzą.



4.3. Grupa kobiet - po menopauzie.

Grupa kobiet po menopauzie liczyła 47 pacjentek. Średnia wieku wyniosła 58 lat (47-75 lat), średnia wartość BMI 30,4 (21,8-42,9), średnia waga to 80 kg (58-124 kg), średnia utrata wzrostu oceniana w chwili włączenia do badania (F0) wyniosła 1 cm

(0-6 cm). Złamania przed włączeniem do badania podawało 9 kobiet, z czego 3 z nich zakwalifikowano jako złamania niskoenergetyczne. W tej grupie 2 pacjentki doznały złamania bkku. Złamania w rodzinie podawało 18 kobiet.

Średni T-score dla L_{2-4} w tej grupie pacjentek w chwili włączenia do badania wynosił $-0,17$ SD (od $-2,75$ do $+2,88$ SD). Średni Z-score dla L_{2-4} $0,46$ SD (od $-1,5$ do $+3,75$ SD). Średni T-score dla bkku wynosił $-0,24$ SD (od $-2,25$ do $+2,05$ SD), średni Z-score dla bkku $0,46$ SD (od $-2,1$ do $+2,7$ SD). Po zakończeniu obserwacji uzyskano średni wynik T-score dla L_{2-4} $-0,32$ SD (od $-3,0$ do $+3,28$ SD). Średni Z-score dla L_{2-4} $0,64$ SD (od $-1,83$ do $+3,28$ SD). Średni T-score dla bkku wynosił $-0,28$ SD (od $-3,73$ do $+1,78$ SD), średni Z-score dla bkku $0,63$ SD (od $-2,08$ do $3,06$ SD). Delta (Δ) dla T-score L_{2-4} wyniosła $-0,19$ SD (od $-1,41$ do $+2,19$ SD), delta Δ dla Z-score L_{2-4} wyniosła $+0,13$ SD (od $-1,07$ do $+2,62$ SD). Delta Δ dla T-score bkku wyniosła $-0,03$ SD (od $-2,41$ do $+1,56$ SD), delta Δ Z-score dla bkku wyniosła $0,17$ SD (od $-2,27$ do $+1,95$ SD).

Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet po menopauzie w obserwacji 4-letniej przedstawiono w tabeli 8.

tabela 8	Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet po menopauzie											
	L2-4 T score (SD)			L2-4 Z score (SD)			bkku T score (SD)			bkku Z score (SD)		
	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ
	0,57	-0,27	-0,84	2,16	1,38	-0,78	-0,52	-0,54	-0,02	0,89	0,92	0,03
	1,40	0,40	-1,00	1,61	1,3	-0,31	0,68	0,17	-0,51	1,05	0,84	-0,21
	0,38	-0,38	-0,76	0,41	0,08	-0,33	0,7	-0,72	-1,42	0,97	-0,14	-1,11
	-1,76	-1,77	-0,01	-0,46	-1,16	-0,7	-1,35	-1,69	-0,34	-0,16	-0,73	-0,57
	-2,23	-2,78	-0,55	-1,22	-1,72	-0,5	-0,33	-0,24	0,09	0,65	0,77	0,12
	-0,40	-1,10	-0,70	1,72	1,28	-0,44	-0,03	-1,44	-1,41	1,78	0,43	-1,35
	-1,95	-2,19	-0,24	-0,30	-0,11	0,19	-2	-2,23	-0,23	-0,34	-0,42	-0,08
	-2,01	-2,30	-0,29	-0,11	0,06	0,17	-1,98	-1,81	0,17	-0,30	-0,23	0,07
	-0,61	-0,77	-0,16	0,38	0,28	-0,1	-0,93	-0,87	0,06	0,05	0,15	0,10
	0,12	0,42	0,30	-0,22	0,74	0,96	-0,76	-1,12	-0,36	-0,57	-0,65	-0,08
	-0,49	-1,90	-1,41	-0,01	-1,08	-1,07	-1,62	-2,07	-0,45	-1,02	-1,22	-0,20
	-1,63	-1,84	-0,21	-1,33	-1,1	0,23	-1,45	-0,56	0,89	-0,99	0,23	1,22
	-1,37	-1,63	-0,26	0,37	0,28	-0,09	-1,32	-3,73	-2,41	0,19	-2,08	-2,27
	0,99	0,59	-0,40	1,29	1,76	0,47	0,71	0,34	-0,37	1,18	1,44	0,26
	-1,91	-1,09	0,82	-0,33	0,81	1,14	-2,21	-1,8	0,41	-0,82	-0,15	0,67
	0,37	0,17	-0,20	0,67	1,04	0,37	-0,45	-0,34	0,11	0,01	0,25	0,24
	0,33	0,41	0,08	1,54	1,64	0,1	0,47	0,98	0,51	1,59	2,13	0,54
	-0,09	-1,00	-0,91	0,53	-0,2	-0,73	0,11	0,34	0,23	0,81	1,16	0,35
	-0,71	-0,72	-0,01	-0,87	-0,9	-0,03	1,06	1,12	0,06	1,17	1,52	0,35
	-0,64	-0,58	0,06	-0,51	0,05	0,56	-0,14	-0,66	-0,52	0,19	0,04	-0,15
	-0,34	1,85	2,19	0,02	2,64	2,62	0,51	1,57	1,06	1,00	2,38	1,38
	0,02	-0,02	-0,04	0,32	0,58	0,26	-0,58	-0,30	0,28	-0,12	0,37	0,49
	0,95	0,58	-0,37	0,58	1,07	0,49	1,37	0,72	-0,65	1,53	1,05	-0,48
	2,39	2,30	-0,09	2,94	2,90	-0,04	0,81	1,63	0,82	1,43	2,62	1,19
	-0,31	-1,72	-1,41	0,27	-0,71	-0,98	2,05	1,28	-0,77	2,70	2,24	-0,46
	0,09	-0,59	-0,68	0,97	0,83	-0,14	0,22	1,78	1,56	1,11	3,06	1,95
	-0,69	-0,48	0,21	-0,69	-0,07	0,62	-0,70	-1,14	-0,44	-0,47	-0,62	-0,15
	-1,81	-1,29	0,52	-0,57	0,09	0,66	0,12	0,28	0,16	1,26	1,54	0,28
	1,96	2,43	0,47	1,96	3,10	1,14	0,71	1,69	0,98	0,93	2,42	1,49
	-1,86	-1,09	0,77	-0,85	0,26	1,11	-0,62	-0,91	-0,29	0,35	0,32	-0,03
	-0,75	-1,08	-0,33	-0,04	-0,04	0,00	-0,98	-1,05	-0,07	-0,22	-0,05	0,17
	1,70	1,22	-0,48	2,00	1,99	-0,01	-0,19	-0,15	0,04	0,27	0,23	-0,04
	-2,22	-3,00	-0,78	-0,94	-1,83	-0,89	-1,59	-1,10	0,49	-0,39	0,03	0,42
	1,09	-0,23	-1,32	1,55	1,70	0,15	-1,08	-0,99	0,09	-0,50	-0,45	0,05
	0,51	-0,31	-0,82	2,05	1,63	-0,42	0,39	0,41	0,02	1,75	2,07	0,32
	0,96	0,89	-0,07	0,34	0,30	-0,04	1,79	1,66	-0,13	1,56	1,64	0,08
	-1,33	-1,28	0,05	-1,03	-0,84	0,19	-0,12	0,37	0,49	0,34	0,93	0,59
	0,11	0,18	0,07	0,87	1,31	0,44	-1,17	-1,16	0,01	-0,37	-0,09	0,28
	2,88	2,20	-0,68	2,30	2,65	0,35	1,18	1,45	0,27	0,98	2,02	1,04
	1,92	1,29	-0,63	3,75	3,28	-0,47	-0,07	-0,52	-0,45	1,59	1,20	-0,39
	-2,75	-1,39	1,36	-1,50	0,01	1,51	0,07	-0,40	-0,47	1,23	0,88	-0,35
	2,82	3,28	0,46	2,43	3,22	0,79	1,31	0,60	-0,71	1,25	0,78	-0,47
	-0,59	-0,59	0,00	-0,96	0,01	0,97	-1,57	-1,02	0,55	-2,10	-0,35	1,75
	0,77	0,69	-0,08	0,59	0,54	-0,05	0,66	1,44	0,78	0,75	1,85	1,10
	1,97	1,93	-0,04	2,20	1,48	-0,72	1,44	1,07	-0,37	1,85	1,71	-0,14
	-2,14	-1,97	0,17	-0,91	-0,65	0,26	-1,71	-0,72	0,99	-0,56	-0,50	0,06
	-1,62	-2,27	-0,65	-1,19	-1,46	-0,27	-2,25	-2,58	-0,33	-1,69	-1,74	-0,05
średnia	-0,17	-0,36	-0,19	0,46	0,60	0,14	-0,24	-0,28	-0,03	0,46	0,63	0,17
min.	-2,75	-3	-1,41	-1,5	-1,83	-1,07	-2,25	-3,73	-2,41	-2,1	-2,08	-2,27
max.	2,88	3,28	2,19	3,75	3,28	2,62	2,05	1,78	1,56	2,7	3,06	1,95

W zakresie oznaczeń T-score L₂₋₄, Z-score L₂₋₄, T-score bkku i Z-score bkku wyniki nie wykazywały znaczącości statystycznej.

Średni wiek 25 pacjentek po menopauzie w momencie włączenia do badania w 7-letniej obserwacji wynosił 59 lat (47-72 lat), średnia waga 78 kg (58-107 kg), średnia wartość BMI 29,8 SD (22,7-42,9), średnia utrata wzrostu 2 cm (maksymalnie 6 cm).

Średni T-score dla L₂₋₄ w tej grupie pacjentek po 7 latach obserwacji (F7) wynosił -0,22 SD (od -2,80 do +3,40 SD). Średni Z-score wynosił dla L₂₋₄ +0,76 SD (od -1,90 do +3,90 SD), średni T-score dla bkku -0,66 SD (od -2,40 do +2,40 SD), a średni Z-score dla bkku +0,56 SD (od -0,90 do +3,40 SD).

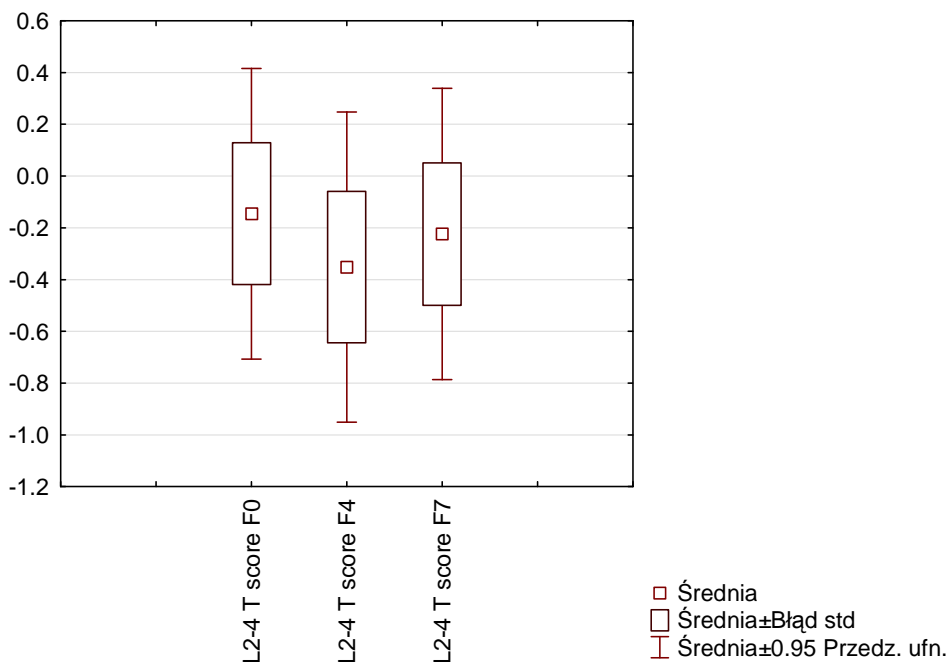
Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej przedstawiono w tabeli 9.

tabela 9	Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet po menopauzie po 7 letniej obserwacji																			
	L2-4 T score (SD)					L2-4 Z score (SD)					bkku T score (SD)					bkku Z score (SD)				
	F0	F4	ΔF4	F7	ΔF7	F0	F4	ΔF4	F7	ΔF7	F0	F4	ΔF4	F7	ΔF7	F0	F4	ΔF4	F7	ΔF7
	0,57	-0,27	-0,84	-0,10	-0,67	2,16	1,38	-0,78	1,30	-0,86	-0,52	-0,54	-0,02	-1,50	-0,98	0,89	0,92	0,03	0,20	-0,69
	0,38	-0,38	-0,76	0,10	-0,28	0,41	0,08	-0,33	0,80	0,39	0,70	-0,72	-1,42	-0,60	-1,30	0,97	-0,14	-1,11	0,40	-0,57
	-1,76	-1,77	-0,01	-1,10	0,66	-0,46	-1,16	-0,70	0,30	0,76	-1,35	-1,69	-0,34	-1,10	0,25	-0,16	-0,73	-0,57	0,30	0,46
	-0,40	-1,10	-0,70	-0,10	0,30	1,72	1,28	-0,44	1,80	0,08	-0,03	-1,44	-1,41	-0,70	-0,67	1,78	0,43	-1,35	1,40	-0,38
	-1,95	-2,19	-0,24	-2,40	-0,45	-0,30	-0,11	0,19	-0,70	-0,40	-2,00	-2,23	-0,23	-2,40	-0,40	-0,34	-0,42	-0,08	-0,40	-0,06
	-0,49	-1,90	-1,41	-1,90	-1,41	-0,01	-1,08	-1,07	-0,90	-0,89	-1,62	-2,07	-0,45	-2,10	-0,48	-1,02	-1,22	-0,20	-0,90	0,12
	-1,63	-1,84	-0,21	-2,00	-0,37	-1,33	-1,10	0,23	-1,20	0,13	-1,45	-0,56	0,89	-1,40	0,05	-0,99	0,23	1,22	-0,40	0,59
	0,99	0,59	-0,40	-0,20	-1,19	1,29	1,76	0,47	0,70	-0,59	0,71	0,34	-0,37	0,00	-0,71	1,18	1,44	0,26	1,00	-0,18
	-1,91	-1,09	0,82	-0,80	1,11	-0,33	0,81	1,14	0,80	1,13	-2,21	-1,80	0,41	-0,90	1,31	-0,82	-0,15	0,67	0,80	1,62
	0,37	0,17	-0,20	0,90	0,53	0,67	1,04	0,37	1,50	0,83	-0,45	-0,34	0,11	-1,10	-0,65	0,01	0,25	0,24	-0,30	-0,31
	0,33	0,41	0,08	1,40	1,07	1,54	1,64	0,10	2,40	0,86	0,47	0,98	0,51	0,90	0,43	1,59	2,13	0,54	2,30	0,71
	-0,71	-0,72	-0,01	-1,10	-0,39	-0,87	-0,90	-0,03	-0,60	0,27	1,06	1,12	0,06	0,60	-0,46	1,17	1,52	0,35	1,30	0,13
	-0,34	1,85	2,19	0,10	0,44	0,02	2,64	2,62	1,10	1,08	0,51	1,57	1,06	2,30	1,79	1,00	2,38	1,38	3,40	2,40
	0,95	0,58	-0,37	0,80	-0,15	0,58	1,07	0,49	1,10	0,52	1,37	0,72	-0,65	-0,30	-1,67	1,53	1,05	-0,48	0,30	-1,23
	2,39	2,30	-0,09	3,40	1,01	2,94	2,90	-0,04	3,90	0,96	0,81	1,63	0,82	-0,40	-1,21	1,43	2,62	1,19	0,50	-0,93
	-0,31	-1,72	-1,41	-0,90	-0,59	0,27	-0,71	-0,98	0,00	-0,27	2,05	1,28	-0,77	1,10	-0,95	2,70	2,24	-0,46	2,10	-0,60
	0,09	-0,59	-0,68	-0,80	-0,89	0,97	0,83	-0,14	0,60	-0,37	0,22	1,78	1,56	-0,70	-0,92	1,11	3,06	1,95	0,70	-0,41
	-1,81	-1,29	0,52	-1,40	0,41	-0,57	0,09	0,66	-0,30	0,27	0,12	0,28	0,16	-0,60	-0,72	1,26	1,54	0,28	0,80	-0,46
	1,96	2,43	0,47	0,00	-1,96	1,96	3,10	1,14	0,90	-1,06	0,71	1,69	0,98	-1,80	-2,51	0,93	2,42	1,49	-0,80	-1,73
	-1,86	-1,09	0,77	-1,30	0,56	-0,85	0,26	1,11	0,10	0,95	-0,62	-0,91	-0,29	-2,10	-1,48	0,35	0,32	-0,03	-0,80	-1,15
	-0,75	-1,08	-0,33	-1,00	-0,25	-0,04	-0,04	0,00	0,00	0,04	-0,98	-1,05	-0,07	-1,80	-0,82	-0,22	-0,05	0,17	-0,80	-0,58
	1,70	1,22	-0,48	2,10	0,40	2,00	1,99	-0,01	2,70	0,70	-0,19	-0,15	0,04	-1,00	-0,81	0,27	0,23	-0,04	-0,10	-0,37
	-2,22	-3,00	-0,78	-0,60	1,62	-0,94	-1,83	-0,89	-0,60	-0,60	-1,59	-1,10	0,49	-0,40	1,19	-0,39	0,03	0,42	1,10	1,49
	1,09	-0,23	-1,32	0,50	-0,59	1,55	1,70	0,15	1,50	-0,05	-1,08	-0,99	0,09	-1,30	-0,22	-0,50	-0,45	0,05	-0,20	0,30
	0,11	0,18	0,07	1,40	1,29	0,87	1,31	0,44	2,50	1,63	-1,17	-1,16	0,01	-1,30	-0,13	-0,37	-0,09	0,28	-0,10	0,27
	1,92	1,29	-0,63	1,40	-0,52	3,75	3,28	-0,47	3,10	-0,65	-0,07	-0,52	-0,45	-0,70	-0,63	1,59	1,20	-0,39	1,10	-0,49
	2,82	3,28	0,46	2,00	-0,82	2,43	3,22	0,79	1,90	-0,53	1,31	0,60	-0,71	2,40	1,09	1,25	0,78	-0,47	2,80	1,55
	-2,14	-1,97	0,17	-2,10	0,04	-0,91	-0,65	0,26	-0,70	0,21	-1,71	-0,72	0,99	-0,90	0,81	-0,56	-0,50	0,06	0,90	1,46
	-1,62	-2,27	-0,65	-2,80	-1,18	-1,19	-1,46	-0,27	-1,90	-0,71	-2,25	-2,58	-0,33	-1,40	0,85	-1,69	-1,74	-0,05	-0,40	1,29
średnia	-0,15	-0,35	-0,21	-0,22	-0,08	0,60	0,74	0,14	0,76	0,16	-0,31	-0,30	0,02	-0,66	0,56	0,48	0,67	0,18	0,56	0,08
min.	-2,22	-3,00	-0,78	-2,80	-1,96	1,33	-1,83	-3,16	-1,90	-1,06	-2,25	-2,58	-0,33	-2,40	-0,90	-1,69	-1,74	-0,05	-0,90	-1,73
max.	2,82	3,28	0,46	3,40	1,62	3,75	3,28	-0,47	3,90	1,63	2,05	1,78	-0,27	2,40	3,40	2,70	3,06	0,36	3,40	2,40

Uzyskany wynik dla Δ T-score L₂₋₄ -0,08 SD nie jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych p=0,5833.

T-score L₂₋₄ w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 21.

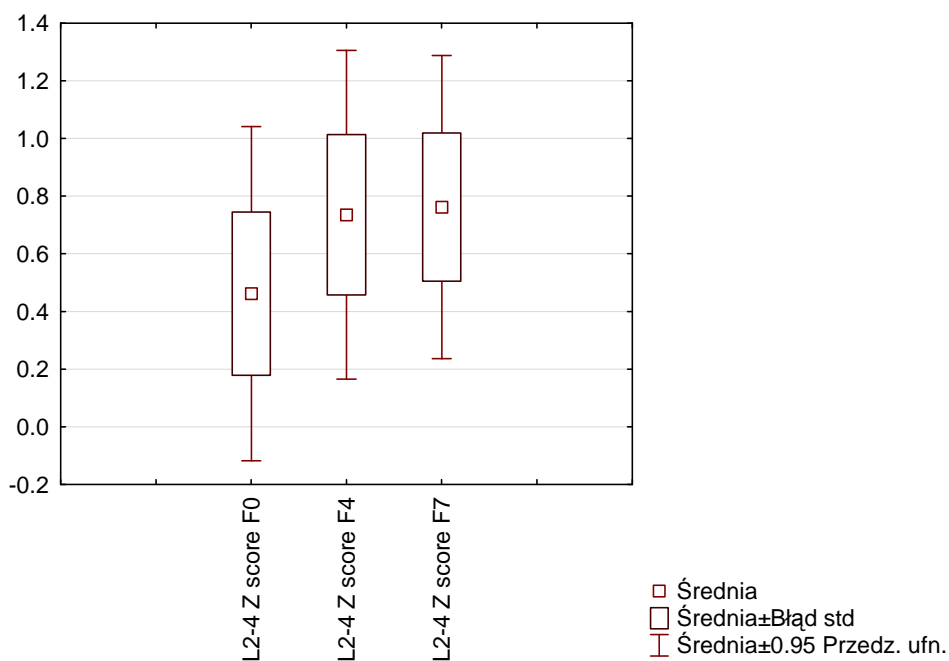
Ryc. 21. T-score L₂₋₄ w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej.



Uzyskany wynik dla Δ Z-score $L_{2-4} +0,16$ SD nie jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,1010$.

Z-score L_{2-4} w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 22.

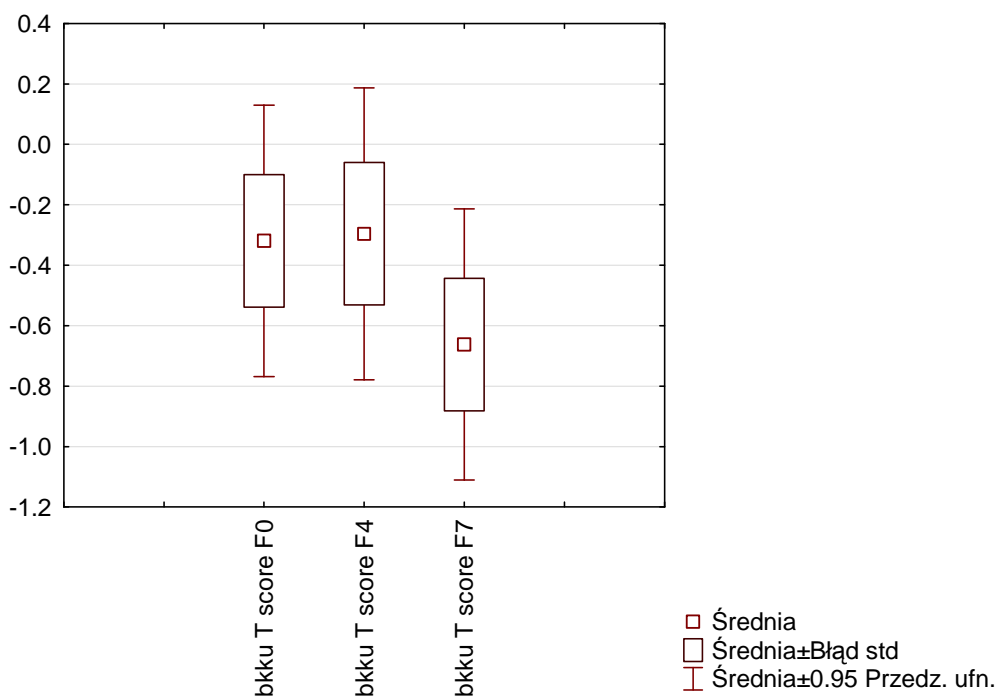
Ryc. 22. Z-score L_{2-4} w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej.



Uzyskany wynik dla Δ T-score $bkku +0,56$ SD nie jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,2220$.

T-score bku w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 23.

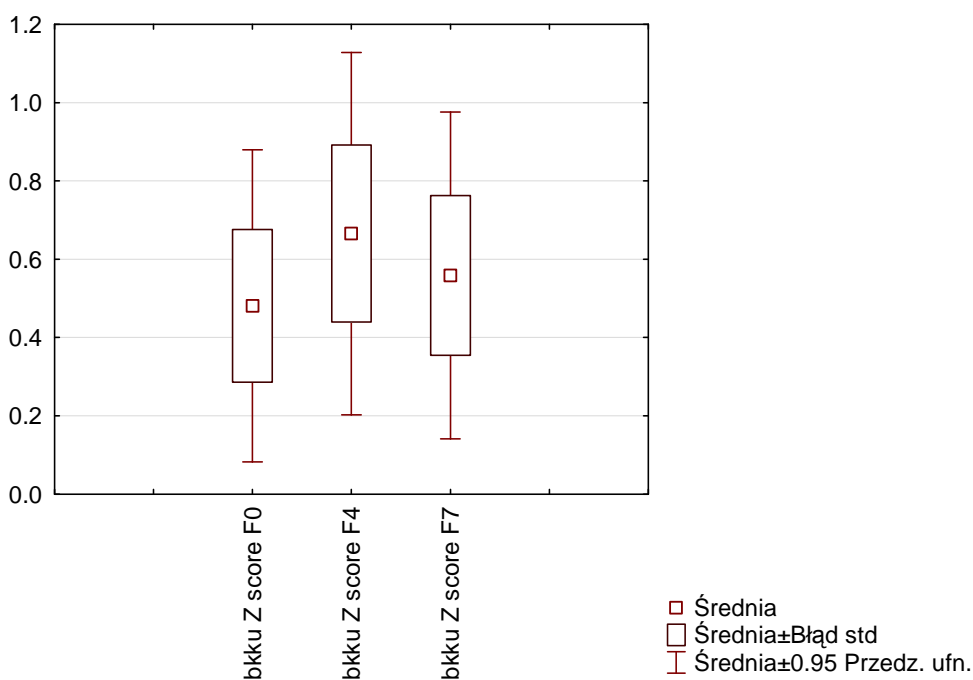
Ryc. 23. T-score bku w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej.



Uzyskany wynik dla Δ Z-score bku $+0,08$ nie jest znamieny statystycznie i dla zmiennych powiązanych $p=0,7134$.

Z-score bku w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej przedstawiono na rycinie 24.

Ryc. 24. Z-score bku w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7-letniej.



Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą tych samych kobiet po menopauzie, które były badane odpowiednio po 4 i 7 latach oceniając zmiany w badaniu densytometrycznym (tab.9).

Analiza pod kątem utraty wzrostu, złamań niskoenergetycznych, złamań w rodzinie nie wykazały znamienności statystycznej.

W grupie kobiet po menopauzie oceniono 10 letnie ryzyko złamania oraz 10 letnie ryzyko złamania bkku z uwzględnieniem czynników ryzyka oraz gęstości mineralnej kości (BMD). W chwili włączenia do badania dziesięcioletnie ryzyko złamania osteoporotycznego wynosiło 8,67% (2,9-29%), a dziesięcioletnie ryzyko złamania bkku 1,34% (0,2-11%).

Po 4-letniej obserwacji uzyskano wyniki dla 10 letniego ryzyka złamania 10,2% (3,4-33%) oraz dla 10 letniego ryzyka złamania bkku 2,43% (0,2-18%). Delta dziesięcioletniego ryzyka złamania osteoporotycznego wyniosła 1,54% (0-5%) i 1,09% (0-13,2) dla dziesięcioletniego ryzyka złamania bkku. Uzyskane wyniki w zakresie oceny ryzyka złamań nie były znamienne statystycznie.

Ocena 10 letniego ryzyka złamania oraz złamania bkku przy zastosowaniu kalkulatora FRAX u kobiet po menopauzie przedstawiono w tabeli 10.

tabela 10 Ocena ryzyka złamania FRAX+DXA u kobiet po menopauzie						
FRAX+DXA ryzyko złam. osteoporotycznych %			FRAX+DXA ryzyko złamania bkuu%			
F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	
14,00	16,00	2	2,8	6,20	3,40	
7,20	9,50	2,3	0,4	0,60	0,20	
2,90	3,40	0,5	0,2	0,20	0,00	
5,70	7,40	1,7	0,7	1,00	0,30	
5,30	6,90	1,6	0,6	0,90	0,30	
18,00	21,00	3	5,2	12,00	6,80	
29,00	33,00	4	11	18,00	7,00	
13,00	15,00	2	2	2,90	0,90	
19,00	22,00	3	3,7	4,60	0,90	
3,00	3,90	0,9	0,2	0,30	0,10	
7,80	9,50	1,7	1,1	1,50	0,40	
3,10	3,70	0,6	0,2	0,30	0,10	
6,70	8,20	1,5	0,9	1,20	0,30	
7,10	8,70	1,6	0,4	0,70	0,30	
17,00	20,00	3	4,3	6,10	1,80	
3,60	4,50	0,9	0,3	0,60	0,30	
13,00	14,00	1	1,5	3,40	1,90	
4,00	5,30	1,3	0,3	0,30	0,00	
7,10	8,60	1,5	1,1	1,50	0,40	
4,10	5,20	1,1	0,3	0,60	0,30	
4,40	5,80	1,4	0,4	0,70	0,30	
7,40	9,10	1,7	0,3	0,60	0,30	
5,90	7,10	1,2	0,2	0,40	0,20	
5,00	6,30	1,3	0,5	0,80	0,30	
5,00	6,60	1,60	0,50	0,80	0,30	
18,00	21,00	3,00	2,00	3,00	1,00	
3,50	4,10	0,60	0,30	0,40	0,10	
13,00	14,00	1,00	1,20	2,10	0,90	
4,00	4,60	0,60	0,30	0,50	0,20	
5,90	7,50	1,60	0,90	1,40	0,50	
4,20	5,20	1,00	0,40	0,60	0,20	
4,50	5,30	0,80	0,40	0,60	0,20	
17,00	21,00	4,00	0,80	14,00	13,20	
3,60	4,30	0,70	0,30	0,50	0,20	
25,00	30,00	5,00	5,60	7,10	1,50	
8,20	9,50	1,30	1,90	2,40	0,50	
7,30	8,60	1,30	0,50	0,70	0,20	
4,20	4,90	0,70	0,30	0,50	0,20	
2,90	3,40	0,50	0,20	0,20	0,00	
8,60	9,90	1,30	1,40	1,90	0,50	
23,00	23,00	0,00	4,50	7,60	3,10	
5,90	7,20	1,30	0,20	0,40	0,20	
3,40	4,00	0,60	0,20	0,30	0,10	
7,40	9,00	1,60	0,40	0,60	0,20	
3,40	4,00	0,60	0,20	0,30	0,10	
9,00	10,00	1,00	1,60	2,30	0,70	
7,10	8,40	1,30	0,40	0,60	0,20	
średnia	8,67	10,20	1,54	1,34	2,43	1,09
min.	2,9	3,4	0	0,2	0,2	0
max.	29	33	5	11	18	13,2

W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych wśród kobiet po menopauzie przy włączeniu do obserwacji uzyskano średni poziom wapnia całkowitego 9,27 mg/dl (99,6%), osteokalcyny 13,43 ng/ml (176,3%), N1NP 39,45 ng/ml (142,9%), fosfatazy zasadowej 50,23 U/l (123,9%), β CrossLaps 0,17 ng/ml (200%). Po 4-letniej obserwacji średni poziom wapnia całkowitego wynosił 9,23 mg/dl (6,93-10,88 mg/dl), osteokalcyny 23,68 ng/ml (6-85 ng/ml), N1NP 56,38 ng/ml (18-128 ng/ml), fosfatazy zasadowej 62,21 U/l (28-104 U/l), β CrossLaps 0,34 ng/ml (0,1-1,45 ng/ml). Delta (Δ) dla wapnia całkowitego -0,05 mg/dl (-2,2-1,37 mg/dl), osteokalcyny +10,26 ng/ml (-2-64 ng/ml), N1NP +16,94 ng/ml (-40-76 ng/ml), fosfatazy zasadowej +11,98 U/l (-18-40 U/l), β CrossLaps +0,17 ng/ml (-0,26-1,12 ng/ml).

Wyniki badań laboratoryjnych w grupie kobiet po menopauzie przedstawiono w tabeli 11.

tabela 11	Wyniki badań laboratoryjnych w grupie kobiet po menopauzie														
	Ca całk. (mg/dl)			osteokalcyna (ng/ml)			P1NP (ng/ml)			fosfataza zasadowa (U/l)			B-CrossLaps (ng/ml)		
	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ	F0	F4	Δ
9,82	9,95	0,13	8,00	12,00	4,00	24,00	31,00	7,00	29,00	28,00	-1,00	0,05	0,15	0,10	
9,48	9,75	0,27	12,00	34,00	22,00	24,00	82,00	58,00	49,00	63,00	14,00	0,08	0,50	0,42	
8,39	8,83	0,44	15,00	17,00	2,00	38,00	48,00	10,00	30,00	46,00	16,00	0,33	0,27	-0,06	
7,04	7,97	0,93	6,00	15,00	9,00	23,00	48,00	25,00	52,00	54,00	2,00	0,03	0,31	0,28	
9,60	9,36	-0,24	11,00	13,00	2,00	32,00	34,00	2,00	38,00	49,00	11,00	0,16	0,33	0,17	
8,48	8,76	0,28	13,00	22,00	9,00	34,00	49,00	15,00	27,00	42,00	15,00	0,16	0,19	0,03	
8,87	9,15	0,28	20,00	24,00	4,00	64,00	71,00	7,00	47,00	57,00	10,00	0,32	0,29	-0,03	
10,16	9,20	-0,96	9,00	15,00	6,00	13,00	40,00	27,00	32,00	72,00	40,00	0,04	0,28	0,24	
9,05	9,30	0,25	19,00	29,00	10,00	58,00	44,00	-14,00	45,00	56,00	11,00	0,26	0,20	-0,06	
9,32	9,45	0,13	10,00	16,00	6,00	25,00	56,00	31,00	41,00	69,00	28,00	0,08	0,12	0,04	
9,31	9,02	-0,29	15,00	31,00	16,00	44,00	89,00	45,00	40,00	72,00	32,00	0,53	0,79	0,26	
7,83	8,04	0,21	7,00	13,00	6,00	34,00	35,00	1,00	47,00	64,00	17,00	0,07	0,25	0,18	
8,55	7,90	-0,65	18,00	25,00	7,00	25,00	38,00	13,00	45,00	56,00	11,00	0,16	0,36	0,20	
9,66	9,34	-0,32	25,00	26,00	1,00	82,00	42,00	-40,00	65,00	52,00	-13,00	0,19	0,12	-0,07	
7,89	8,90	1,01	12,00	24,00	12,00	33,00	38,00	5,00	62,00	73,00	11,00	0,31	0,55	0,24	
8,76	8,87	0,11	6,00	21,00	15,00	14,00	69,00	55,00	24,00	41,00	17,00	0,02	0,39	0,37	
11,29	9,66	-1,63	4,00	6,00	2,00	12,00	21,00	9,00	39,00	64,00	25,00	0,02	0,10	0,08	
9,20	10,11	0,91	15,00	27,00	12,00	43,00	74,00	31,00	42,00	71,00	29,00	0,28	0,42	0,14	
7,94	6,93	-1,01	6,00	12,00	6,00	18,00	31,00	13,00	44,00	60,00	16,00	0,08	0,16	0,08	
9,86	9,96	0,10	15,00	24,00	9,00	35,00	62,00	27,00	47,00	62,00	15,00	0,18	0,36	0,18	
9,16	9,10	-0,06	25,00	33,00	8,00	55,00	63,00	8,00	51,00	65,00	14,00	0,37	0,44	0,07	
9,26	9,61	0,35	12,00	27,00	15,00	29,00	90,00	61,00	51,00	81,00	30,00	0,25	0,50	0,25	
9,16	7,81	-1,35	13,00	11,00	-2,00	19,00	18,00	-1,00	53,00	41,00	-12,00	0,09	0,19	0,10	
8,27	8,52	0,25	10,00	20,00	10,00	27,00	62,00	35,00	51,00	75,00	24,00	0,36	0,10	-0,26	
9,29	8,71	-0,58	9,00	21,00	12,00	28,00	48,00	20,00	77,00	59,00	-18,00	0,08	0,15	0,07	
9,81	9,35	-0,46	26,00	29,00	3,00	46,00	45,00	-1,00	46,00	52,00	6,00	0,35	0,44	0,09	
9,22	10,37	1,15	21,00	85,00	64,00	80,00	128,00	48,00	102,00	86,00	-16,00	0,33	1,45	1,12	
9,86	9,89	0,03	13,00	23,00	10,00	32,00	73,00	41,00	56,00	69,00	13,00	0,12	0,47	0,35	
11,20	9,90	-1,30	6,00	14,00	8,00	9,00	29,00	20,00	47,00	48,00	1,00	0,01	0,12	0,11	
9,37	7,17	-2,20	12,00	17,00	5,00	28,00	37,00	9,00	48,00	54,00	6,00	0,12	0,37	0,25	
10,10	9,48	-0,62	15,00	24,00	9,00	43,00	54,00	11,00	62,00	80,00	18,00	0,18	0,24	0,06	
9,66	9,41	-0,25	8,00	18,00	10,00	17,00	43,00	26,00	46,00	58,00	12,00	0,07	0,39	0,32	
9,31	9,37	0,06	21,00	36,00	15,00	79,00	67,00	-12,00	89,00	95,00	6,00	0,16	0,35	0,19	
9,30	9,46	0,16	13,00	20,00	7,00	60,00	50,00	-10,00	29,00	68,00	39,00	0,15	0,18	0,03	
9,19	9,25	0,06	31,00	42,00	11,00	102,00	93,00	-9,00	56,00	83,00	27,00	0,31	0,48	0,17	
10,00	10,41	0,41	7,00	17,00	10,00	23,00	74,00	51,00	49,00	59,00	10,00	0,10	0,28	0,18	
10,36	10,58	0,22	9,00	12,00	3,00	22,00	25,00	3,00	54,00	57,00	3,00	0,08	0,17	0,09	
9,66	9,35	-0,31	20,00	32,00	12,00	68,00	90,00	22,00	51,00	46,00	-5,00	0,03	0,33	0,30	
9,26	9,36	0,10	6,00	15,00	9,00	10,00	24,00	14,00	36,00	31,00	-5,00	0,01	0,23	0,22	
10,35	9,83	-0,52	14,00	28,00	14,00	71,00	75,00	4,00	63,00	65,00	2,00	0,28	0,67	0,39	
9,51	10,88	1,37	6,00	20,00	14,00	21,00	50,00	29,00	64,00	60,00	-4,00	0,06	0,29	0,23	
8,90	9,40	0,50	19,00	34,00	15,00	92,00	110,00	18,00	46,00	62,00	16,00	0,28	0,22	-0,06	
8,68	9,18	0,50	12,00	17,00	5,00	36,00	43,00	7,00	65,00	74,00	9,00	0,11	0,10	-0,01	
8,06	7,31	-0,75	13,00	17,00	4,00	43,00	39,00	-4,00	43,00	56,00	13,00	0,14	0,36	0,22	
9,07	9,17	0,10	14,00	17,00	3,00	38,00	31,00	-7,00	55,00	59,00	4,00	0,18	0,13	-0,05	
10,00	10,35	0,35	17,00	33,00	16,00	56,00	66,00	10,00	77,00	104,00	27,00	0,30	0,53	0,23	
9,38	9,91	0,53	13,00	45,00	32,00	45,00	121,00	76,00	49,00	86,00	37,00	0,17	0,74	0,57	
średnia	9,27	9,23	-0,05	13,43	23,68	10,26	39,45	56,38	16,94	50,23	62,21	11,98	0,17	0,34	0,17
min.	7,04	6,93	-2,20	4,00	6,00	-2,00	9,00	18,00	-40,00	24,00	28,00	-18,00	0,01	0,10	-0,26
max.	11,29	10,88	1,37	31,00	85,00	64,00	102,00	128,00	76,00	102,00	104,00	40,00	0,53	1,45	1,12

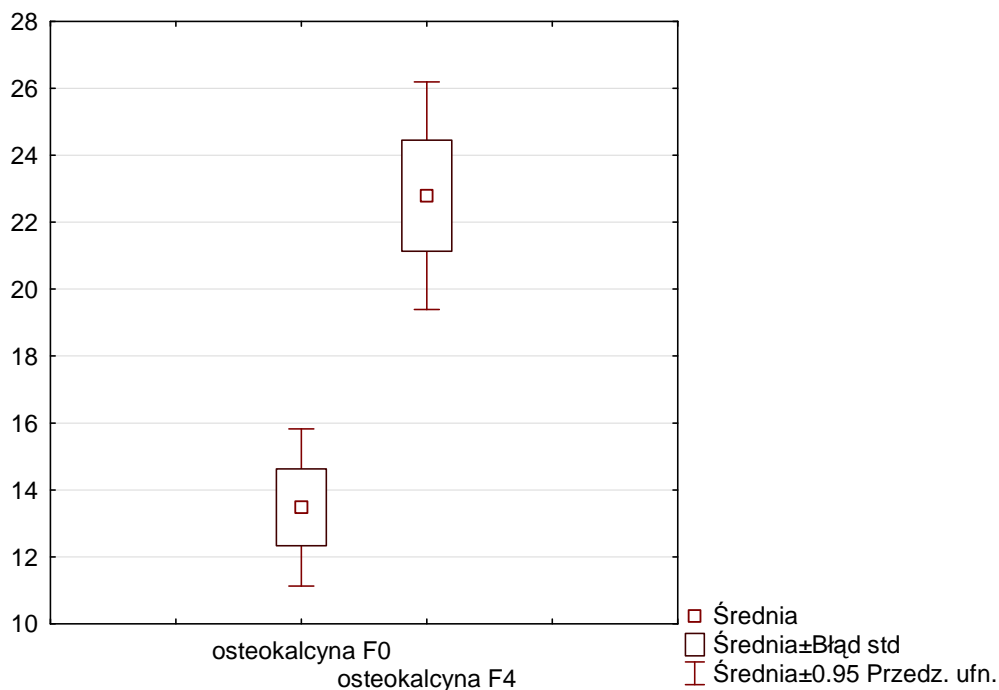
W grupie kobiet po menopauzie w oznaczeniach markerów obrotu kostnego stwierdzono istotne statystycznie różnice wartości w zakresie Δ osteokalcyny, P1NP, fosfatazy zasadowej i β CrossLaps.

Średni poziom osteokalcyny na początku badania wyniósł 13,43 ng/ml (4,00-31,00 ng/ml) i 23,68 mg/dl (6,00-85,00 ng/ml) na zakończenie.

Uzyskane różnice w zakresie stężeń osteokalcyny były istotne statystycznie, dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Przyrost poziomu tego markera wyniósł +10,26 ng/ml (176%).

Δ osteokalcyny u kobiet po menopauzie przedstawiono na rycinie 25.

Ryc. 25. Δ osteokalcyny u kobiet po menopauzie.

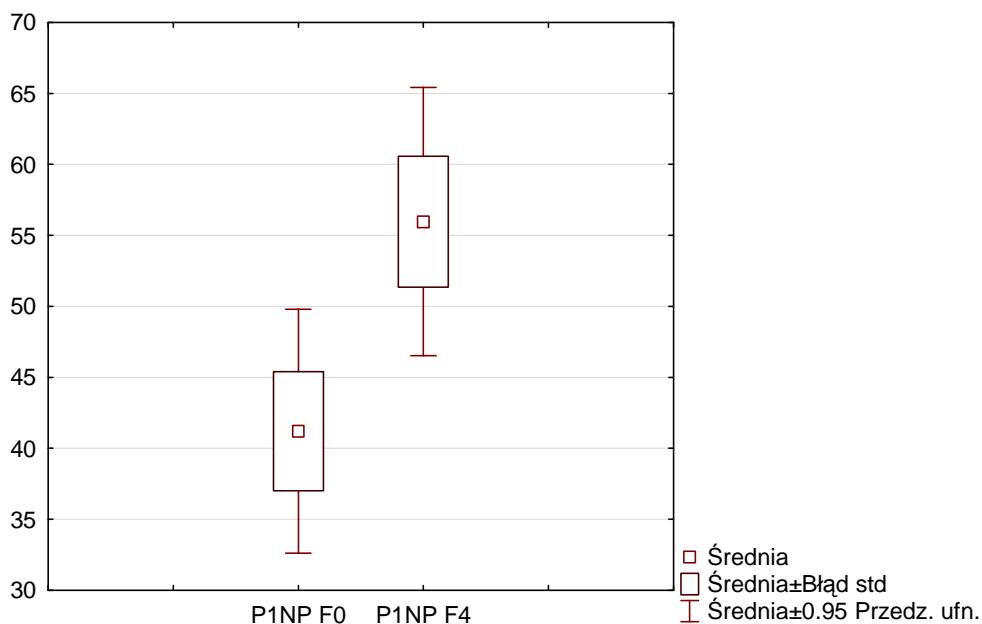


Średni poziom P1NP na początku badania wyniósł 39,45 ng/ml (9,00-102,00 ng/ml) i 56,38 ng/ml (18,00-128,00 ng/ml) na zakończenie badania.

Wyniki P1NP były istotne statystycznie dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Przyrost poziomu tego markeru to +16,94 ng/ml (143%).

Δ P1NP u kobiet po menopauzie przedstawiono na rycinie 26.

Ryc. 26. Δ P1NP u kobiet po menopauzie.

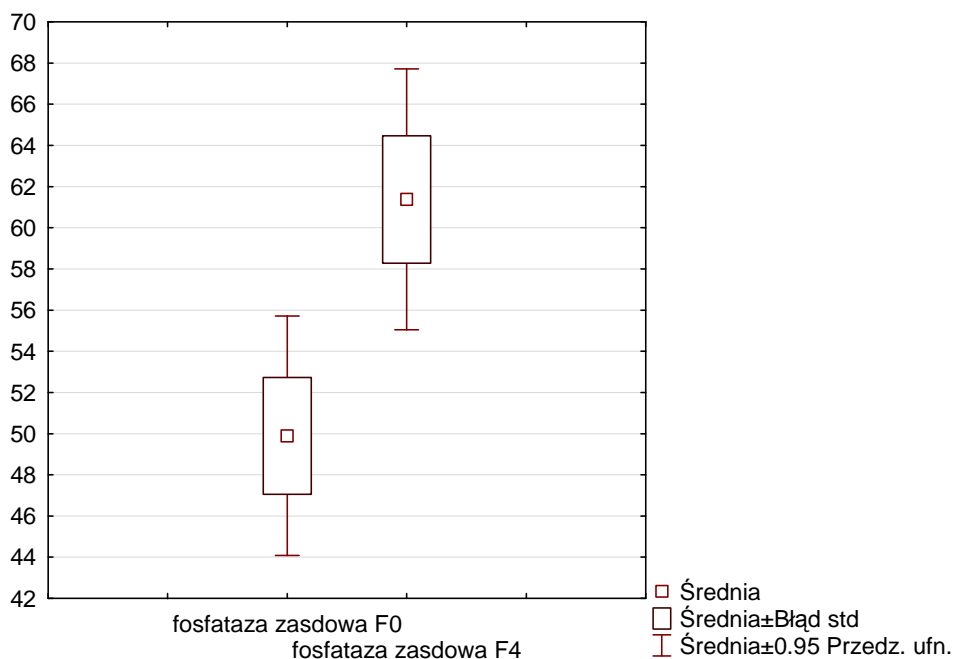


Średni poziom fosfatazy zasadowej na początku badania wyniósł 50,23 U/l (24-102U/L) i 62,21 U/L (28-104 U/L) na zakończenie badania.

Wyniki uzyskane dla fosfatazy zasadowej były istotne statystycznie, dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Przyrost poziomu tego markera to +11,98 ng/ml (123,9%).

Δ fosfatazy zasadowej u kobiet po menopauzie przedstawiono na rycinie 27.

Ryc. 27. Δ fosfatazy zasadowej u kobiet po menopauzie.

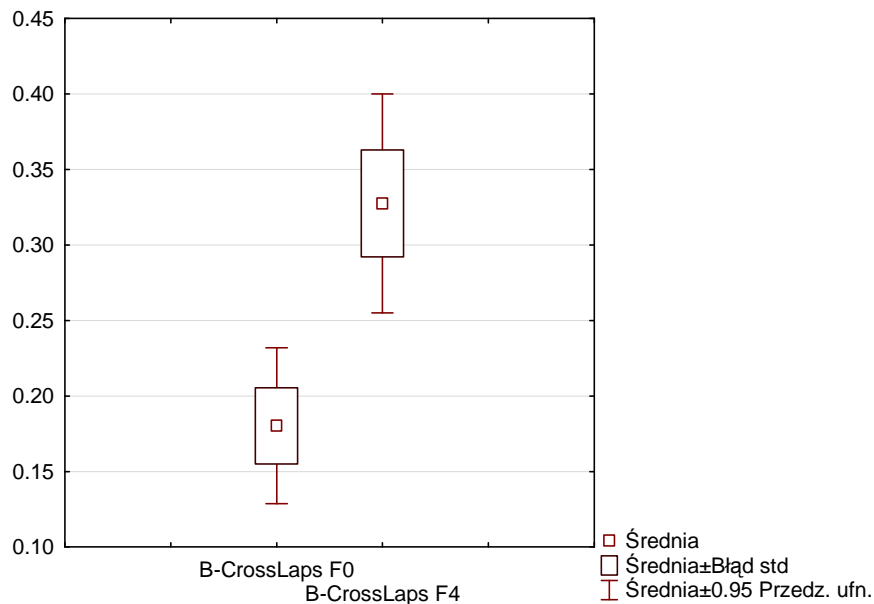


Średni poziom β CrossLaps na początku badania wyniósł 0,17 ng/ml (0,01-0,53 ng/ml) i 0,34 ng/ml (0,1-1,45 ng/ml) na zakończenie badania.

Wartości β CrossLaps były istotne statystycznie, dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Przyrost poziomu tego markeru wyniósł $+0,1706$ ng/ml (200%).

$\Delta \beta$ CrossLaps u kobiet po menopauzie przedstawiono na rycinie 28.

Ryc. 28. $\Delta \beta$ CrossLaps u kobiet po menopauzie.



5. Dyskusja

Nadczynność tarczycy jest od dawna wymieniana wśród innych uznanych przyczyn wtórnej osteoporozy [5,9,19,22,45,53,58,65,70,73]. Uzasadniona jest zatem obawa, że pacjenci leczeni przez długie lata z powodu raka tarczycy wysokimi dawkami L-tyroksyny, indukującymi farmakologiczną nadczynność tarczycy, analogicznie do chorych na idiopatyczną nadczynność, będą narażeni na ryzyko wystąpienia wtórnej osteoporozy. Można nawet oczekiwać, że zagrożenie będzie wyższe niż w przebiegu samoistnej nadczynności ze względu na dłuższy czas narażenia. Wśród chorych z rakiem tarczycy w wyniku utrzymywania przez lata obecności czynnika indukującego nadczynność, czyli nadmiaru L-tyroksyny, nie można oczekiwać poprawy przemian kostnych. Jest to sytuacja przeciwna do tej, gdy w nadczynności tarczycy nadmiar hormonów po wyleczeniu choroby wraca do normy. Utrzymujący się dostatecznie długo stan eutyreozy powoduje, że metabolizm, w tym obrót kostny normalizuje się a wraz z tym stopniowo poprawia się stan kości, który zwykle nie wymaga już żadnego dodatkowego postępowania. Taka spontaniczna poprawa, jak wskazują dane z piśmiennictwa występuje z reguły po upływie od 3 do 6 miesięcy od uzyskania normalizacji hormonalnej [65,70,73]. Z kolei w grupie badanej, leczonej supresyjnymi dla TSH dawkami L-tyrosyny, z sytuacją negatywnego wpływu nadczynności tarczycy na kość utrzymuje się przez bardzo długi czas - do końca życia. U tych chorych można spodziewać się zatem większego ubytku masy kostnej. Ze względu na przebieg choroby podstawowej, jatrogena nadczynność tarczycy nie może być leczona, mamy do czynienia ze swoistym błędnym kołem.

Wiadomo, że osteoblasty mają na swej powierzchni receptory dla TSH, a więc pozbawione tej stymulacji mogą wykazywać mniejszą aktywność metaboliczną [16].

Zgodnie z definicją według WHO z roku 2003 opartą o kryteria densytometryczne, osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, którą charakteryzuje zmniejszona mineralna masa kości oraz jej nieprawidłowa mikroarchitektura [74]. Nadal najczęściej wykorzystywanym wskaźnikiem oceny ryzyka wystąpienia choroby jest oznaczenie gęstości mineralnej kości (BMD), co też wykorzystano w niniejszej pracy.

Proces rozwoju osteoporozy jest powolny. Dopiero kilku, a nawet kilkunastoletnia obserwacja pozwala na ocenę w jakim stopniu dany czynnik ryzyka podnosi częstość wystąpienia choroby. Dostępne dane z literatury wskazują, że nadczynność tarczycy jest czynnikiem ryzyka wtórnej osteoporozy [11,18]. Nie odpowiadają jednak w jednoznaczny sposób na pytanie czy wszyscy, wcale lub w jakim odsetku pacjenci poddani terapii L-

tyroksyną, czyli wprowadzani w wieloletnią jatrogenną nadczynność tarczycy są w większym stopniu narażeni na wystąpienie osteoporozy w porównaniu z populacją ich równolatków [27,34,35,42,43].

W większości dostępnych prac dotyczących tego zagadnienia jako parametr oceny stanu kości był wykorzystywany pomiar wartości BMD. We wnioskach z powyższych badań, w których najczęściej okres obserwacji wynosił 4-lata, przeważa pogląd, że czas badania był zbyt krótki do jednoznacznego określenia wpływu stosowanej terapii L-tyroksyną. Ponadto nie ma pewności, czy wysokości stosowanych u badanych chorych dawek tyroksyny w porównywalnym stopniu blokowały przysadkę do wydzielania TSH [17,18,27,28,30,31,33,42,43,60,61,64,72].

W sytuacji klinicznej, w której mamy do czynienia z koniecznością przewlekłego podawania preparatu L-tyroksyny z uwagi na wpływ tej terapii na kość pożądanym byłoby posiadanie tak samo jednoznacznych wytycznych postępowania jakimi dysponujemy przykładowo w odniesieniu do chorych poddawanych steroidoterapii (GKS). W przypadkach stosowania GKS zostało określone standardowe postępowanie, jakiego rodzaju leczenie należy ordynować, by nie dopuścić lub co najmniej zmniejszyć ryzyko rozwoju wtórnej osteoporozy. Holistyczne spojrzenie na problemy chorego rakiem tarczycy ma szczególnie duże znaczenie. Podczas terapii przeciwosteoporotycznej konieczne staje się wprowadzenie jeszcze jednego lub nawet więcej dodatkowych leków w celu zmniejszenia hipotetycznie określonego ryzyka złamań indukowanych leczeniem choroby podstawowej, ale w zamian za to zwiększa się szansa uniknięcia poważnego powikłania jakim jest złamanie kości. U chorych na raka tarczycy nie można jeszcze z bezwzględną pewnością rekomendować takiego postępowania.

Chorzy z rakiem tarczycy są poddawani wielokierunkowemu leczeniu i zastosowanie dodatkowych preparatów nie jest wobec nich obojętne. W pojęciu kompleksowej terapii tych pacjentów w odczuciu Autora powinno zawierać się jednak zapobieganie osteoporozie. Zakładając, że można oczekiwać rozwoju wtórnej osteoporozy, co wynika z udowodnionego mechanizmu wpływu tyroksyny na kość, indukowana nadmiarem hormonów tarczycy przyspieszona resorpcja będzie z dużym prawdopodobieństwem zagrożeniem równowagi metabolizmu kości. Leczeniem z wyboru w tym zakresie byłoby w takim razie podawanie leków hamujących zbyt intensywne niszczenie kości. Nie wiadomo jednak, czy chorzy są istotnie narażeni na wystąpienie wtórnej osteoporozy i czy rośnie u nich częstość złamań niskoenergetycznych. Należy rozważyć zależność koszt i obciążenie pacjenta oraz ewentualną korzyść w sytuacji

podjęcia lub ryzyko w razie zaniechania terapii przeciwosteoporotycznej. Zdając sobie sprawę z problemu koniecznym do podjęcia właściwej decyzji jest także odpowiedź na pytanie, czy ewentualne zaniechanie powyższego postępowania zapobiegawczego ma wpływ na rokowanie u tych pacjentów. Jeżeli tak to czy brak działania pogarsza zdrowie badanych. Z drugiej strony należy także przeanalizować czy gdy ryzyko osteoporozy jest małe to w jakim zakresie podane w tym celu leki niepotrzebnie narażają chorych na potencjalnie negatywne efekty uboczne dodatkowej terapii.

W niniejszej pracy założono początkowo obserwację wartości BMD u pacjentów przez 4 lata leczenia preparatami L-tyroksyny. Po tym czasie nie wykazano zmian wartości BMD, które dawały by jasny obraz w analizowanych grupach: mężczyzn oraz kobiet przed i po menopauzie. Sądząc, że pomiar wartości BMD jakkolwiek przydatny dla kierunkowej oceny stanu kości nie może być traktowany jako pełny i jednoznaczny wykładnik diagnozy wystąpienia lub braku osteoporozy zdecydowano o przedłużeniu badania. Fakt, że wartość BMD nie jest jedynym kryterium potwierdzającym wystąpienie choroby wynika z nowej definicji sformułowanej przez IOF w roku 2009. W tej wersji definiuje się osteoporozę jako uogólnioną chorobę szkieletu charakteryzującą się pogorszeniem jakości kości ze zwiększonym ryzykiem złamań niskoenergetycznych. Wartość BMD nie jest już jak w poprzedniej definicji WHO jedynym warunkiem dla rozpoznania choroby.

Podstawowe parametry porównywanych grup w obserwacji 4 i 7 letniej nie różniły się pod względem wieku, wagi, BMI, ubytku wzrostu, a w przypadku kobiet czasu po menopauzie.

Zgodnie z wytycznymi IOF w grupie mężczyzn oraz kobiet przed i po menopauzie stosuje się te same standardy badawcze dla oznaczania BMD. Biorąc pod uwagę różnice w metabolizmie kostnym mężczyzn, a wśród kobiet dodatkowo przed i po menopauzie przeprowadzono oddzielne analizy wartości BMD dla każdej z tych grup. Wartości te po 4 latach w stosunku do wartości wyjściowych były niezmiennione lub jedynie nieznacznie obniżone w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich obliczeniach.

Uzyskane wartości T-score L_{2-4} , T-score bkku dokonane w grupie mężczyzn po 7 letniej obserwacji nie wykazały znamiennej różnicy tych parametrów wobec zarejestrowanych po 4 latach. Potwierdza to rezultat, który uzyskał w swej ponad 10 letniej obserwacji Heijckmann i wsp. w [42]. Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą tych samych mężczyzn, którzy byli badani odpowiednio po 4 i 7 latach oceniając zmiany w badaniu densytometrycznym (tab. 3). Uzyskane wyniki wykazały trend wzrostu wartości bezwzględnych wskaźnika T-score w obrębie trzonach kręgów (przewaga kości

gąbczastej) oraz spadek tych wartości w zakresie T-score z bkku (przewaga kości zbitej), Z-score bkku +0.63 SD, $p=0,0432$. Ponadto porównano wyniki po 4 latach obserwacji całej grupy badanej z podgrupą, która dotrwała do końca badania. Analiza potwierdziła uzyskany powyżej rezultat.

Czy fakt ten ostatecznie i definitywnie może świadczyć o braku wpływu prowadzonej terapii L-tyroksyną u mężczyzn na ryzyko wywołania osteoporozy wtórnej. Czy może jednak, znając wpływ tyroksyny na przemiany kostne, należy sądzić, że w dłuższym okresie czasu może doprowadzać taki stan do rozwoju osteoporozy?

Odpowiedź na tak postawione pytanie jest trudna. Gdybyśmy założyli, że decydującym parametrem jest wartość BMD, w zależności od tego, czy wyniki badań wskazywałyby znaczący spadek wartości BMD lub nie, odpowiedź byłaby prosta. Trudność polega na tym, że wartość BMD jest tylko jednym z parametrów oceny jakości kości. Podatność kości na złamania wynika także z innych przesłanek określanych jako parametry jakości kości takich jak mikroarchitektura, usieciowanie kolagenu warstw osteoidu, elastyczność, plastyczność, twardość. W powyższej sytuacji, opierając się jedynie na badaniu wartości BMD próba odpowiedzi na pytanie czy można na podstawie przeprowadzonych przeze mnie badań wykluczyć ryzyko rozwoju wtórnej osteoporozy u chorych leczonych supresyjnymi dla wydzielania TSH dawkami L-tyroksyny, nie jest do końca możliwa.

Wielu badaczy potwierdziło tezę o związku nadczynności tarczycy z osteoporozą. Analizując kolejno rezultaty uzyskane w niniejszej pracy problem wydaje się bardziej złożony. W grupie kobiet przed menopauzą obserwowane po 7 latach wartości BMD wskazały na znamienno statystycznie spadek wartości masy kostnej dla kości zbitej w obrębie bkku. Średnia wartość Δ T-score -0,53 SD osiągnęła istotność statystyczną, $p=0,0163$. Wyniki te potwierdzają wnioski z prac Sijanovic'a i wsp. oraz Tauchmanova i wsp., którzy także stwierdzali istotne obniżenie wartości BMD w podobnych grupach pacjentek leczonych supresyjnymi dawkami L-tyroksyny [28,68].

W przeciwieństwie do powyższego wyniku w grupie chorych po menopauzie wartości BMD nie wykazywały istotnych zmian w 7 letniej obserwacji. W żadnym z ocenianych parametrów (T-score L_{2-4} , Z-score L_{2-4} , T-score bkku, Z-score bkku) nie wykazano różnic o znamienności statystycznej. Podobne rezultaty uzyskali Heijckmann i wsp. oraz Mikosch i wsp. Ich wnioski są potwierdzone obserwacją dłuższą niż moja, bo 10 letnią, a w przypadku pracy Heijckmann'a badanie prowadzono nawet dłuższej [27,42].

Należy zwrócić także uwagę na wyniki badań, które stoją w opozycji do powyższych. Wyniki, wskazujące odwrotnie niż w niniejszym badaniu na obniżenie wartości BMD w trakcie terapii supresyjnymi dawkami tyroksyny wykazali w opublikowanych pracach między innymi zespoły Kung'a i wsp., Diamond'a i wsp. oraz Tauchmanova i wsp. Wskazywały one, że u kobiet po menopauzie poddanych terapii supresyjnymi dawkami L-tyroksyny wartości BMD w odcinku L₂₋₄ oraz bkku były istotnie niższe już po 4 letniej obserwacji pacjentek (Δ T-score L₂₋₄ -18% i Δ T-score bkku -12%) w porównaniu do parametrów na początku obserwacji

Szczegółowa ocena kliniczna przeprowadzona w niniejszej pracy wśród badanych chorych została dokonana dla większego uwiarygodnienia odpowiedzi na postawione problemy. Zastosowana dodatkowa obserwacja pacjentów w fazie F0 i F4 była prowadzona pod kątem pomiaru wzrostu, obecności lub braku złamańiskoenergetycznych, stosowania używek, aktywności fizycznej, zawartości wapnia w diecie oraz suplementacji wapnia i witaminy D₃, a także niezależnych innych czynników ryzyka takich jak ocena złamań w rodzinie, ocena złamań bkku u rodziców. Pod kątem każdego z tych czynników wyodrębniano podgrupy, które porównano z pozostałymi chorymi. Także w odniesieniu do tych parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami [11,33,35,43,68].

Uzyskany w niniejszej pracy wynik w odniesieniu do grupy kobiet po menopauzie jest wyjątkowo trudny do interpretacji. Brak zmian wartości BMD u chorych, które wydają się najbardziej narażone na ryzyko osteoporozy wobec paradoksalnie stwierdzonych zmian w grupie przed menopauzą nasuwa podejrzenie wystąpienia błędu metody. Takie wyjaśnienie jakkolwiek proste zostało po przeanalizowaniu (wewnętrzna kontrola jakości badań za pomocą fantomu) odrzucone. Kolejny raz analiza dokładnie zebranego wywiadu nie potwierdziła także innych okoliczności, które mogłyby dodatkowo pozytywnie wpływać na stan kości. Chore zaprzeczyły stosowaniu jakichkolwiek leków przeciwosteoporotycznych (z grupy bisfosfonianów, ranelinianu strontu, HTZ, SERM oraz kalcytoniny) w czasie trwania badania oraz nigdy wcześniej.

Wśród analizowanej grupy chorych kobiet po menopauzie stwierdzono jedynie, że 25% stosowało suplementację witaminy D₃ w dawce nie przekraczającej 800 IU, a 10% suplementację wapnia w dawce nie przekraczającej 500 mg na dobę. Jedynie 2% pacjentek stosowało łącznie suplementację witaminą D₃ z wapniem. W pracy stworzono podgrupy pacjentów stosujących suplementację witaminy D₃, wapnia i trzecią, która stosowała suplementację zarówno witaminy D₃ jak i wapnia. Analiza statystyczna tych podgrup z

podgrupami, które nie stosowały żadnej suplementacji nie wykazała żadnych różnic o statystycznej znamienności pod kątem złamańiskoenergetycznych i markerów obrotu kostnego. Podobną analizę przeprowadzono dla podgrup mężczyzn i kobiet przed menopauzą. Również one nie wykazały żadnych różnic istotnych statystycznie. Wobec tego nie można uznać, że na wyniki analizy całych grup wpływały różnice w przyjmowaniu wapnia i witaminy D3.

Dla pogłębienia wiedzy o metabolizmie i większego uwiarygodnienia odpowiedzi na postawione w pracy problemy obok oceny klinicznej i pomiaru gęstości kości przeprowadzono także oznaczenia poziomu osteokalcyny (Oc), fosfatazy zasadowej (ALP), N-końcowego telopeptydu prokolagenu typu 1 (P1NP C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu 1 (CTx, β CrossLaps).

Oczekiwano, że oznaczenia wartości biochemicznych znaczników metabolizmu kości ułatwią interpretację wyników badań. Szczególnie w odniesieniu do rezultatu uzyskanego w grupie kobiet przed menopauzą wobec najbardziej zaznaczonego (istotnego statystycznie) spadku wartości BMD podczas terapii L-tyroksyną u tych pacjentek. Interpretując ten rezultat najłatwiej byłoby przyjąć, że stosunkowo mała liczebność grupy może wykazywać trend, który nie będzie występował w całej populacji. Na podstawie niniejszego badania tezy tej nie można z całą stanowczością odrzucić. Z drugiej strony zastanawiając się nad tym problemem nie sposób nie zauważyć, że metabolizm kostny w tej grupie badanych z pewnością jest inny niż u pozostałych, a więc należy podjąć próbę znalezienia sposobu wy tłumaczenia występującej odmierności.

Kość przez całe życie ulega nieustannym procesom wymiany. U kobiet w porównaniu do mężczyzn kości mają mniejszą średnicę, warstwa korowa jest cieńsza podobnie jak poszczególne beleczki warstwy gąbczastej. Obecność estrogenów (wydzielanych wobec regularnych miesiączek kobiet w tej podgrupie można uznać za prawidłowe) powoduje, że procesy resorpcji i kościotworzenia zachodzą intensywnie. Wśród badaczy zajmujących się metabolizmem kości zdaje się przeważać pogląd, że szybki obrót kostny jest mniejszym wyzwaniem terapeutycznym niż adynamiczna kość ze zwolnionymi procesami przemian. Wobec tego zastosowano jeszcze jedną próbę podziału badanych. Podzielono ich wewnątrz każdej z grup na podstawie wyników zmiany BMD po 7 letniej obserwacji na tych ze wzrostem i spadkiem powyższych wartości (tab.12).

Tab. 12. Zmiany wartości BMD w badanych grupach.

		L2-4 T score (SD)				osteokalcyna (ng/ml)			B-CrossLaps (ng/ml)		
		0	4	7	$\Delta 7$	0	4	Δ	0	4	Δ
Kobiety przed menopauzą	spadek BMD	-0,10	-0,42	-0,79	-0,68	14,80	29,40	14,70	0,17	0,31	0,14
	wzrost BMD	0,24	0,35	0,75	0,51	13,40	23,10	9,70	0,18	0,26	0,08
Kobiety po menopauzie	spadek BMD	0,21	-0,31	-0,53	-0,73	14,00	22,60	8,60	0,20	0,31	0,11
	wzrost BMD	-0,59	-0,42	0,06	0,65	12,40	22,30	9,90	0,15	0,33	0,18
Mężczyźni	spadek BMD	0,25	-1,15	-0,24	-0,49	14,00	22,00	8,00	0,24	0,33	0,10
	wzrost BMD	-0,94	-0,18	-0,10	0,84	7,00	17,00	10,00	0,11	0,27	0,16
		bkku T score (SD)				osteokalcyna (ng/ml)			B-CrossLaps (ng/ml)		
		0	4	7	$\Delta 7$	0	4	Δ	0	4	Δ
Kobiety przed menopauzą	spadek BMD	0,48	-0,06	-0,45	-0,89	14,40	25,30	10,90	0,18	0,25	0,07
	wzrost BMD	-0,08	0,09	0,38	0,46	13,00	28,40	15,40	0,15	0,38	0,23
Kobiety po menopauzie	spadek BMD	-0,02	-0,16	-0,94	-0,89	13,35	21,10	7,75	0,18	0,30	0,12
	wzrost BMD	-0,92	-0,59	-0,06	0,86	13,78	26,56	12,78	0,19	0,39	0,20
Mężczyźni	spadek BMD	-0,41	-0,04	-0,72	-0,50	16,00	24,00	7,00	0,30	0,38	0,08
	wzrost BMD	-1,03	-0,41	-0,25	0,78	9,00	19,00	9,00	0,13	0,26	0,13

W grupie kobiet po menopauzie oraz wśród mężczyzn można potwierdzić, że mniejsze wzrosty wartości markerów obrotu kostnego (trend jakkolwiek nie potwierdzony istotnością statystyczną) zaobserwowano w podgrupach cechujących się obniżeniem wartości BMD. Wyniki takie uzyskano w tych podgrupach zarówno w odniesieniu do kości korowej jak i beleczkowej.

Podobną tendencję odnotowano w grupie kobiet przed menopauzą w odniesieniu do kości zbitej. Wśród tych chorych wykazano statystycznie znamienne spadki wartości BMD po upływie 7 lat terapii wysokimi dawkami L-tyroksyny w obrębie bkku. Wykazany istotny spadek wartości BMD w obrębie bkku wystąpił wśród pacjentek, które charakteryzowało niższe średnie wartości wobec przyrostu stężeń osteokalcyny (10,9 ng/ml) oraz β CrossLaps (0,07 ng/ml). Natomiast u tych, wśród których nie wykazano spadku, a wręcz przyrost wartości BMD lub utrzymanie jej na stałym poziomie, odnotowano wyższy poziom różnic w zakresie stężeń osteokalcyny (15,4 ng/ml) oraz β CrossLaps (0,23 ng/ml), co pośrednio świadczy o szybszym metabolizmie kości w tej podgrupie.

W takim kontekście tym bardziej intrygującym jest dlaczego w przeciwieństwie do pozostałych grup badanych, wśród kobiet przed menopauzą, rezultaty uzyskane z pomiaru wartości BMD w obrębie kości gąbczastej są zupełnie odmienne. Pacjentki przed menopauzą cechujące się obniżeniem wartości BMD w obrębie L₂₋₄ wykazały szybszy obrót kostny (poziom osteokalcyny 14,7 ng/ml vs. 9,7 ng/ml i β CrossLaps 0,14 ng/ml vs

0,08 ng/ml). U chorych tych zaznaczyły się jednoczesne trendy spadku wartości BMD i do przyspieszenia obrotu kostnego. Wyjaśnienia poszukiwać można jedynie w tym, że szybko postępujące po sobie procesy resorpcji i kościotworzenia mogły nie pozostawić u tych kobiet wystarczająco dużo czasu dla ukończenia mineralizacji nowo syntetyzowanej kości. Rozwijając ten tok myślenia, chore, u których zarejestrowano przyrost wartości BMD po 7 latach obserwacji wykazywały wolniejszy wzrost tempa przemian (zmiana poziomu osteokalcyny 9,7 ng/ml a CrossLaps 0,08 ng/ml), ale za to zyskiwały czas niezbędny dla fazy mineralizacji w całym procesie dojrzewania kości.

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy są zastanawiające. W całej badanej grupie chorych, za wyjątkiem kobiet przed menopauzą, wbrew oczekiwaniom nie zaobserwowano wyraźnych znaczących spadków wartości BMD, ani żadnych przypadków złamań osteoporotycznych. Także pomimo wyraźnych różnic wartości stężeń markerów kościotworzenia i resorpcji kości (u kobiet po menopauzie zarejestrowano wzrost β CrossLaps nawet o 100% co w tym zakresie osiągało istotność statystyczną) nie przekładało się to na zmiany BMD. Przedłużenie obserwacji o 3 lata niewiele w tej kwestii zmieniło.

W grupie analizowanych mężczyzn zwiększyła się liczba chorych z nieznacznym obniżaniem się wartości BMD w obrębie L₂₋₄ z 6 osób po 4 latach do 8 po upływie kolejnych 3 lat podobnie w odniesieniu do bkku, z 3 do 5 po 7 latach. Analizując w ten sam sposób grupy kobiet zarówno przed jak i po menopauzie zaobserwowane zmiany w czasie 7 letniej obserwacji również wykazały zwiększenie liczby pacjentek z obniżeniem wartości BMD zarówno w odcinku lędźwiowym jak i dla bkku nie osiągające istotności statystycznej.

Fakt braku istotnych zmian wartości gęstości mineralnej kości w grupie mężczyzn i kobiet po menopauzie w obserwacji 7 letniej można tłumaczyć tym, że przyspieszenie obrotu kostnego, spowodowane resorpcją kości indukowaną przez nadmiar hormonów tarczycy było kompensowane nasileniem procesów kościotworzenia. Potwierdzeniem tej tezy może być zarejestrowany wzrost poziomu stężeń odpowiednich biochemicznych markerów obrotu kostnego.

Z licznych publikacji dotyczących oceny stanu kości wiadomo, że najszybciej różnice metabolizmu kostnego udaje się wykazać zmianą stężeń oznaczeń biochemicznych markerów obrotu kostnego. Aby wnioskować o skutecznej terapii osteoporozy na podstawie wyników badania densytometrycznego oceny wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa pomiarów można dokonać najwcześniej po 12 miesiącach

leczenia. W przypadku oceny BMD w obrębie bku konieczne jest oczekiwanie nawet 24 miesiące. Różnic wartości stężeń w przypadku oceny biochemicznych markerów obrotu kostnego można oczekiwać już po 3 miesiącach w odniesieniu do oceny intensywności resorpcji i 6 miesiącach dla efektów kościotworzenia. Nie ma standardów wartości dla markerów obrotu kostnego i dlatego stosuje się ocenę zmiany wartości (delta - Δ) poszczególnych markerów po upływie określonego czasu, co zastosowano w niniejszej pracy. Pomimo, że oznaczenia te nie są rekomendowane do stosowania w powszechnej praktyce medycznej, to mogą świadczyć o skuteczności stosowanego leczenia i często są wykorzystywane w badaniach naukowych.

W grupie mężczyzn wykazano statystycznie znamienne różnice po czteroletniej obserwacji w poziomie stężeń dla osteokalcyny w teście prób niezależnych, dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Zmiana poziomu tego markera w okresie obserwacji wyniosła $+6,9$ ng/ml (150%). Z kolei w odniesieniu do fosfatazy zasadowej zaobserwowano mniejszy jej wzrost i różnica ta wyniosła $+8,5$ ng/ml (116%), ale także uzyskano istotność statystyczną, dla zmiennych powiązanych $p=0,0009$. Zmiany markerów resorpcji były rejestrowane, ale nie osiągnęły istotności statystycznej.

W grupie kobiet przed menopauzą istotne statystycznie zmiany wartości stężeń uzyskano dla wszystkich ocenianych markerów obrotu kostnego odpowiedni dla osteokalcyny $+10,66$ ng/ml (166%), dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. P1NP $+12,45$ ng/ml (133%), dla zmiennych powiązanych $p=0,0024$, fosfatazy zasadowej $+11,14$ ng/ml (126,78%), dla zmiennych powiązanych $p=0,0003$ oraz β -CrossLaps $+0,1297$ ng/ml (173,44%), dla zmiennych powiązanych $p=0,0006$.

W tej grupie analizowanych pacjentek poziomy osteokalcyny, fosfatazy zasadowej, P1NP, β -CrossLaps były istotnie statystycznie wyższe na koniec obserwacji. Świadczy to o istotnym przyspieszeniu obrotu kostnego i to zarówno w zakresie kościotworzenia jak i resorpcji kości. W badaniu Toivonen i wsp., w którym analizowano grupę mężczyzn i kobiet (średnia wieku 45 lat) leczonych supresyjnymi dawkami L-tyroksyny (średnia dawka 215 μ g) stwierdzono także znamienne statystycznie przyrost wartości markerów obrotu kostnego ALP, Oc, P1NP, CTx [34]. W cytowanym badaniu, u 14 pacjentek przeanalizowano również poziom markerów obrotu kostnego 5 tygodni po zaprzestaniu supresyjnego leczenia L-tyroksyną i zauważono istotne zmniejszenie ich wartości, co świadczy o zwolnieniu przemian kostnych zachodzących w tej grupie. W badaniu tym analizowano również BMD i stwierdzono brak statystycznie znamiennych zmian w zakresie tego parametru w trakcie obserwacji.

W grupie kobiet po menopauzie średnie zmiany wartości w zakresie markerów obrotu kostnego także były istotne statystycznie. Uzyskane wyniki dla Δ osteokalcyny +10,25 ng/ml (176%), dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Δ P1NP +16,93 ng/ml (143%), dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Δ Fosfatazy zasadowej +11,98 ng/ml (123,85%), dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$ oraz Δ β -CrossLaps +0,1706 ng/ml (200%), dla zmiennych powiązanych $p=0,0001$. Uzyskane wyniki w tej grupie wykazują największe różnice wartości stężeń podobnie jak w poprzednich grupach dla OC oraz β -CrossLaps. Pozostałe markery kościotworzenia wzrosły również w istotny sposób, a poziom istotności wyniósł $p=0,0001$.

Odpowiedzialność za los chorych, którzy są podmiotem moich badań powoduje, że chociaż możliwe staje się wyciągnięcie wstępnych wniosków, uważam, że celowe jest przedłużenia obserwacji i powiększenie liczebności badanych grup chorych.

6. Wnioski

1. W badanych grupach kobiet po menopauzie i mężczyzn leczonych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy nie wykazano w przebiegu obserwacji istotnych zmian w zakresie mineralnej gęstości kości gąbczastej jak i zbitej.
2. U kobiet przed menopauzą leczonych dawkami supresyjnymi L-tyroksyny z powodu zróżnicowanego raka tarczycy w trakcie terapii stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie wartości T-score w obrębie boku.
3. Analiza przy wykorzystaniu kalkulatora FRAX nie wykazała zmiany ryzyka złamańiskoenergetycznych w obserwacji 4-letniej na podstawie oceny 10-letniego ryzyka jakiegokolwiek złamaniaiskoenergetycznego i 10-letniego ryzyka złamania bliższego końca kości udowej.
4. Wśród obserwowanych chorych 7-letnia terapia L-tyroksyną w dawkach supresyjnych dla wydzielenia TSH stosowana w leczeniu chorych na raka tarczycy nie zwiększyła częstości występowania złamań.
5. Konieczna jest dalsza obserwacja pacjentów, u których stwierdzono wyższą dynamikę zmian biochemicznych znaczników obrotu kostnego w przebiegu wieloletniej terapii L-tyroksyną.
6. Dla wypracowania standardów postępowania w profilaktyce osteoporozy i złamańosteoporotycznych u pacjentów leczonych z powodu raka tarczycy supresyjnymi dawkami L-tyroksyny konieczna jest dłuższa obserwacja większej grupy chorych.

7. Piśmiennictwo.

1. Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M.
TSH is a negative regulator of skeletal remodeling.
Cell. 2003; 17;115(2):151-62.
2. Abu EO, Horner A, Teti A, Chatterjee VK, Compston JE.
The localization of thyroid hormone receptor mRNAs in human bone.
Thyroid. 2000;10(4):287-93.
3. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B.
Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism.
Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(1):125-9.
4. Bassett JH, Williams GR.
The molecular actions of thyroid hormone in bone.
Trends Endocrinol Metab. 2003;14(8):356-64.
5. Burman KD.
Thyroid disease and osteoporosis.
Hosp Pract (Off Ed). 1997; 15;32(12):71-3, 78-85; discussion 85-6.
6. Diamond T, Vine J, Smart R, Butle P.
Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder.
Ann Intern Med. 1994; 120(1): 8-11.
7. Harvey CB, Stevens DA, Williams AJ, Jackson DJ, O'Shea P, Williams GR.
Analysis of thyroid hormone responsive gene expression in osteoblastic cells.
Mol Cell Endocrinol. 2003; 31;213(1):87-97.
8. Gomez Acotto C, Schott AM, Hans D, Niepomnische H, Mautalen CA, Meunier PJ.
Hyperthyroidism influences ultrasound bone measurement on the os calcis.
Osteoporos Int. 1998;8(5):455-9.
9. Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD.
Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of etiology and menopause.
Clin Endocrinol. 1997;47:279-285.
10. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M.
Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial.
Osteoporos Int. 2004;15(3):209-16.
11. Novack DV.
TSH, the bone suppressing hormone.
Cell. 2003; 17;115(2):129-30.
12. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH.
Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine.
Am J Med. 1987;82(6):1167-70.
13. Greenspan SL, Greenspan FS.
The effect of thyroid hormone on skeletal integrity.
Ann Intern Med. 1999; 4;130(9):750-8.
14. Jastrzebska H, Giętka-Czernel M, Zgliczyński S.
Hormonal replacement therapy in women after surgery for thyroid cancer treated with suppressive doses of L-thyroxine
Wiad Lek. 2001; 54 Suppl 1: 383-8.

15. Appetecchia M.
Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine in a cohort women study.
Horm. Res. 2005; 64(6):293-8.
16. Diamond T., Nery L. & Hales I.
A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab. 1991, 72: 1184-1188.
17. A.I. Gogalos, J.H. Duncan Bassett, G.R. Williams
Thyroid and bone.
Arch Biochem Biophys. 2010; 503 129-136.
18. Karga H., Papapetrou PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymeris A, Pampouras G.
Bone mineral density in hyperthyroidism.
Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61(4):466-72.
19. Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K, Risteli J, Valimaki MJ.
Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy.
Eur J Endocrinol. 1998;138(6):667-73.
20. Heijckmann C, Huijberts M, Geusens P, de Vries J, Menheere P, Wilffebuttel B.
Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma.
Eur J Endocrinol. 2005, 153, I, 23-29.
21. Kung AW, Yeung SS.
Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin.
J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(3):1232-6.
22. Kung A.W.
Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women.
Clin. Endocrin. 1993;39:535-40
23. Łącka K
Treatment with L-thyroxine for differentiated thyroid carcinoma.
Wiad Lek. 2001; 54 Suppl 1: 368-72
24. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Lu YC, Kuo MC, Hsieh CJ, Wang PW.
Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma.
J Formos Med Assoc. 2004;103(6):442-7.
25. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy III Konferencja Naukowa „Rak Tarczycy”
Szczyrk, 25 marca 2006 roku
Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology Tom 57; Numer 4/2006
26. Gyulai L, Bauer M, Garcia-Espana F, Hierholzer J, Baumgartner A, Berghofer A, Whybrow PC.
Bone mineral density in pre-and post-menopausal women with affective disorder treated with long-term L-thyroxine augmentation.
J Affect Disord. 2001; 66:185–191.
27. Bauer M, Fairbanks L, Berghofer A, Hierholzer J, Bschor T, Baethge C, Rasgon N, Sasse J, Peter C. Whybrow PC.

- Bone mineral density during maintenance treatment with supraphysiological doses of levothyroxine in affective disorders: a longitudinal study.
J Affect Disord. 2004; 83:183–190.
28. Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Warnkroß H, Dimai HP, Weber K, Berghold A, Leb G.
Variable bone mass recovery in hyperthyroid bone disease after radioiodine therapy in postmenopausal patients.
Maturitas. 2000; 35:159–166.
29. Reverter JL, Colomé E.
Potential risks of the adverse effects of thyrotropin suppression in differentiated thyroid carcinoma.
Endocrinol Nutr. 2011;58(2):75–83.
30. Romer TE.
Endokrynologia kliniczna pod red. Tomasz E. Romer.
Springer PWN 1998; 342-356, 386-388.
31. Von Reclinghausen FC.
Die fibrose oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische karzinose in Iren gegenseitigen Beizehungen, in festschrift Rudolph Vichrow, Berlin, G. Reimer, 1891, 1
32. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai A, Takacs I, Tarjan G, Stern PH.
Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders.
J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(1):78-81.
33. Stevens DA, Harvey CB, Scott AJ, O'Shea PJ, Barnard JC, Williams AJ, Brady G, Samarut J, Chassande O, Williams GR.
Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone.
Mol Endocrinol. 2003;17(9):1751-66.
34. Roszkowska H, Goryński P.
Thyroid cancer in Poland in 1980-2000.
Przegl Epidemiol. 2004;58(2):369-76.
35. Krajowy Rejestr Nowotworów; www.onkologia.org.pl, dostęp 07.11.2012
36. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R.
Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism.
Endocr J. 2003;50(6):657-61.
37. Kvistad PH, Lovas K, Boman H, Myking OL.
Retarded bone growth in thyroid hormone resistance. A clinical study of a large family with a novel thyroid hormone receptor mutation.
Eur J Endocrinol. 2004;150(4):425-30.
38. Lakatos P.
Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone?
Calcif Tissue Int. 2003;73(3):205-9.
39. Schneider R, Reiners C.
The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111(8):455-70.
40. Toh S H, Claunch BC, Brown PH.
Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content.
Arch. Intern. Med. 1985;145,883.

41. Jurecka-Tuleja B, August R, Kukulska A, Bartnikowa W, Deja R, Czernik E, Handkiewicz-Junak D.
Evaluation of bone density in women after thyroid cancer surgery and treatment with suppressive doses of L-thyroxine.
Wiad Lek. 2001;54 Suppl 1:378-82.
42. Larijani B, Gharibdoost F, Pajouhi M, Sadjadi A, Aghakhani S, Eshraghian R, Akrami SM, Maalouf G.
Effects of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density in premenopausal women.
J Clin Pharm Ther. 2004;29(1):1-5.
43. Faber J, Galloe AM.
Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis.
Eur J Endocrinol. 1994;130(4):350-6.
44. Biver E, Chopin F, Coiffier G, Brentano TF, Bouvard B, Garnero P, Cortet B
Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis.
Joint Bone Spine 2012; 79:20–25.
45. Young Lee W, Won Oh K, Jung Rhee E, Hee Jung C, Woo Kim S, Joo Yun E, Jung Tae H, Hyun Baek K, Il Kang M, Gi Choi M, Joon Yoo H, Woo Park S.
Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women.
Arch Med Res. 2006; 37:511–516.
46. Senturk T, Kozaci LD, Kok F, Kadikoylu G, Bolaman Z.
Proinflammatory cytokines levels in hyperthyroidism.
Clin Incest med., 2003; 26 (2): 58-63.
47. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L, Chen V, Lee K, Greenspan SL.
Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate.
J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(7):2324-30.
48. Ricken R, Bermpohl F, Schlattmann P, Bschor T, Adli M, Mönter N, Bauer M
Long-term treatment with suprphysiological doses of thyroid hormone in affective disorders — effects on bone mineral density.
J Affect Disord. 2012; 136:e89–e94.
49. Seeman E.
Pathogenesis of osteoporosis.
J Appl Physiol 2003; 95(5):2142-51.
50. Rizzoli R
Atlas of Postmenopausal Osteoporosis pod red. Rene Rizzoli
Springer Healthcare; 3rded. 2009; 1-13, 23, 28.
51. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Lu YC, Kuo MC, Hsieh CJ, Wang PW.
Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma.
J Formos Med Assoc. 2004;103(6):442-7.
52. Gorres G, Kaim A, Otte A, Gotze M, Muller-Brand J.

- Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma.
Eur J Nucl Med. 1996;23(6):690-2.
53. Dhanwal DK, Gupta N.
Bone mineral density trends in Indian patients with hyperthyroidism--effect of antithyroid therapy.
J Assoc Physicians India. 2011;59:561-2, 567.
54. Mikosch P, Jauk B, Gallowitsch HJ, Pipam W, Kresnik E, Lind P.
Suppressive levothyroxine therapy has no significant influence on bone degradation in women with thyroid carcinoma: a comparison with other disorders affecting bone metabolism.
Thyroid. 2001;11(3):257-63.
55. Badurski JE, Czerwiński E, Marcinkowska-Suchowierska E, Tałałaj M, Konstantynowicz J i wsp.
Osteoartrologia Kliniczna.
Termedia 2011; 16-40, 47-48, 89.
56. Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W.
Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength.
J Bone Miner Res. 2009;24:468-474.
57. Varga F, Spitzer S, Klaushofer K.
Triiodothyronine (T3) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25D(3)) inversely regulate OPG gene expression in dependence of the osteoblastic phenotype.
Calcif Tissue Int. 2004;74(4):382-7.
58. E. Sewerynek, K. Bajon, M. Stuss.
Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii.
Przegląd Menopauzalny 2007; 6: 336-343.
59. J. Badurski, D. Chlebna-Sokół, D. Chmielewski, E. Czerwiński, A. Dziedzic-Gocławska, W. Furmaga-Jabłońska, W. Horst-Sikorska, M. Jabłoński, A. Kamiński, E. Marcinkowska-Suchowierska, T. Miazgowski, M.C. Miazgowski, E. Pszenna, A. Reguła, A.Z. Sawicki, J. Supronik, M.J. Tałałaj, M. Tłustochowicz, I. Uhryniewicz-Tyszkiewicz
Choroby metaboliczne kości.
Borgis 2005; 18-26, 28-33, 210-215, 217-222.
60. Pawlak-Buś K, Leszczyński P
Sklerostyna-nowy cel terapii anabolicznej niskiej masy kostnej.
Reumatologia 2010; 48, 3: 183-187.
61. Khosala S, Westendor JJ, Oursler MJ.
Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures.
J Clin Invest. 2008; 118:421-428.
62. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C.
Increased sclerostin serum levels associated with bone formation resorption markers in patients immobilization-induced bone loss.
J Clin Endocrinol Metab. 2010 May;95(5):2248-53.
63. Choi HY, Dieckman M, Herz J.
Lrp4, a novel receptor for Dickkopf 1 and sclerostin, is expressed by osteoblasts and regulates bone growth and turnover In vivo.
PLoS One 2009. 20;4(11): e7930.
64. Ott SM.
Sclerostin and Wnt signaling-the pathway to bone strength.

- J Clin Endocrinol Metabol. 2005; 90: 6741-6743.
65. Kryśkiewicz E, Lorenc RS.
Szlak RANKL/RANK/OPG i jego znaczenie w fizjologii i patofizjologii kości.
Terapia 2006; 3
66. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, Dooley KC, Don-Wauchope A, Douville P, Hanley DA, Jamal SA, R. Josse, Kaiser S, Krahn J, Krause R, Kremer R, Lepage R, Letendre E, Morin S, Ooi DS, Papaioannou A, Ste-Marie LG.
Bone turnover markers In the management of postmenopausal osteoporosis.
Clinical Biochemistry 2009; 42:929-942.
67. Kaczmarewicz E.
Wartość diagnostyczna markerów obrotu kostnego - uzgodnienia 2000
Diagnostyka osteoporozy, pod red. R. Lorenca. Osteoforum, Warszawa 2000 s. 233-248.
68. Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G
Osteoporoza-obraz kliniczny, czynniki ryzyka i diagnostyka
Przegląd Menopauzalny 2010; 2: 113-117.
69. Kanatani M, Sugimoto T, Sowa H, T.Kobayachi, Kanzawa M, Chihara K
Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL-RANK interaction
Journal of Cellular Physiology 2004; 201:17-25.
70. Mikosch P, Igerc I, Kudlacek S, Woloszczuk W, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Stettner H, Grimm G, Lind P, Pietschmann P.
Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin in men with thyroid cancer.
Eur J Clin Invest. 2006;36(8):566-73.
71. www.shef.ac.uk/FRAX
72. Sugitani I, Fujimoto Y.
Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study.
Surgery. 2011;150(6):1250-7.
73. Tauchmanová L, Nuzzo V, Del Puente A, Fonderico F, Esposito-Del Puente A, Padulla S, Rossi A, Bifulco G, Lupoli G, Lombardim G.
Reduced bone mass detected by bone quantitative ultra sonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women.
Maturitas 2004; 48:299-306.
74. Sijanovic S, Karner I.
Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone.
Medscape Womens Health. 2001;6(5):3.
75. Sun L, Davies TF, Blair HC, Abe E, Zaidi M.
TSH and bone loss.
Ann N Y Acad Sci. 2006;1068:309-18.
76. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XG, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M.
TSH is negative regulator of skeletal remodeling.
Cell. 2003.115(2):151-62
77. Dhanwal DK, Kochupillai N, Gupta C, Dennison EM.
Hypovitaminosis D and bone mineral metabolism and bone density in hyperthyroidism.

- J Clin Densitom. 2010; 13(4):462-6.
78. Korczowska I, Łącki JK.
Etiopatogeneza osteoporozy.
Borgis - Nowa Medycyna 2004;3
79. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y.
Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation.
Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005;4(3):325-8.

8. Wykaz tabel i rycin.

Tabele

- Tab.1. Harmonogram badania.
- Tab.2. Wyniki badań densytometrycznych w grupie mężczyzn.
- Tab.3. Wyniki badań densytometrycznych w grupie mężczyzn po obserwacji 7 letniej.
- Tab.4. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie mężczyzn.
- Tab.5. Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet przed menopauzą.
- Tab.6. Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7 letniej.
- Tab.7. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie kobiet przed menopauzą.
- Tab.8. Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet po menopauzie.
- Tab.9. Wyniki badań densytometrycznych w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7 letniej.
- Tab.10. Ocena 10 letniego ryzyka złamania oraz złamania bkku przy zastosowaniu kalkulatora FRAX u kobiet po menopauzie.
- Tab.11. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie kobiet po menopauzie.

Ryciny

- Ryc.1. Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca.
- Ryc.2 Algorytmy postępowania u pacjentów z rozpoznany histopatologicznie brodawkowatym i pęcherzykowym rakiem tarczycy.
- Ryc.3. T-score L_{2-4} w grupie mężczyzn.
- Ryc.4. Zscore L_{2-4} w grupie mężczyzn.
- Ryc.5. Z-score bkku w grupie mężczyzn.
- Ryc.6. T-score L_{2-4} w grupie mężczyzn po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.7. Z-score L_{2-4} w grupie mężczyzn po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.8. T-score bkku w grupie mężczyzn po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.9. Z-score bkku w grupie mężczyzn po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.10. Δ osteokalcyny u mężczyzn.
- Ryc.11. Δ fosfatazy zasadowej u mężczyzn.
- Ryc.12. T-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą.
- Ryc.13. T-score L_{2-4} w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.14. Z-score L_{2-4} w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.15. T-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7 letniej.

- Ryc.16. Z-score bkku w grupie kobiet przed menopauzą po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.17. Δ osteokalcyny u kobiet przed menopauzą.
- Ryc.18. Δ P1NP u kobiet przed menopauzą.
- Ryc.19. Δ fosfatazy zasadowej u kobiet przed menopauzą.
- Ryc.20. Δ β CrossLaps u kobiet przed menopauzą.
- Ryc.21. T-score L_{2-4} w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.22. Z-score L_{2-4} w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.23. T-score bkku w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.24. Z-score bkku w grupie kobiet po menopauzie po obserwacji 7 letniej.
- Ryc.25. Δ osteokalcyny u kobiet po menopauzie.
- Ryc.26. Δ P1NP u kobiet po menopauzie.
- Ryc.27. Δ fosfatazy zasadowej u kobiet po menopauzie.
- Ryc.28. Δ β CrossLaps u kobiet po menopauzie.

9. Załączniki

Załącznik nr 1. Karta informacyjna

KARTA INFORMACYJNA DLA CHOREGO

Rozpoznano u Pani/Pana raka tarczycy. Wykonano już u Pani/Pana strumektomię, a kolejnym etapem leczenia jest podanie J^{131} (jodu radioaktywnego).

Dalsze postępowanie będzie polegało na podawaniu preparatów L-tyroksyny przynajmniej przez 5 lat w dawkach hamujących wydzielanie TSH (hormonu pobudzającego wzrost komórek tarczycy).

Ewentualne zmiany w obrębie układu kostnego, które mogą wystąpić w trakcie leczenia to ryzyko wystąpienia osteoporozy.

Badanie ma odpowiedzieć na pytanie, czy i w jaki sposób zmienia się jakość kości i ich podatność na złamania u pacjentów leczonych L-tyroksyną z rozpoznanym rakiem tarczycy.

Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w niczym nie będzie odbiegało od standardowego postępowania u pacjentów z tym samym rozpoznaniem. Jediną różnicą będzie pobranie krwi przy okazji innych badań dla oceny markerów obrotu kostnego.

W badaniu tym uczestniczyć będzie 100 chorych leczonych L-tyroksyną. Udział Pana/Pani w tym badaniu jest dobrowolny. Czas obserwacji przewidziany jest na 24-48 miesięcy. Jeżeli z jakiegokolwiek powodu zechce się Pan/Pani wycofać z tego badania, może Pan/Pani to zrobić na każdym etapie. Wszystkie informacje zebrane od pacjenta w trakcie badania są informacjami poufnymi.

Z poważaniem

lek.med. Wojciech Nosowicz

Załącznik nr 2. Formularz świadomej zgody chorego na udział w badaniu klinicznym.

FORMULARZ ZGODY CHOREGO NA UDZIAŁ W BADANIU KLINICZNYM

Uczestnik badania:

Ja, niżej podpisana/y..... wyrażam dobrowolnie zgodę na udział w badaniu na ocenianym masę kostną u chorych z nowotworem tarczycy.

1. Lekarz prowadzący badanie wyjaśnił mi w pełni jego cel, przebieg i przewidywany czas trwania.
2. Potwierdzam, że otrzymałam/em i zapoznałam/em się z Kartą Informacji dla Chorego
3. Miałam/em możliwość zadania lekarzowi wszelkich pytań związanych z badaniem
4. Zgadzam się na przedstawienie wyników otrzymanych w trakcie badania odpowiednim władzom medycznym i ich publikację w prasie medycznej, jednakże moje dane osobowe nie będą ujawnione.
5. Mam świadomość, że mogę wycofać się z badania w dowolnym momencie bez konieczności uzasadniania swojej decyzji.

.....

podpis

.....

data

Lekarz prowadzący badanie:

Ja niżej podpisany wyjaśniłem założenia i cel badania oraz odpowiedziałem na pytania i wątpliwości chorego.

.....

podpis

.....

data

Załącznik nr 3. Wywiad ankietowy.

WYWIAD ANKIETOWY**KOD PACJENTA****Imię i nazwisko pacjenta**

Wiek pacjenta

Płeć M K

Ciężarkg

Maksymalny wzrost cm

Obecny wzrost cm

Stosowane leki ; HTZ lub antykoncepcja hormonalna

Witamina D₃

Wapń

Bisfosfoniany

Kalcytonina

SERM

Inne

Bóle kości - nasilenie skala 1 2 3 4 5 6

- 1 – bóle okresowe o niewielkim nasileniu
 2 – bóle okresowe o średnim nasileniu
 3 – bóle okresowe o dużym nasileniu
 4 – bóle stałe o niewielkim nasileniu
 5 – bóle stałe o średnim nasileniu
 6 – bóle stałe o dużym nasileniu

lokalizacja

pora dnia

Złamania; NIE TAK kiedy

lokalizacja; kręgi

szyjka kości udowej

przedramię

inne

mechanizm urazu

liczba złamań

Stosowane używki ; Kawafilizanek dziennie

Papierosy sztuk dziennie przez lat

Alkohol jednostek standardowych dziennie

Zawartość wapnia w diecie (ilość) mleko

ser biały

ser żółty

inne

Rodzaj aktywności fizycznej minut dziennie

..... dni w tygodniu.

Data i podpis pacjenta

Załącznik nr 5. Protokół wizyty II

Nazwisko, Imię, **KOD PACJENTA.....****Wizyta II (24-48 miesiącach po F0)**

- bóle kostne NIE [↑] TAK [↑]
- nasilenie skala 1 2 3 4 5
 - lokalizacja
 - pora dnia
- złamania; NIE [↑] TAK [↑] kiedy lokalizacja.....
liczba złamań..... mechanizm urazu
- złamania u matki NIE [↑] TAK [↑] w wieku lat
- stosowane leki (dawki i czas stosowania)
- HTZ
 - bisfosfoniary
 - substytucja witaminy D₃
 - suplementacji Ca⁺⁺
 - sterydy
 - doustne
 - dostawowe
 - wziewne
 - krople do oczu
 - p-drgawkowe
 - heparyna
 - anksjolityki
 - nasenne
 - inne

Odchylenia w badaniu przedmiotowym;

- skóra
- wady postawy
- ciśnienie
- tętno

Badania dodatkowe

- densytometria L₁-L₄, sz.k.u.
- Badania laboratoryjne **WYNIK**
- Biochemiczne markery przemian kostnych
 - Osteokalcyna
 - Fosfataza zasadowa
 - C-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I (P1NP)
- FT₄, FT₃
- TSH
- PTH
- FSH ♀ przed menopauzą
- E₂ ♀ przed menopauzą
- Testosteron ♂
- Tg
- Witamina D₃
- Ca Ca⁺⁺
- Fosforany

Zalecona dawka L-tyroksyny

Prewencja osteoporozy

Podpis i pieczęć lekarza

Załącznik nr 6. Protokół wizyty II

Nazwisko Imię, **KOD PACJENTA.....**

Wizyta III (78 miesięcy po F0)

- złamania; NIE [↑] TAK [↑] kiedy lokalizacja.....
liczba złamań..... mechanizm urazu
- złamania u matki NIE [↑] TAK [↑] w wieku lat

Badania dodatkowe

- densytometria L₁-L₄, sz.k.u.

Prewencja osteoporozy

Podpis i pieczęć lekarza

10. Streszczenie.

Słowa kluczowe: rak tarczycy, osteoporoza wtórna, BMD, markery biochemiczne metabolizmu kości.

Tarczyca jest gruczołem wydzielania wewnętrznego odpowiedzialnym między innymi za gospodarkę wapniowo-fosforanową. U chorych z rakiem tarczycy leczenie polega na usunięciu gruczołu i podaniu ablacyjnej dawki I^{131} , a następnie leczeniu supresyjnymi dla wydzielania TSH dawkami L-tyroksyny. W wyniku takiego postępowania wywołuje się jatrogenną nadczynność tarczycy. Nadczynność tarczycy jest opisywana jako jeden z czynników ryzyka wystąpienia osteoporozy.

Celem pracy była ocena wpływu na kość terapii dawkami supresyjnymi L-tyroksyny u chorych leczonych z powodu raka brodawkowego i pęcherzykowego tarczycy na podstawie pomiaru T-score (masa kości w stosunku do szczytowej masy młodych kobiet rasy kaukaskiej) w odcinku L₂-L₄ i bliższym końcu kości udowej (bkku), rejestrowania złamań niskoenergetycznych, wartości biochemicznych znaczników metabolizmu kości.

W pracy analizowano 99 pacjentów podzielonych na grupę 14 mężczyzn, 38 kobiet przed menopauzą i 47 po menopauzie. Obserwacja polegała na zebraniu wywiadu w chwili włączenia do badania (F0), wykonaniu badania mineralnej gęstości kości (aparatem Lunar DPX, firmy Lunar) i pobraniu krwi do oznaczeń poziomu wapnia oraz biochemicznych znaczników obrotu kostnego (osteokalcyny (Oc), N-końcowego telopeptydu prokolagenu typu I (P1NP), fosfatazy zasadowej (ALP), C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (CTx).

Po 4 letniej obserwacji (F4) dokonano analizy wyżej wymienionych parametrów. Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic utraty wzrostu, liczby złamań niskoenergetycznych u osób badanych oraz liczby złamań wśród członków ich najbliższej rodziny (rodzice, rodzeństwo). W grupie mężczyzn wykazano podwyższenie poziomów biochemicznych znaczników obrotu kostnego w zakresie znamienności statystycznej dla Oc +6,93 ng/ml (149%), p=0,0001 i ALP +8,5 ng/ml (116%), p=0,0009. Wśród kobiet przed i po menopauzie wzrost poziomów markerów obrotu kostnego był istotny statystycznie w zakresie wszystkich ocenianych parametrów. wartości te wynosiły odpowiednio dla kobiet przed menopauzą OC +10,66 ng/ml (165,8%), p=0,0001, P1NP +12,45ng/ml (133%), p=0,0024, ALP +11,14 ng/ml (126,8%), p=0,0003 i CTx +0,13 ng/ml (172,2%), p=0,0006, po menopauzie OC +10,26 ng/ml (176%), p=0,0001, P1NP

+16,94 ng/ml (143%), $p=0,0001$, ALP +11,98 ng/ml (124%), $p=0,0001$, i CTx ++0,17 ng/ml (200%), $p=0,0001$.

W badaniu densytometrycznym gęstości mineralnej kości w zakresie zmian wartości wskaźnika T-score (L_{2-4} i bkku) w grupie mężczyzn różnice nie były znamienne statystycznie. W grupie kobiet przed menopauzą wykazane różnice w zakresie T-score z bkku ($p=0,0016$) oraz żadna lokalizacja w grupie kobiet po menopauzie nie osiągnęły statystycznej znamienności. Postanowiono przedłużyć obserwację BMD do 7 lat. Po tym czasie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie istotnych w grupie mężczyzn i kobiet po menopauzie w zakresie Δ T-score L_{2-4} , Δ Z-score L_{2-4} , Δ T-score bkku i Δ Z-score bkku. Z kolei w grupie kobiet przed menopauzą wartości Δ T-score z bkku wykazały obniżenie tych wartości na poziomie istotności statystycznej.

Dokonano dodatkowej analizy grup pod względem zmiany wartości BMD po 7 letniej obserwacji tworząc na tej podstawie dodatkowe podgrupy, które analizowano pod kątem wzrostu lub spadku bezwzględnej wartości BMD. W tak podzielonych podgrupach oceniono zmiany biochemicznych znaczników obrotu kostnego (OC i CTx). W grupie kobiet po menopauzie i wśród mężczyzn wykazano, że mniejsza dynamika obrotu kostnego charakteryzowała podgrupy cechujące się obniżeniem wartości BMD. Wyniki takie uzyskano w każdej z tych podgrup zarówno w odniesieniu do kości zbitej jak i gąbczastej. W grupie kobiet przed menopauzą w odniesieniu do kości zbitej zaobserwowano podobny trend zmian, ale już nie w zakresie kości gąbczastej.

Fakt braku istotnych statystycznie spadków wartości gęstości mineralnej kości w grupie mężczyzn i kobiet po menopauzie w obrębie kości zbitej i gąbczastej oraz kobiet przed menopauzą w zakresie kości zbitej w obserwacji 7 letniej można tłumaczyć tym, że przyspieszony obrót kostny, spowodowany resorpcją kości indukowaną przez nadmiar hormonów tarczycy był kompensowany odpowiednią większą dynamiką procesów kościotworzenia. Potwierdzeniem tej tezy może być rejestrowany w tych grupach wzrost poziomu stężeń odpowiednich biochemicznych markerów obrotu kostnego.

W grupie kobiet przed menopauzą w obrębie L_{2-4} , u których zarejestrowano największe obniżenie wartości BMD wykazano większy przyrost biochemicznych znaczników obrotu kostnego. Metabolizm kości gąbczastej vs zbitej przebiega różnie. Można przypuszczać, że w odcinku lędźwiowym kręgosłupa ulegał szczególnemu przyspieszeniu. W związku z tym postępujące po sobie procesy resorpcji i kościotworzenia mogły nie pozostawić u tych kobiet wystarczająco dużo czasu dla ukończenia mineralizacji nowo syntetyzowanej kości. W tym toku myślenia te chore, u których zarejestrowano

nawet przyrosty wartości BMD po 7 latach jatrogennej nadczynności tarczycy, a które jak wykazano cechował wolniejszy przyrost tempa przemian kostnych w odpowiedzi na podawanie wysokiej dawki L-tyroksyny zyskiwały czas niezbędny dla fazy mineralizacji w całym procesie dojrzewania kości.

Wobec potrzeby dania w pełni wiarygodnej odpowiedzi, czy należy proponować specjalne działanie farmakologiczne dla zapobiegania osteoporozie u chorych z wywoływaną jatrogennie nadczynnością tarczycy konieczne jest zwiększenie liczebności grup badanych i dalsze wydłużenie czasu obserwacji.

11. Summary

Key words: thyroid cancer, secondary osteoporosis, BMD, bone turnover markers.

The thyroid is an endocrine gland responsible i.a for calcium and phosphate metabolism. In patients with the thyroid cancer the treatment regimen consists of the gland resection, ablation with I^{131} , and subsequent pharmacological therapy with suppressive doses of L-thyroxine. The effect of such procedures is iatrogenic hyperthyreosis, which has been described as a risk factor for osteoporosis.

The aim of the study was to evaluate the impact of suppressive doses of L-thyroxine on L_{2-4} and hip bone mineral density (expressed in T-score), fracture incidence and biochemical markers of bone turnover in patients with papillary and follicular thyroid cancer.

The study group comprised 99 patients: 14 men, 38 premenopausal women and 47 postmenopausal. Initially (F0), the interview was taken from the patients, bone mineral density was measured (Lunar DPX, Lunar Corp.), blood was drawn in order to evaluate serum calcium concentration as well as biochemical markers of bone turnover (osteocalcin (Oc), procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP), alkaline phosphatase (ALP), collagen type 1 cross-linked C-telopeptide (CTx).

After 4 years (F4) the above mentioned parameters were re-analyzed. There were no statistically significant differences in height reduction and number of low-energy fractures between study participants and their first-degree relatives (parents, siblings). In the whole group, biochemical markers of bone turnover were statistically higher after 4 years (in men: Oc +6,93 ng/ml (149%), $p=0,0001$ i ALP +8,5 ng/ml (116%), $p=0,0009$. In women both pre- and postmenopausal all biochemical markers of bone turnover showed significant increases (premenopausal women OC +10,66 ng/ml (165,8%), $p=0,0001$, P1NP +12,45ng/ml (133%), $p=0,0024$, ALP +11,14 ng/ml (126,8%), $p=0,0003$ i CTx +0,13 ng/ml (172,2%), $p=0,0006$, in postmenopausal women OC +10,26 ng/ml (176%), $p=0,0001$, P1NP +16,94 ng/ml (143%), $p=0,0001$, ALP +11,98 ng/ml (124%), $p=0,0001$, i CTx ++0,17 ng/ml (200%), $p=0,0001$.

In terms of densitometric parameters, T-score (L_{2-4} , hip) in all three subgroups showed no statistical differences after 4 years of observation. That is why the study was prolonged to 7 years. Similarly, at the end of that period there were no changes in T-score L_{2-4} , Z-score L_{2-4} , hip T-score and hip Z-score, except for premenopausal women who presented significant change in hip T-score ($p=0,0016$).

Eventually, according to absolute changes to BMD that were observed, the study group was divided into subsequent subgroups and re-analyzed for levels of biochemical markers of bone turnover - Oc and CTx. In postmenopausal women and men it was shown that lower dynamics of bone turnover was present in subgroups with observed decrease in BMD in both cortical and trabecular bone. Similar trend, in all cases with no statistical significance, was shown for cortical bone in premenopausal women.

There is a possible explanation of lack of statistically significant change in BMD in postmenopausal women and men in both cortical and trabecular bone and in premenopausal women in cortical bone after 7 years. Namely, high bone turnover caused by bone resorption in course of hyperthyroidism has been compensated by increase in osteogenesis, which has been confirmed by increase in levels of corresponding biochemical markers of bone turnover.

In premenopausal women, in whom decrease in BMD L₂₋₄ was proven, higher increase in biochemical markers of bone turnover was demonstrated. Knowledge of different dynamics of bone turnover in trabecular and cortical bone leads to suspicion that bone metabolism in lumbar spine was particularly intense. Therefore, rapid processes of bone resorption and development left not enough time for these women to complete mineralization of the newly synthesized bone.

Following this line of thinking, women in whom increase in BMD after 7 years was reported and who at the same time were characterized by a slower rate of bone turnover in response to the administration of high doses of L-thyroxine, gained the time necessary for the mineralisation phase in the process of bone maturation.

However, in order to draw statistically significant and reliable epidemiological conclusions extended follow-up time and larger groups are required.