

Anastasiya Zasimovich

Charakterystyka obrotu kostnego u kobiet w ciąży fizjologicznej i powikłanej porodem przedwczesnym—streszczenie.

Ciąża jest to specyficzny, fizjologiczny stan organizmu kobiety. O ciąży fizjologicznej mówimy, gdy jest to ciąża pojedyncza, wewnątrzmaciczna, o niepowikłanym przebiegu, u zdrowej kobiety z nieobciążonym wywiadem, a poród następuje po 37 tygodniu trwania ciąży. Jednym z powikłań ciąży jest poród przedwczesny, wg definicji WHO jest to poród przed skończonym 37 tygodniem ciąży. W Polsce w roku 2015 wg danych GUS około 7,2 % dzieci urodziło się przedwcześnie.

Kość jest bardzo aktywną tkanką, w której nieprzerwanie zachodzą procesy resorpcji, odnowy i naprawy. Mówimy o tzw. obrocie kostnym, czyli o bilansie procesów tworzenia i resorpcji kości. Kościotworzenie jest to przyrost masy kostnej w wyniku aktywności osteoblastów. Natomiast resorpcja kości to utrata kości, związana z utratą masy kostnej na drodze procesów fizjologicznych lub patologicznych z udziałem osteoklastów. Wszystkie te procesy są regulowane przez stężenie hormonów tarczycy, hormonów płciowych, parathormonu, wapnia, fosforu i witaminy D w surowicy krwi. U kobiet estrogeny mają działania ochronne, wynikające z ich hamującego wpływu na procesy resorpcji kości. W związku z tym, że w ciągu życia w organizmie kobiety zachodzą znaczne zmiany w poziomie estrogenów we krwi, są one bardziej narażone na zmiany tempa obrotu kostnego. Szacuje się, że w Unii Europejskiej w 2010 roku 22 mln kobiet miało rozpoznaną osteoporozę. Niestety problem zaburzonego metabolizmu kostnego i co za tym idzie osteoporozy będzie narastał m.in. z uwagi na wydłużenie okresu życia. Ważnym zagadnieniem wydaje się więc również wpływ ciąży na procesy kościotworzenia i resorpcji kości.

W trakcie ciąży u kobiety rośnie zapotrzebowanie na substancje odżywcze. Do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu kości u ciężarnych, objawiających się wysokim obrotem kostnym mogą prowadzić: wzrost wagi, ograniczenie aktywności ruchowej, zwiększone zapotrzebowanie na składniki pokarmowe oraz wzrost transferu łożyskowego wapnia i fosforu od matki do płodu. Już od pierwszego trymestru organizm kobiety ciężarnej magazynuje wapń, którego źródłem może być zwiększone wchłanianie w jelitach, zwiększone wchłanianie zwrotne w nerkach albo zwiększony obrót kostny. Proces wchłaniania wapnia w jelitach jest regulowany m.in. przez witaminę D. Witamina ta jest ważna w kontekście metabolizmu kostnego, chociaż ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień na temat jej innych funkcji: immunomodulującej, przeciwzapalnej, wpływie na bacterial vaginosis, nadciśnienie

indukowane ciążą, poród przedwczesny. Między innymi dlatego wiodące Towarzystwa Naukowe zalecają suplementację witaminą D w ciąży w dawce 2000 IU. Niektórzy autorzy sugerują, że zwiększone wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym może nie zaspokajać potrzeb ciężarnej kobiety i rosnącego płodu i w związku z tym może dochodzić do nasilania resorpcji kości i uwalniania wapnia do krwiobiegu.

Ciąża powikłana porodem przedwczesnym nie jest ciążą fizjologiczną. Biorąc pod uwagę fakt, że zarówno w ciąży fizjologicznej, jak i w ciąży powikłanej zachodzą różnorodne procesy metaboliczne możemy przypuszczać, że obrót kostny u kobiet w ciąży powikłanej porodem przedwczesnym może różnić się od obrotu kostnego kobiet w ciąży fizjologicznej z powodu nie tylko długości trwania ciąży, ale i mechanizmów doprowadzających do porodu przedwczesnego.

Istnieją różne sposoby diagnostyki zaburzeń metabolizmu kości: densytometria, ilościowa metoda ultradźwiękowa, ilościowa tomografia komputerowa. W ciągu ostatnich lat zostało opracowanych również kilka biochemicznych markerów obrotu kostnego o podwyższonej czułości i swoistości. Markerami tymi są fragmenty białkowych elementów strukturalnych kości (lub produkty ich degradacji) oraz enzymy i białka uwalniane do krążenia w trakcie aktywności osteoblastów (markery kościotworzenia) i osteoklastów (markery resorpcji kości), badane we krwi lub moczu. Jednoczasowe oznaczenie markerów kościotworzenia i resorpcji kości pozwala na ocenę tempa i natężenia zmian w obrocie kostnym. Podwyższone stężenie markerów obrotu kostnego jest samodzielnym czynnikiem ryzyka złamań osteoporotycznych, stężenie markerów resorpcji kości ma silniejszą wartość prognostyczną niż stężenie markerów kościotworzenia.

Głównym celem prezentowanego badania była próba oceny tempa zmian w obrocie kostnym u kobiet ciężarnych w zależności od czasu trwania ciąży.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 115 kobiet, w tym 33 pacjentki do grupy Preterm (ciężarne, które urodziły przedwcześnie), 56 pacjentek do grupy Term (ciężarne, które urodziły w terminie) i 26 do grupy kontrolnej (kobiety nieciężarne). Dane kliniczne dotyczące kobiet i noworodków, zebrano przy użyciu autorskiego kwestionariusza, w surowicy krwi pacjentek oznaczono Ca, P, PTH, witaminę D, markery kościotworzenia (ALP, BALP, OC, Gla-OC, Glu-OC) i marker resorpcji kości CTX-1. Markery te cechują się wysokim stopniem powinowactwa do układu kostnego, niską zmiennością dobową oraz ograniczonym wpływem warunków przechowywania i transportu na wyniki badań.

W prezentowanym badaniu pacjentki z grupy Term miały istotnie wyższe, niż w grupie Preterm stężenie Gla-OC oraz aktywność ALP i BALP, ale nie odnotowano istotnej różnicy w stężeniu markera resorpcji kości CTX-1, Ca, P, PTH, OC. Możemy zatem stwierdzić, że u kobiet z grupy Term kościotworzenie jest bardziej nasilone, niż u kobiet z grupy Preterm, a resorpcja kości jest podobna w obu grupach. Natomiast w porównaniu z grupą kontrolną obie grupy badane miały istotnie wyższe stężenia OC, Gla-OC, Glu-OC, aktywność ALP, stężenie CTX-1 dwukrotnie wyższe, trzykrotnie wyższy stosunek CTX-1 do OC, stężenie wapnia i PTH istotnie niższe, a stężenie witaminy D niewiele różniło się pomiędzy grupami. Dane te pokazują, że obrót kostny zarówno w ciąży fizjologicznej, jak i powikłanej porodem przedwczesnym jest bardziej nasilony.

Dodatkowo oprócz oznaczeń okołoporodowych, u 21 kobiet z grupy Term, zostały wykonane badania laboratoryjne w każdym trymestrze ciąży. Wyniki te pozwoliły na określenie trendu zmian, jakie w trakcie ciąży fizjologicznej zachodzą dla poszczególnych markerów obrotu kostnego oraz innych parametrów metabolizmu kostnego. Na podstawie tych danych stwierdzono, że stężenia/aktywność zarówno markerów kościotworzenia jak i resorpcji kości rosną od I trymestru do porodu, przy czym stężenia CTX-1 i PTH, aktywność ALP i BALP, stosunek CTX-1/OC rosną liniowo od I trymestru do porodu, a wzrost stężenia OC obrazuje krzywa paraboliczna: stężenie OC spada w II trymestrze, ponownie wzrasta w III trymestrze i maksimum osiąga okołoporodowo. Okołoporodowo stężenie osteokalcyny jest o 25% wyższe niż w I trymestrze. Większy wzrost stężenia CTX-1, niż osteokalcyny w trakcie ciąży, spowodował, że stosunek CTX-1 do OC również rośnie od I trymestru do porodu.

W celu oceny czy różnice w wynikach badań biochemicznych pomiędzy grupą Preterm i Term wynikają z czasu trwania ciąży i? są wynikiem uruchomienia mechanizmu porodowego, porównane zostały wyniki badań grupy Preterm z wynikami badań 22 kobiet z grupy Term, które miały wykonane oznaczenia również w podobnym wieku ciążowym (III trymestr). Zgodnie z krzywą zmian opisanych wyżej u kobiet z grupy Preterm stężenie CTX-1 i stosunek CTX-1 do OC było wyższe, co znaczy, że resorpcja kości była bardziej nasilona. Na podstawie określonych trendów zmian dla poszczególnych markerów kościotworzenia w ciąży, można byłoby spodziewać się wzrostu wartości markerów kościotworzenia. Natomiast aktywność ALP i BALP, stężenie OC nie różniły się istotnie pomiędzy grupą Preterm a grupą Term (III trymestr, n=22). Stężenie Gla-OC było niższe, a stężenie Glu-OC wyższe w grupie Preterm, co też nie jest zgodne z krzywą zmian dla tych parametrów.

W prezentowanych wynikach zaobserwowano istotną zależność pomiędzy aktywnością BALP a stężeniem Glu-OC, oraz pomiędzy BALP a OC w obu grupach badanych. W grupie Term wykazano również istotną dodatnią korelację pomiędzy aktywnością BALP a stężeniem CTX-1, natomiast w grupie Preterm zależność ta nie była istotna statystycznie. Odnotowano ujemną korelację pomiędzy aktywnością BALP a stosunkiem CTX-1 do OC w grupie Preterm, w grupie Term nie wykazano takich powiązań.

Oceniając cechy antropometryczne noworodka i wyniki okołoporodowych badań biochemicznych w grupie kobiet, które urodziły przedwcześnie wykazano istotny pozytywny związek aktywności BALP u matki z masą urodzeniową, długością ciała i PI noworodka, stężeniem Gla-OC, aktywnością ALP i stosunkiem Gla-OC/Glu-OC u matki a masą urodzeniową noworodka. Natomiast negatywny związek z masą urodzeniową wykazywała wartość CTX-1/OC. Ujemną korelację stwierdzono również pomiędzy wartością PI a stężeniem Glu-OC. Po wyeliminowaniu wpływu czasu trwania ciąży w grupie Preterm stwierdzono istotną zależność pomiędzy aktywnością ALP a masą urodzeniową noworodka, BALP a masą urodzeniową noworodka i PI, odwrotną zależność pomiędzy stężeniem Glu-OC u matki a PI noworodka. W grupie Term stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy stężeniem wapnia w surowicy krwi matki a masą urodzeniową dziecka i pozytywną zależność pomiędzy stężeniem PTH u matki a PI noworodka. Po wyeliminowaniu wpływu czasu trwania ciąży dodatkowo stwierdzono, że aktywność ALP koreluje z masą urodzeniową noworodka i jego długością. Uzyskane wyniki pokazują, że w grupie Preterm po wyeliminowaniu wpływu czasu trwania ciąży parametry antropometryczne noworodka są zależne od obrotu kostnego matki i potrzebne są dalsze prace, oceniające wpływ obrotu kostnego matki na parametry antropometryczne noworodka.

W prezentowanym badaniu zwraca uwagę fakt, że w obu grupach badanych zdecydowana większość pacjentek (75,8% w grupie Preterm i 62,5% w grupie Term) nie stosowała suplementacji witaminą D mimo zaleceń. Niedostateczny poziom witaminy D miało 24,2% kobiet z grupy Preterm i 33,9% kobiet z grupy Term.

We wnioskach zwrócono uwagę, że w porównaniu do kobiet nieciążarnych obrót kostny u kobiet w ciąży fizjologicznej i powikłanej porodem przedwczesnym jest bardziej intensywny. W ciąży rośnie stężenie markerów kościotworzenia, jednak wzrost stężenia markera resorpcji jest większy, co sugeruje, że równowaga jest przesunięta w kierunku resorpcji kości. Natomiast nasilenie procesu resorpcji kości okołoporodowo nie wpływa na parametry antropometryczne noworodków w obu grupach badanych. Zaobserwowano jednak,

że u matek urodzonych przedwcześnie noworodków o większej masie urodzeniowej proces kościotworzenia był bardziej nasilony. Wykazane wiązki pomiędzy markerami obrotu kostnego u matek a parametrami antropometrycznymi noworodków urodzonych przedwcześnie sugerują celowość wprowadzenia oceny układu kostnego i monitorowania metabolizmu kostnego u tych dzieci.

W prezentowanym badaniu zaobserwowano również, że u kobiet, które urodziły przedwcześnie tempo procesu kościotworzenia w okresie okołoporodowym jest wolniejsze w porównaniu z obserwowanym u kobiet, które urodziły o czasie. Tempo procesu resorpcji kości nie różni się znacząco pomiędzy grupami. Nie można zatem wykluczyć wpływu porodu przedwczesnego na obrót kostny i potrzebne są dalsze badania.