

Ocena metabolizmu tkanki kostnej u kobiet uzależnionych od alkoholu z zastosowaniem markerów obrotu kostnego – osteokalcyny i ctx

The assessment of metabolism of bone tissue as changes in concentration of biochemical markers of bone turnover in inpatient alcohol dependent women

Beata Augustyńska¹, Aleksander Araszkiewicz¹, Alina Woźniak²,
Grażyna Odrowąż-Sypniewska³, Marzena Gruszka³,
Sławomir Manysiak³, Monika Wiłkość¹, Wojciech Kosmowski⁴

¹ Katedra Psychiatrii CM UMK

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Araszkiewicz

² Katedra Biologii Medycznej CM UMK

Kierownik: dr hab. n. med. A. Woźniak, prof. UMK

³ Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej CM UMK

Kierownik: prof. dr hab. n. med. G. Odrowąż-Sypniewska

⁴ Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Dr. E. Warmińskiego w Bydgoszczy

Kierownik: mgr K. Tadrzak

Summary

Aim. The aim of this study was the assessment to of metabolism of bone tissue as changes in concentration of biochemical markers of bone turnover in inpatient alcohol dependent women.

Methods. The studied group consisted of 50 alcohol dependent female patients who were divided in two groups: one with an activity of AST or ALT above referential values and level of bilirubin and the second one with the activity of transaminases and level of bilirubin within referential values. The level of sex hormones and markers of bone turnover such as osteocalcin and collagen cross laps (ctx) were indicated.

Results. In the group with an AST, ALT or BIL above referential values, the concentration of FSH in the ovulation phase and luteal phase as well as LH in luteal phase was significantly higher, while ctx and osteocalcin was lower compared to the group with AST, ALT or BIL within referential values. The mean concentrations of FSH in follicular phase and luteal phase as well as LH in the luteal phase and progesterone in the follicular phase were increased in the group of patients with AST, ALT or BIL above referential values. The positive correlation between levels of ctx and osteocalcin was found which suggests a balance between processes of bone formation and bone resorption in the whole group while a lack of such correlation was observed in patients with AST, ALT or BIL above referential values.

Conclusions. The results obtained indicate the multidirectional and mutual relations between the alcohol abuse, liver function, bone turnover and activity of endocrine system.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, alkoholowa choroba wątroby, metabolizm tkanki kostnej, hormony płciowe, płeć żeńska

Key words: alcohol abuse, alcoholic liver disease, bone turnover, female sex hormones.

Tabela skrótów:

AST – aminotransferaza asparaginianowa

ALT – aminotransferaza alaninowa

BIL – bilirubina

β -ctx – β -crosslaps

ES – estradiol (1,3,5 (10)-estratrien-3,17 p-diol)

FSH – hormon folikulotropowy

LH – hormon luteinizujący

PROG – progesteron

Wstęp

Nadużywanie alkoholu jest jednym z czynników przyspieszonego ryzyka wystąpienia osteoporozy u kobiet. Osteoporoza jest metaboliczną chorobą kości związaną z ubytkiem masy kości oraz zmianami jej jakości i struktury, co w efekcie prowadzi do złamań. Metabolizm komórek kostnych oraz proces przebudowy kości podlega regulacji poprzez wiele czynników, do których należą hormony, miejscowe czynniki wzrostowe oraz czynniki fizyczne. Hormony odpowiadają za regulację syntezy, jak i aktywację lokalnych czynników, które oddziałują bezpośrednio na komórki, w wyniku czego dochodzi do ich modyfikacji lub różnicowania [1, 2]. Różnicowanie się prekursorów podścieliska w kierunku tworzenia osteoblastów i osteoklastów jest procesem złożonym i podlegającym ściślejszej kontroli przez czynniki miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym hormonalne [3, 4, 5]. W celu rozpoznania zagrożenia osteoporozą dokonuje się badań biochemicznych umożliwiających ocenę metabolizmu tkanki kostnej. Picie alkoholu, obok uszkodzenia wątroby, może powodować różne zaburzenia układu endokrynologicznego [6]. Efektem tego są zaburzenia cyklu miesięcznego, cykle bezowulacyjne, dysfunkcja lutealnej fazy cyklu (niewydolność ciała żółtego), wtórny brak miesiączki, wczesna menopauza, zwiększone ryzyko samoistnych poronień, raka sutka oraz zwiększone ryzyko wystąpienia osteoporozy pojawiające się częściej u kobiet nadużywających alkoholu [7]. To działanie napojów alkoholowych może być wynikiem zaburzenia syntezy, magazynowania i uwalniania hormonów na drodze zmian regulujących te procesy sprzężeń zwrotnych, funkcjonowania receptorów i efektów pozareceptorowych, jako skutek wpływu etanolu na podwzgórze, przysadkę mózgową i gonady. Może też wynikać z indukowanych etanolem zaburzeń funkcji narządów odpowiedzialnych za metabolizm hormonów oraz syntezę białek je transportujących [8, 9, 10]. Szczególną rolę w tych procesach odgrywa wątroba [11]. Picie alkoholu indukuje wątrobowe enzymy mikrosomalne, co może przyspieszać metabolizm hormonów płciowych, natomiast dysfunkcja wątroby może wydłużać ich klirens [7, 12, 13].

Pacjentki i metody

Zbadano 50 kobiet uzależnionych od alkoholu, leczonych na Oddziale Krótkoterminowej Terapii Odwykowej i Detoksykacji dla Kobiet Szpitala Miejskiego im. E. Warmińskiego w Bydgoszczy przez 30 dni. Za kryteria włączenia do badania dla pacjentek z zaa przyjęto: (1) wiek przedmenopauzalny, regularny cykl miesięczny (2) spełnienie kryteriów uzależnienia od alkoholu wg ICD-10, (3) udzielenie pisemnej zgody na udział w badaniu oraz (4) okres abstynencji nie dłuższy niż 7 dni. Z udziału w badaniu wykluczono osoby: (1) z uzależnieniem od substancji innych niż alkohol i/ lub nikotyna, (2) z uszkodzeniem wątroby na tle zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C, (3) przyjmujące jakiegokolwiek leki, w tym leki hormonalne, antykoncepcyjne i psychotropowe. W toku analizy pacjentki uzależnione od alkoholu podzielono na podgrupy z wyższą od wartości referencyjnych aktywnością AST, ALT i stężeniem bilirubiny oraz z aktywnością AST, ALT i stężeniem bilirubiny w granicach wartości referencyjnych. Demograficzne i kliniczne dane badanych pacjentek z zaa z podziałem na podgrupy przedstawia tabela 1. Wielkość spożycia alkoholu w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania określono za pomocą kwestionariusza WHO Timeline/IDS study. U pacjentek oznaczono stężenie hormonów: folitropiny (FSH), lutropiny (LH), estradiolu (ES) i progesteronu (PROG): (1) w fazie folikularnej, między 5–7 dniem cyklu, (2) w okresie okołowulacyjnym, między 11–14 dniem cyklu i (3) w fazie lutealnej, między 19–22 dniem cyklu. Na początku obserwacji oznaczono też aktywności aminotransferaz, asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT), stężenie bilirubiny oraz stężenia ctx i osteokalcyny. Oznaczenia stężenia hormonów dokonano za pomocą testów firmy Roche (dla każdej fazy podano wartości referencyjne): stężenia FSH używając testu FSH – Follicle stimulating hormone FSH [mIU/ml]: faza folikularna (FSH1) 3,5–12,5 mIU, faza owulacyjna (FSH2) 4,7–21,5 mIU, faza lutealna (FSH3) 1,7–7,7 mIU; stężenia LH za pomocą testu LH Luteinizing hormone LH [mIU/ml]: faza folikularna (LH1) 2,4–12,6 mIU/l, faza owulacyjna (LH2) 14,0–95,6 mIU/l, faza lutealna (LH3) 1,0–11,4 mIU/l; stężenia progesteronu za pomocą testu Progesterone II Progesteron [ng/ml]: faza folikularna (PROG1) 0,2–1,5 ng/ml, faza owulacyjna (PROG2) 0,8–3,0 ng/ml, faza lutealna (PROG3) 1,7–27 ng/ml; stężenie estradiolu za pomocą testu Estradiol II [pg/ml]: faza folikularna (ES1) 24,5–195 pg/ml, faza owulacyjna (ES2) 66,1–411 pg/ml, faza lutealna (ES3) 40,0–261 pg/ml. Oznaczenia stężenia osteokalcyny dokonano za pomocą zestawu LUMItest Osteocalcin firmy BRAHMS; wartości referencyjne: 0–35 ng/ml. Oznaczenia stężenia β -crosslaps (β -ctx) dokonano używając zestawu β -CrossLaps/serum firmy Roche; wartości referencyjne: 0–0,32 ng/ml. Oznaczono aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT). Oznaczenia aktywności enzymów wykonano korzystając z testu firmy Bio Merieux. Zakres wartości referencyjnych AST 4–34 U/l; ALT 2–41 U/l. Stężenie bilirubiny oznaczono metodą DSMO używając testu firm ABBOTT; wartości referencyjne < 1,1mg/dl. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu statystycznego STATISTICA 14,0 PL. Wyniki przedstawiono jako wartość średnią (\bar{x}) \pm odchylenie standardowe (SD). W analizie istotności różnic stosowano: dla zmiennych o rozkładzie normalnym – test t-Studenta, dla zmiennych o rozkładzie

nieparametrycznym – test U-Manna Whitneya. W analizie regresji obliczano współczynnik korelacji Pearsona. We wszystkich analizach za statystycznie znamienne przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$.

Badanie wykonano w ramach grantu naukowego UMK. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej. Badanie nie było sponsorowane.

Wyniki

Dane demograficzne i kliniczne badanych pacjentek: wiek $37,28 \pm 7,24$, wiek początku uzależnienia $31,81 \pm 6,9$, czas trwania uzależnienia $5,47 \pm 2,3$. Zebrane dane przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne badanych kobiet

Parametr	x	SD
Wiek	37,28	7,24
Wiek początku uzależnienia	31,81	6,9
Czas trwania uzależnienia	5,47	2,3
Liczba dni picia alkoholu w ciągu 30 dni przed badaniem	8,73	7,16
Liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 30 dni przed badaniem	90,66	79,78
FSH1 (mIU/l)	8,77	7,44
FSH2 (mIU/l)	7,73	5,54
FSH3 (mIU/l)	5,97	2,82
LH1 (mIU/l)	4,31	3,16
LH2 (mIU/l)	7,80	6,54
LH3 (mIU/l)	5,98	7,49
PROG1(ng/ml)	1,63	2,62
PROG2 (ng/ml)	1,25	1,75
PROG3 (ng/ml)	3,77	5,23
ES1 (pg/ml)	66,42	46,53
ES2 (pg/ml)	120,10	83,92
ES3 (pg/ml)	125,65	109,69
Ctx (ng/ml)	0,36	0,17
Osteokalcyna (ng/ml)	23,59	7,40

1 – oznaczenie hormonu w fazie folikularnej, 2 – oznaczenie hormonu w fazie owulacyjnej, 3 – oznaczenie hormonu w fazie lutealnej

Dokonano podziału badanych na podgrupy: jedną z wysokimi (wykraczającymi ponad wartości referencyjne) wartościami aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny oraz drugą z poziomem aktywności aminotransferaz i stężeniu bilirubiny mieszczącymi się w granicach wartości referencyjnych. W dalszej części analizy porównano stężenia

hormonów, ctx i osteokalcyny między pacjentkami z obu grup. Pacjentki z wysokimi enzymatycznymi wykładnikami uszkodzenia wątroby, stężeniem bilirubiny w porównaniu z grupą kobiet z prawidłowymi aktywnościami aminotransferaz i stężenia bilirubiny, w ciągu 30 dni przed badaniem wypily podobną ilość alkoholu (tabela 2).

Tabela 2. Dane kliniczne oraz porównanie ich wartości u pacjentek z wysokimi i prawidłowymi enzymatycznymi wykładnikami uszkodzenia wątroby

Parametr	Kobiety o podwyższonych aktywnościach AST, ALT i podwyższonym stężeniu bilirubiny n = 11	Kobiety o aktywnościach AST, ALT i stężeniu bilirubiny w granicach wartości referencyjnych n = 39	p
Wiek	42,4 ± 6,6	36 ± 6,6	0,032
Wiek początku uzależnienia (lata)	37,6 ± 5,3	30,23 ± 6,5	0,012
Czas trwania uzależnienia (lata)	4,89 ± 3,0	5,73 ± 3,0	0,513
Liczba dni picia alkoholu w ciągu 30 dni przed badaniem	7,14 ± 2,5	11,0 ± 8,2	0,238
Liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 30 dni przed badaniem	94,14 ± 73,7	108,7 ± 88,3	0,697

U pierwszych stwierdzono istotnie wyższe stężenie FSH2, FSH3 i LH3, granicznie niższe stężenie ES2 oraz istotnie niższe stężenie ctx i osteokalcyny (tabela 3).

Tabela 3. Wartości stężeń ctx, osteokalcyny, hormonów płciowych u kobiet z podwyższonymi i prawidłowymi enzymatycznymi wykładnikami uszkodzenia wątroby

Parametr	Kobiety o podwyższonych aktywnościach AST, ALT i podwyższonym stężeniu bilirubiny n = 11	Kobiety o aktywnościach AST, ALT i stężeniu bilirubiny w granicach wartości referencyjnych n = 39	p
FSH1 (mIU/l)	12,8 ± 9,0	7,6 ± 7,1	0,126
FSH2 (mIU/l)	12,1 ± 9,9	6,3 ± 2,6	0,017
FSH3 (mIU/l)	8,8 ± 3,3	5,4 ± 2,2	0,004
LH1 (mIU/l)	5,7 ± 4,5	3,8 ± 2,6	0,174
LH2 (mIU/l)	10,1 ± 5,6	7,2 ± 7,2	0,328
LH3 (mIU/l)	12,3 ± 13,4	4,5 ± 3,6	0,018
PROG1 (ng/ml)	2,4 ± 2,5	1,5 ± 2,8	0,466
PROG2 (ng/ml)	0,5 ± 0,4	1,4 ± 2,0	0,228
PROG3 (ng/ml)	1,5 ± 2,6	4,2 ± 6,0	0,262

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

ES1 (pg/ml)	88,6 ± 55,3	61,7 ± 43,2	0,191
ES2 (pg/ml)	68,9 ± 45,1	138,5 ± 92,2	0,067
ES3 (pg/ml)	100,2 ± 65,2	135,0 ± 126,8	0,495
ctx (ng/ml)	0,25 ± 0,1	0,41 ± 0,2	0,021
Osteokalcyna (ng/ml)	17,2 ± 7,3	25,3 ± 6,2	0,007

1 – oznaczenie hormonu w fazie folikularnej, 2 – oznaczenie hormonu w fazie owulacyjnej, 3 – oznaczenie hormonu w fazie lutealnej

Dokonano oceny korelacji biochemicznych wykładników metabolizmu tkanki kostnej w całej grupie badanych kobiet i wykazano, że stężenie ctx i osteokalcyny jest wzajemnie znamienne dodatnio skorelowane ($p = 0,001$, $r = 0,554$) (tabela 4).

Tabela 4. Korelacja stężenia ctx i osteokalcyny w grupie badanych kobiet

Parametr	Ctx
osteokalcyna	$p = 0,001$ $r = 0,554$

W dalszym etapie analizy poddano ocenie wpływ uszkodzenia wątroby na zrównoważenie procesów resorpcji kości i kościotworzenia u badanych kobiet uzależnionych od alkoholu. W tym celu dokonano oceny korelacji wartości stężeń ctx i osteokalcyny u kobiet z wysokimi wartościami aktywności enzymatycznych wykładników uszkodzenia wątroby i stężenia bilirubiny i u kobiet z niskimi wartościami tych wykładników. Wyniki przedstawia tabela 5.

Tab. 5. Korelacja stężeń ctx, osteokalcyny i hormonów płciowych u kobiet z podwyższonymi i prawidłowymi enzymatycznymi wykładnikami uszkodzenia wątroby

Parametr	Kobiety o podwyższonych aktywnościach transaminaz i stężeniu bilirubiny n = 11		Kobiety o aktywnościach transaminaz i stężeniu bilirubiny w granicach wartości referencyjnych n = 39	
	ctx		ctx	
osteokalcyna	r	p	r	p
	-0,041	0,917	0,685	0,000

U pacjentek o niskiej aktywności aminotransferaz i bilirubiny wykazano znamienne statystycznie korelację pomiędzy wartościami stężeń ctx i osteokalcyny. U kobiet z dysfunkcją wątroby wykazano natomiast braki korelacji pomiędzy wartościami stężeń ctx i osteokalcyny. Następnie, oceniając korelacje markerów obrotu kostnego, hormonów, wieku badanych, czasu uzależnienia, wieku początku uzależnienia stwierdzono znamienne statystycznie ujemną korelację stężenia osteokalcyny ze stężeniem LH3 – w obu grupach badanych (tabele 6 i 7).

Tabela 6. Korelacje stężeń ctx i osteokalcyny z wartościami stężeń oznaczonych hormonów w grupie badanych kobiet o wartościach aktywności AST, ALT i stężeniu bilirubiny przekraczających zakres referencyjny

Badany parametr	ctx		osteokalcyna	
	r	p	r	p
FSH1	-0,412	0,271	0,822	0,007
FSH2	-0,117	0,765	-0,156	0,689
FSH3	-0,290	0,449	0,520	0,151
PROG1	0,244	0,527	-0,432	0,245
PROG2	0,025	0,949	0,480	0,191
PROG3	-0,375	0,320	-0,195	0,615
LH1	0,311	0,415	-0,222	0,566
LH2	-0,355	0,348	-0,452	0,222
LH3	0,243	0,528	-0,811	0,008
ES1	-0,246	0,524	0,366	0,332
ES2	-0,248	0,520	-0,057	0,883
ES3	0,123	0,753	-0,176	0,651
TEST1	-0,126	0,746	-0,488	0,182
TEST2	-0,242	0,531	-0,385	0,307
TEST3	-0,052	0,895	-0,001	0,998
Prol1	0,568	0,110	-0,334	0,380
Prol2	0,473	0,198	-0,202	0,603
Prol3	0,478	0,193	-0,367	0,331
Wiek	-0,513	0,158	0,608	0,082
Czas uzależnienia	-0,315	0,410	0,027	0,944
Wiek początku uzależnienia	-0,451	0,224	0,621	0,074

Tabela 7. Korelacje stężeń ctx i osteokalcyny z wartościami stężeń oznaczonych hormonów w grupie badanych kobiet o wartościach aktywności AST, ALT i stężeniu bilirubiny w granicach zakresu referencyjnego

Badany parametr	ctx		osteokalcyna	
	r	p	r	p
FSH1	0,089	0,686	0,047	0,831
FSH2	-0,121	0,582	-0,253	0,244
FSH3	-0,350	0,102	-0,481	0,020
PROG1	0,379	0,075	0,058	0,794
PROG2	0,100	0,649	0,148	0,500

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

PROG3	0,059	0,789	0,339	0,114
LH1	-0,076	0,731	0,037	0,867
LH2	-0,203	0,352	-0,168	0,444
LH3	-0,446	0,033	-0,470	0,024
ES1	0,024	0,915	-0,118	0,593
ES2	0,090	0,684	0,340	0,113
ES3	-0,032	0,885	0,124	0,572
TEST1	-0,201	0,357	-0,321	0,135
TEST2	-0,344	0,108	-0,173	0,429
TEST3	-0,238	0,275	-0,060	0,785
Prol1	-0,294	0,174	-0,320	0,137
Prol2	-0,106	0,629	-0,114	0,604
Prol3	-0,199	0,363	-0,166	0,499
Wiek	0,051	0,816	-0,189	0,387
Czas uzależnienia	0,122	0,581	-0,018	0,953
Wiek początku uzależnienia	-0,003	0,989	-0,190	0,386

Natomiast kobiety uzależnione od alkoholu o wysokich wartościach aktywności enzymatycznych wykładników uszkodzenia wątroby i wysokim stężeniu bilirubiny charakteryzowała znamienna dodatnia korelacja stężenia osteokalcyny ze stężeniem FSH1 (tabela 6), podczas gdy te o niskich wartościach aktywności aminotransferaz charakteryzowała znamienna dodatnia korelacja ze stężeniem FSH3 (tabela 7). W następnym etapie analizy w całej grupie badanych kobiet dokonano oceny korelacji wartości stężeń ctx i osteokalcyny z wartościami stężeń oznaczonych hormonów oraz danych klinicznych: wieku, czasu uzależnienia, wieku początku uzależnienia. Stwierdzono istotną statystycznie ujemną korelację stężenia ctx i osteokalcyny z poziomem LH3 oraz ujemną znamienną osteokalcyny z TEST1 (tabela 8).

Natomiast nie stwierdzono znamiennej korelacji stężenia ctx i osteokalcyny z wiekiem, czasem uzależnienia i wiekiem początku uzależnienia badanych kobiet (tabela 8).

Tabela 8. **Korelacje stężeń ctx i osteokalcyny z wartościami stężeń oznaczonych hormonów w grupie badanych kobiet**

Badany parametr	ctx		osteokalcyna	
	r	p	r	p
FSH1	0,039	0,832	0,112	0,540
FSH2	-0,119	0,516	-0,240	0,185
FSH3	-0,332	0,064	-0,269	0,137
PROG1	0,341	0,056	0,016	0,929
PROG2	0,087	0,637	0,206	0,257

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

PROG3	-0,016	0,93	0,244	0,179
LH1	-0,022	0,904	0,001	0,994
LH2	-0,238	0,189	-0,232	0,202
LH3	-0,379	0,032	-0,471	0,006*
ES1	-0,005	0,976*	-0,074	0,686*
ES2	-0,019	0,919	0,215	0,237
ES3	-0,011	0,953	0,082	0,657
TEST1	-0,178	0,330	-0,361	0,042*
TEST2	-0,317	0,077	-0,221	0,225
TEST3	-0,203	0,264	-0,059	0,750
Wiek	-0,072	0,696	-0,023	0,900
Czas uzależnienia	0,064	0,727	-0,028	0,878

Dyskusja

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu charakteryzującą się niską masą kości, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną jej łamliwością i podatnością na złamania [4]. Metabolizm komórek kostnych oraz proces przebudowy kości podlega regulacji poprzez wiele czynników, do których należą hormony, miejscowe czynniki wzrostowe oraz czynniki fizyczne [2, 14]. Kość odznacza się przemianą materii polegającą na stałym współistnieniu procesów kościotworzenia i resorpcji kości. Dynamika tych procesów może być oceniana za pomocą uwalnianych z tkanki kostnej swoistych wskaźników dających się oznaczyć w surowicy lub moczu. Dla rozpoznania zagrożenia osteoporozą wykonuje się: 1) badania biochemiczne umożliwiające ocenę metabolizmu tkanki kostnej (oznaczanie fragmentów białkowych elementów strukturalnych kości lub produkty ich degradacji; oznaczanie enzymów i białek powstających w wyniku aktywności osteoblastów albo osteoklastów), 2) badania densytometryczne obrazujące gęstość tkanki kostnej [15, 16]. Biochemiczne markery obrotu kostnego to fragmenty białkowych elementów strukturalnych kości lub produkty ich degradacji oraz enzymy i białka uwalniane do krążenia w czasie aktywności metabolicznej komórek kościotwórczych – osteoblastów i kościogubnych – osteoklastów. W ocenie metabolizmu tkanki kostnej największą siłą diagnostyczną charakteryzują się ctx – marker resorpcji kości oraz osteokalcyna – marker tworzenia kości. Osteokalcyna (BGP) – marker kościotworzenia – to niekolagenowe białko macierzy kostnej, syntetyzowane tylko przez osteoblasty, zbudowane z 49 aminokwasów, które ulega szybkiej proteolizie do licznych fragmentów wykorzystywanych przy oznaczaniu BGP. Markery resorpcji kości – pirydynolina (Pyd) i deoksypirydynolina (Dpd) są aminokwasami tworzącymi wiązania stabilizujące połączenia cząsteczek kolagenu w macierzy kostnej. Podczas rozkładu osteoidu przez osteoklasty związki te zostają uwolnione do płynów ustrojowych w postaci wolnej Pyd i Dpd oraz usieciowanej z N- lub C-końcowymi peptydami kolagenu (Ctx i Ntx odpowiednio)

[17]. W obrębie całej grupy badanych kobiet wykazano dodatnią korelację stężeń ctx i osteokalcyny, co dowodzi zrównoważenia procesów tworzenia i resorpcji kości. Jednak kobiety z dysfunkcją wątroby charakteryzowały się brakiem korelacji pomiędzy wartościami stężeń ctx i osteokalcyny. Może to świadczyć o zaburzonej równowadze w procesie kościotworzenia u pacjentek z dysfunkcją wątroby. Stwierdziliśmy ponadto, że pacjentki z dysfunkcją wątroby w porównaniu z grupą kobiet z prawidłową aktywnością enzymów wątrobowych miały statystycznie znamienne wyższe stężenia FSH2, FSH3 i LH3 oraz – na granicy znamienności – niższe ES2. Wykazaliśmy ponadto, że pacjentki z wysokimi wartościami transaminaz miały zupełnie inny, a wręcz odwrócony przebieg zmian stężeń LH w cyklu miesięcznym, wzrastało ono bowiem w fazie lutealnej, podczas gdy fizjologicznie i w podgrupie pacjentek z prawidłowymi aktywnościami aminotransferaz obserwowano jego spadek. Wydaje się, że kierunek zmian stężeń LH we wczesnym okresie abstynencji alkoholowej mógłby określać osobniczą wrażliwość na alkoholowe uszkodzenie wątroby.

Wpływ estrogenów na metabolizm tkanki kostnej nie został jeszcze do końca poznany. Zarówno osteoblasty, jak i osteoklasty mają receptory jądrowe dla estrogenów, choć ich ekspresja jest słabo nasilona. Estrogeny hamują proliferację komórek prekursorowych osteoklastów oraz zmniejszają aktywność dojrzałych osteoklastów [12, 18]. Fizjologicznie – niskim poziomom estradiolu odpowiadają wysokie poziomy LH i FSH, tymczasem Tivis w swoich pracach wykazuje, że u kobiet z marskością wątroby spowodowaną alkoholem nie stwierdzono takiej zależności pomiędzy ES, LH i FSH [18]. Podobnie jak to wykazaliśmy w badaniach własnych.

Wykazana w pracy zależność między stężeniami hormonów płciowych a uszkodzeniem wątroby jest częściowo zgodna z danymi z piśmiennictwa. Alkoholowe uszkodzenie wątroby sprzyjało wyższym stężeniom hormonów sterydowych (progesteron, estradiol), głównie wskutek zahamowania metabolizmu wątrobowego [7, 13, 20, 21]. U kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn stopień uszkodzenia wątroby korelował dodatkowo ze stężeniem hormonów płciowych, także przysadkowych, choć w części prac nie obserwowano wpływu funkcji wątroby na poziom gonadotropin [12, 22–25]. Wykazane w naszej pracy wyższe stężenia FSH i LH u pacjentek z uszkodzeniem wątroby przy podobnych wartościach hormonów steroidowych w obu podgrupach można tłumaczyć, zgodnie z LaPaglia, upośledzeniem ujemnych sprzężeń zwrotnych w osi przysadkowo-gonadalnej, np. wskutek defektu syntezy inhibiny, wytwarzanej przez komórki ziarniste pęcherzyków jajnikowych, a odpowiedzialnej za zwrotne hamowanie wydzielania FSH [8, 26, 27]. Obserwowane w pracy własnej zakłócenie równowagi hormonalnej de Koning tłumaczy m.in. upośledzeniem syntezy substancji regulatorowych w wątrobie oraz obniżeniem stężenia wolnych hormonów płciowych wskutek ich związania z białkami nośnikowymi krążącymi w podwyższonym stężeniu u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby [28]. Niektórzy badacze, w tym Itturiaga, uznają, że skutkiem działania etanolu jest częściowa oporność jajników na działanie gonadotropin albo też bezpośrednie uszkodzenie gonad przez alkohol i ich pierwotną niewydolność [11, 26, 29]. Niezależnie od potencjalnych mechanizmów mogących tłumaczyć patofizjologiczne podłoże uzyskanych wyników, obserwowane zaburzenia hormonalne mogą mieć określone konsekwencje kliniczne u pacjentek

uzależnionych od alkoholu. Mogą się one przejawiać m.in. zmianą fenotypu płciowego, zaburzeniami cyklu miesięcznego, płodności oraz zaburzeniem metabolizmu tkanki kostnej i zwiększoną zapadalnością na nowotwory [7, 30, 31]. Wydaje się, że obserwowana w pracy własnej zależność między stężeniem hormonów płciowych a uszkodzeniem wątroby przekłada się na procesy metabolizmu tkanki kostnej. Wyrazem tego jest: 1) znamienne niższe stężenie ctx i osteokalcyny u kobiet z dysfunkcją wątroby i towarzysząca temu korelacja ctx i osteokalcyny ze stężeniem LH3, hormonem, którego poziom jest znamienne niższy u kobiet z uszkodzoną wątrobą, 2) brak korelacji stężeń ctx i osteokalcyny w grupie kobiet z dysfunkcją wątroby sygnalizujące zakłócenie równowagi procesów kościotworzenia i resorpcji kości. Nadużywaniu alkoholu, którego skutkiem może być uszkodzenie wątroby, towarzyszą różne współistniejące zaburzenia. Sprzyja ono również rozwojowi niektórych zaburzeń. Mogą to być dysfunkcje hormonalne, metabolizmu tkanki kostnej. Przedstawione powyżej wyniki prac sugerują wielokierunkowe, wzajemnie zależące się zależności między piciem alkoholu, funkcją wątroby, metabolizmem tkanki kostnej i hormonalną osią podwzgórze–przysadka–gonady. Dlatego więc powinny być rozpatrywane liczniejsze parametry biochemiczne, liczniejsza winna być też grupa badanych kobiet, gdyż bez tego przedstawione badania są ograniczone. Mechanizmy wpływające na rozwój oraz przebieg zaburzeń współistnieją na wielu płaszczyznach, skutkując klinicznie. Poznanie ich wydaje się ważne dla terapii chorych. Nasze badania wpisują się w ten nurt poszukiwań.

Wnioski

1. Pacjentki z wartościami aktywności enzymatycznych wykładników uszkodzenia wątroby i stężeniem bilirubiny powyżej zakresu referencyjnego w porównaniu z kobietami z prawidłowymi wartościami tych parametrów miały niższe stężenia ctx i osteokalcyny, co przy jednoczesnym braku korelacji stężenia ctx i osteokalcyny z wiekiem badanych sugeruje związek zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej z zaburzeniami funkcji wątroby.
2. Kobiety uzależnione od alkoholu z prawidłowo funkcjonującą wątrobą charakteryzowały się zrównoważonym metabolizmem obrotu kostnego.
3. W grupie kobiet z dysfunkcją wątroby wykazano zakłócenie równowagi procesów kościotworzenia i resorpcji kości.
4. Obserwowana w pracy własnej zależność między stężeniem hormonów płciowych a uszkodzeniem wątroby przekłada się na procesy metabolizmu tkanki kostnej.

Оценка метаболизма костной ткани у женщин, зависимых от алкоголя с применением маркеров костного оборота остеокальцина и ctx

Содержание

Задание. Проведение оценки метаболизма костной ткани у женщин, зависимых от алкоголя и влияния дисфункции печени на процессы окостенения и резорбции костей.

Метод. Исследовано 50 женщин зависимых от алкоголя. Проведены определения биохимических показателей метаболизма костной ткани ctx и остеокальцина, а также

активности АСТ и АЛТ, концентрации билирубина половых гормонов. Больные разделены на две группы с большими показателями референтивных половых активностей АСТ, АЛТ и концентрации билирубина и с показателями этих параметров в референтивных границах.

Результаты. В группе женщин с дисфункцией печени найдены существенно более низкие концентрации ФСХ2, ФСХ3 и ЛХ3, несколько меньшие ЕС2 по отношению к женщинам без нарушения функции печени. У женщин с дисфункцией печени обнаружено отсутствие корреляции с_{тх} и окситоцина.

Выводы. В группе женщин с дисфункцией печени найдено нарушение равновесия процессов окостенения и резорбции кости. В собственных исследованиях показана зависимость между концентрацией половых гормонов и повреждением печени, что влияет на процессы метаболизма костной ткани. Отмечено также статистически низшая концентрация с_{тх} остеокальцина у женщин с деструкцией печени с сравнение с женщинами с неповрежденной печенью.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, алкогольная болезнь печени, метаболизм костной ткани, половые гормоны, женский пол.

Bewertung vom Knochenstoffwechsel bei den alkoholabhängigen Frauen mit Anwendung der Marker des Knochenumsatzes – Osteocalcin und CTx

Zusammenfassung

Ziel. Beurteilung des Stoffwechsels im Knochengewebe bei alkoholabhängigen Frauen und der Einfluss der Dysfunktion der Leber auf die Knochenbildung und Knochenresorption.

Methode. Es wurden 50 alkoholabhängige Frauen untersucht. Es wurden die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels markiert – CTx und Osteocalcin, und die Aktivität von AST und ALT, die Konzentration der Bilirubin und Sexualhormone gemessen. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen geteilt: eine mit den den Referenzwert überschreitenden Aktivitäten von AST, ALT und der Bilirubin – Konzentration und die andere mit der Referenzwert der Parameter.

Ergebnisse. Bei den Frauen mit der Dysfunktion der Leber wurden eine gesunkene Konzentration von CTx und Osteocalcin und signifikant höhere Konzentration von FSH2, FSH3 und LH3 nachgewiesen. Man merkte auch eine niedrigere Grenzkonzentration von ES2 im Vergleich mit den Frauen mit der richtigen Leberfunktion. Bei den Frauen mit der Dysfunktion der Leber wurde der Mangel an Korrelation zwischen CTx und Osteocalcin bewiesen.

Schlussfolgerungen. In der Gruppe der Frauen mit der Leber – Dysfunktion wurde die Störung des Gleichgewichts der Prozesse der Knochenbildung und Knochenresorption nachgewiesen. Die beobachtete in der eigenen Arbeit Abhängigkeit zwischen der Konzentration der Sexualhormone und der Störung der Leber widerspiegelt sich in dem Stoffwechsel des Knochengewebes. Der Ausdruck dessen ist die signifikant gesunkene Konzentration von CTx und Osteocalcin bei Frauen mit der Dysfunktion der Leber gegenüber der bei den Frauen mit richtigen Leberfunktionen.

Schlüsselwörter: Alkoholabhängigkeit, Alkoholkrankheit der Leber, Stoffwechsel des Knochengewebes, Sexualhormone, weibliches Geschlecht

Evaluation du métabolisme du tissu osseux chez les femmes dépendantes de l'alcool avec utilisation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux – osteocalcines et c_{тх}

Résumé

Objectif. L'évaluation du métabolisme du tissu osseux chez les femmes dépendantes de l'alcool et l'influence du dysfonctionnement du foie sur les processus d'ostéogenèse et de résorption osseuse.

Méthode. 50 femmes dépendantes de l'alcool ont été examinées, les traçages des marqueurs biochimiques du métabolisme du tissu osseux ont été effectués – c_{тх} et ostéocalcine ainsi que l'activité AST et ALT, la concentration de bilirubine et des hormones sexuelles. Les patientes ont été divisées en

deux groupes : celles dont les activités AST, ALT et la concentration de bilirubine dépassent les valeurs de référence et celles dont les valeurs de ces paramètres restent dans les limites de référence.

Résultats. chez les femmes ayant un dysfonctionnement du foie, une concentration nettement inférieure de ctx et d'ostéocalcine, une concentration nettement supérieure en SH2, FSH3 et LH3, une concentration en EC2 légèrement inférieure ont été identifiées, par rapport aux femmes dont le foie fonctionne correctement. Chez les femmes atteintes d'un dysfonctionnement du foie, une absence de corrélation entre ctx et ostéocalcine a été identifiée.

Conclusions. des perturbations de l'équilibre des processus d'ostéogenèse et de résorption osseuse ont été identifiées dans le groupe des femmes présentant un dysfonctionnement du foie. La dépendance entre la concentration des hormones sexuelles et l'endommagement de foie (observée lors de nos propres travaux) se traduit par le processus de métabolisme du tissu osseux. Ce phénomène s'exprime par une concentration en ctx et ostéocalcine nettement inférieure chez les femmes ayant un dysfonctionnement du foie par rapport à celle des femmes dont le foie fonctionne correctement

Mots-clés: dépendance à l'alcool, maladie alcoolique du foie, métabolisme du tissu osseux, hormones sexuelles, sexe féminin

Piśmiennictwo

1. Skalba P. *Endokrynologia ginekologiczna*. Warszawa: PZWL; 2003.
2. Badurski J, Sawicki A, Boczoń S. *Osteoporoza*. Białystok: Osteoprint; 1994.
3. Kassem M. i in. *Production and action of transforming growth factor-beta in human osteoblast cultures: dependence on cell differentiation and modulation by calcitriol*. Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30: 429–437.
4. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA. i in. *Alcohol intake as a risk factor for fracture*. Osteoporos. Int. 2005; 16: 737–742.
5. Berg KM. i in. *Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density*. Am. J. Med. 2008; 121 (5): 406–418.
6. Junik R, Kłubo-Gwieżdździńska J. *Zaburzenia endokrynologiczne spowodowane nadużywaniem alkoholu*. Pol. Arch. Med. Wewn. 2004; 111: 603–608.
7. Sarkola T, Makisalo H, Fukunaga T, Eriksson CJ. *Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1999; 23 (6): 976–982.
8. LaPaglia N, Steiner J, Kirsteins L, Emanuele MA, Emanuele N. *The impact of acute ethanol on reproductive hormone synthesis, processing, and secretion in female rats at proestrous*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997; 21 (9): 1567–1572.
9. Emanuele NV, LaPaglia N, Steiner J, Kirsteins L, Emanuele MA. *Effect of chronic ethanol exposure on female rat reproductive cyclicality and hormone secretion*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001; 25 (7): 1025–1029.
10. Badger TM, Ronis MJ, Frank SJ, Chen Y, He L. *Effects of chronic ethanol on hepatic and renal CYP2C11 in the male rat: interactions with the Janus-kinase 2-signal transducer and activators of transcription proteins 5b pathway*. Endocrinology 2003; 144 (9): 3969–3976.
11. Iturriaga H, Lioi X, Valladares L. *Sex hormone-binding globulin in non-cirrhotic alcoholic patients during early withdrawal and after longer abstinence*. Alcohol Alcohol. 1999; 34 (6): 903–909.
12. Gavalier JS. *Alcohol effects on hormone levels in normal postmenopausal women and in postmenopausal women with alcohol-induced cirrhosis*. Recent Dev. Alcohol. 1995; 12: 199–208.
13. Sarkola T, Adlercreutz H, Heinonen S, von Der Pahlen B, Eriksson CJ. *The role of the liver in the acute effect of alcohol on androgens in women*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86 (5): 1981–1985.

14. Marciniowska-Suchowierska E. *Osteoporoza – diagnostyka, profilaktyka i leczenie*. Warszawa: Paper & Tinta; 1998.
15. Neumeister B. i in. *Diagnostyka laboratoryjna*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2001.
16. Seibel MJ. *Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis*. Clin. Biochem. Rev. 2006; 27: 123–138.
17. Dessauer A. *Analytical requirements for biochemical bone marker assays*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1997; 227: 84–89.
18. Tivis LJ, Gavaler JS. *Alkohol, hormony a zdrowie kobiety po menopauzie. Alkohol a zdrowie*. Warszawa: Parpa; 1997.
19. Barrio E, Tome S, Rodriguez I, Gude F, Sanchez-Leira J, Perez-Becerra E, Gonzalez-Quintela A. *Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2004; 28 (1): 131–136.
20. Rasmussen DD, Sarkar DK, Roberts JL, Gore AC. *Chronic daily ethanol and withdrawal: 4. Long-term changes in plasma testosterone regulation, but no effect on GnRH gene expression or plasma LH concentrations*. Endocrine 2003; 22 (2): 143–150.
21. Karila T, Kosunen V, Leinonen A, Tahtela R, Seppala T. *High doses of alcohol increase urinary testosterone-to-epitestosterone ratio in females*. J. Chromatogr. B. Biomed. Appl. 1996; 687 (1): 109–116.
22. Geisthovel W, von zur Muhlen A. *Investigations on pituitary-testes axis in males with chronic liver diseases*. Klein. Wochenschr. 1978; 56 (18): 929–935.
23. Seehofer D, Steinmueller T, Graef KJ, Rayes N, Wiegand W, Tullius SG, Settmacher U, Neuhaus P. *Pituitary function test and endocrine status in patient with cirrhosis of the liver before and after hepatic transplantation*. Ann. Transplant. 2002; 7 (2): 32–37.
24. Valimaki M, Salaspuro M, Harkonen M, Ylikahri R. *Liver damage and sex hormones in chronic male alcoholics*. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1982; 17 (5): 469–477.
25. Valimaki MJ, Laitinen K, Tiitinen A, Steman UH, Ylostalo P. *Gonadal function and morphology in non-cirrhotic female alcoholics: a controlled study with hormone measurements and ultrasonography*. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1995; 74 (6): 462–466.
26. Kurbel S, Zucic D, Kurbel B, Gulam D, Gmajnic R, Krajina Z. *Inertia of endocrine systems due to hormone binding to circulatory proteins*. Med. Hypotheses. 2003; 60 (3): 430–438.
27. Colantoni A, Emanuele MA, Kovacs EJ, Villa E, Van Thiel DH. *Hepatic estrogen receptors and alcohol intake*. Mol. Cell. Endocrinol. 2002; 193 (1–2): 101–104.
28. de Koning J, Tijssen AM, van Rees GP. *The involvement of ovarian factors in maintaining the pituitary glands of female rats in a state of low LH responsiveness to LHRH*. J. Endocrinol. 1987; 112 (2): 265–273.
29. Ruusa J, Bergman B, Sundell ML. *Sex hormones during alcohol withdrawal: a longitudinal study of 29 male alcoholics during detoxification*. Alcohol Alcohol. 1997; 32 (5): 591–597.
30. Coutelle C, Hohn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrochi P, Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Schneeweiss A, Bastert G, Seitz HK. *Risk factors in alcohol associated breast cancer: Alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens*. Int. J. Oncol. 2004; 25: 1127–1132.
31. Remenar E, Szamel I, Budai B, Gaudi I, Kasler M, Gundy S. *Serum levels of sex steroid and pituitary hormones in chronic alcoholics and head and neck cancer patients as compared to normal controls*. Magy. Onkol. 2002; 46 (4): 329–332.

Adres: Beata Augustyńska
Katedra Psychiatrii CM UMK
85-094 Bydgoszcz, ul. Kurpińskiego 19

Otrzymano: 17.05.2011
Zrecenzowano: 12.11.2012
Otrzymano po poprawie: 12.12.2012
Przyjęto do druku: 17.12.2012
Adiustacja: A. K.