

Pierwotny i wtórny hipostrogenizm a ryzyko osteoporozy u młodych kobiet

Primary and secondary hypoestrogenism and osteoporosis risk in young women

Summary

Genetic, dietetic and hormonal factors are mainly responsible for osteoporosis in young women. The role of hormonal factors is especially important. These factors are usually associated with primary and secondary hypoestrogenism. Hypothalamic-pituitary insufficiency and ovarian insufficiency are the main disorders leading to a decrease in estrogen levels. Identification of such patients is crucial for the implementation of proper prophylaxis and treatment. The treatment of osteoporosis secondary to hypoestrogenism includes not only hormonal therapy but also dietetic management.

Słowa kluczowe: osteoporoza, brak miesiączki, dysgenезja gonad.

Keywords: osteoporosis, amenorrhea, gonadal dysgenesis.

**Prof. dr hab. med. Alina Warenik-Szymankiewicz,
dr med. Błażej Męczałski**

**Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
AM w Poznaniu**

Kierownik:

prof. dr hab. med. Alina Warenik -Szymankiewicz

Uzyskanie optymalnej szczytowej masy tkanki kostnej ma zasadnicze znaczenie w aspekcie niskiego ryzyka występowania osteoporozy. Występuje znacząca różnica pomiędzy szczytową masą kostną osiąganą przez młode kobiety i młodych mężczyzn. Jest ona osiągana około 25-30 roku życia (1). Szczytowa masa kostna kobiet jest około 35-30% niższa niż u mężczyzn. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że około 45-50% szczytowej masy kostnej kształtuje się w okresie dojrzewania. Dlatego też prawidłowy przebieg procesu dojrzewania ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia prawidłowej gęstości tkanki kostnej (1). Dziewczęta niskiego wzrostu o astenicznym budowie ciała są bardziej zagrożone wystąpieniem osteoporozy.

Należy zauważyć, że ludzie rasy białej i żółtej są bardziej narażeni na występowanie osteoporozy niż ludzie rasy czarnej.

Duże znaczenie w aspekcie zachowania prawidłowej gęstości tkanki kostnej ma odpowiednie obciążenie tkanki kostnej ćwiczeniami fizycznymi. Przeciwnie, stany związane z unieruchomieniem wywierają niekorzystny wpływ na gęstość tkanki kostnej.

Estrogeny, szczególnie 17-beta estradiol, odgrywają wyjątkową rolę w metabolizmie tkanki kostnej. Sprowadza się ona przede wszystkim do działania zwiększającego gęstość tkanki kostnej. Estrogeny poprzez wpływ na IGF-1 i TGF-beta stymulują osteoblasty (2). Ponadto estrogeny stymulują również syntezę kalcytoniny, a także przyczyniają się do zwiększenia ilości receptorów dla witaminy D₃ w osteoblastach (3). Z drugiej strony bardzo ważny mechanizm działania estrogenów polega na inhibicji czynności osteoklastów.

Do głównych stanów klinicznych u młodych kobiet związanych z hipostrogenizmem, który może warunkować wystąpienie osteopenii i osteoporozy, należą niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa oraz pierwotna niewydolność jajników.

Niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa

- na podłożu odchudzenia
- na podłożu stresu
- na podłożu nadmiernego wysiłku fizycznego

- na podłożu hiperprolaktynemii

Pierwotna niewydolność jajników

- dysgenезja gonad
- hipoplazja jajników
- przedwczesne wygasanie czynności jajników
- przyczyny jatrogenne
- kastracja chirurgiczna
- stany po chemio- i/lub radioterapii

Prowadzony styl życia

- używki: alkohol, kawa, palenie

Podłoże zwiększonego ryzyka osteoporozy u pacjentek z podwzgórzowym brakiem miesiączki sprowadza się przede wszystkim do zaburzenia pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (GnRH), konsekwencją czego jest głęboki hipostrogenizm (4). U pacjentek z brakiem miesiączki pochodzenia podwzgórzowego na podłożu spadku masy ciała istotną rolę odgrywa również obniżona podaż witaminy D₃, hiperkortyzolemia oraz obniżone stężenia IGF-1 (5). Uważa się, że głównym mechanizmem braku miesiączki na podłożu stresu opiera się na zwiększonym wydzielaniu kortykoliberyny (CRH) w podwzgórzu, która bezpośrednio lub poprzez wpływ na beta-endorfinę hamuje pulsacyjne wydzielanie GnRH. Zwiększone wydzielanie ACTH, a co za tym idzie kortyzolu, ma również negatywny wpływ w aspekcie gęstości tkanki kostnej (6).

Szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia osteopenii i osteoporozy są młode kobiety z rozpoznaniem jądłowstrętem psychicznym (*anorexia nervosa*) (7). Charakteryzują się one bardzo upośledzonym wydzielaniem obu gonadotropin (FSH i LH) oraz bardzo głębokim hipostrogenizmem. Jak wskazuje większość badań, stopień nasilenia osteopenii i osteoporozy w tej grupie pacjentek zależy od wieku, w którym doszło do zatrzymania krwawień miesiączkowych oraz czasu utrzymywania się tego stanu. Pacjentki z hiperprolaktynemią również są w istotny sposób zagrożone obniżeniem gęstości tkanki kostnej. Tego typu zależność wykazali Klібanski i wsp. (8). Wykazano, że normalizacja stężenia prolaktyny i cyklu miesiączkowego spowodowała wzrost gęstości tkanki kostnej, podczas gdy u nieleczonych pacjentek wystąpił dalszy spadek gęstości tkanki kostnej (9). Zaburzenia owulacji mogą także wpływać na obniżenie gęstości tkanki kostnej. W tym aspekcie istotną wydaje się rola progesteronu. Wykazano, że utrata gęstości tkanki kostnej u kobiet miesiączkujących z cyklami bezowulacyjnymi może sięgać 4,2% w skali roku, a więc przypomina wielkość obserwowaną u kobiet w okresie menopauzy.

Niekorzystne zmiany w zakresie gęstości tkanki kostnej u kobiet występują już wiele lat przed menopauzą. Od około 35 roku życia u kobiety dochodzi średnio do utraty od 0,3 do 1% tkanki kostnej rocznie. Dochodzi do przewagi procesów resorpcji nad procesami kościotworzenia. Jak wiadomo w okresie menopauzy kobieta traci rocznie około 2-3% lub więcej % tkanki kostnej.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że wysiłek fizyczny może mieć dwojaki wpływ na gęstość tkanki kostnej: korzystny i niekorzystny. Odpowiednio dozowany, umiarkowany wysiłek fizyczny powoduje wzrost gęstości tkanki kostnej. Natomiast nadmiernie intensywny wysiłek fizyczny, głównie u młodych kobiet, powodując zaburzenia miesiączkowania, doprowadza do obniżenia gęstości tkanki kostnej.

Hipoestrogenizm pierwotny, mający swoje podłoże w dysgenезji gonad, hipoplazji jajników oraz przedwczesnym wygasaniu czynności jajników doprowadza do bardzo istotnych zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej i osteoporozy. Ross i wsp. wykazali, że u dziewcząt z rozpoznaniem zespołem Turnera częstość występowania złamań kości była 3-krotnie wyższa niż w grupie dziewcząt zdrowych (10). Przyczyna osteopenii i osteoporozy u dziewcząt z zespołem Turnera leży z jednej strony w wewnętrznych defekcie w zakresie metabolizmu tkanki kostnej, a z drugiej w głębokim hipoestrogenizmie (11,12). Dowód na to stanowi badanie Ross i wsp., który wykazał znacząco obniżoną gęstość tkanki kostnej u dziewcząt z zespołem Turnera w porównaniu do wiekowo dobranej grupy kontrolnej (10).

Zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników charakteryzuje się występowaniem objawów menopauzalnych, wtórnym brakiem miesiączki oraz stężeniem FSH w surowicy krwi powyżej 40IU/l w wieku poniżej 40 lat. Częstość występowania tego zespołu w wieku poniżej 30 lat wynosi 1:1000, a w wieku poniżej 40 lat 1:100. Pacjentki z zespołem przedwczesnego wygasania czynności jajników charakteryzują się obniżoną gęstością tkanki kostnej, klasyfikowaną jako osteopenia lub osteoporoza (13). Nie należy zapominać o młodych kobietach, które przeszły kastrację chirurgiczną, u których obniżenie gęstości tkanki kostnej przebiega w sposób bardzo dynamiczny. Do grupy osób zagrożonych osteoporozą należy zaliczyć także pacjentki, u których stosowano radioterapię lub chemioterapię. Należy zauważyć, że przedłużone stosowanie analogów GnRH oraz dużych dawek progestagenów poprzez działanie antygonadotropowe może również doprowadzić do obniżenia gęstości tkanki kostnej.

Należy w sposób szczególny podkreślić, że dziewczęta i młode kobiety są o wiele bardziej narażone na ryzyko wystąpienia osteoporozy niż chłopcy. Podłoże tego jest wieloczynnikowe: dziewczęta uzyskują szczytową masę kostną o około 30% niższą niż chłopcy, dziewczęta częściej stosują diety restrykcyjne, a rzadziej uprawiają sport. Kluczowy jest jednak fakt częstego występowania u dziewcząt stanów hipoestrogenizmu w przebiegu *oligomenorrhea*, *amenorrhea* oraz cykli bezowulacyjnych.

Zapobieganie i leczenie osteoporozy stanowi bardzo istotny element w endokrynologii ginekologicznej. Zasadniczym celem jest uzyskanie optymalnej szczytowej masy kostnej oraz niedopuszczenie do jej utraty. Należy zwrócić uwagę na odpowiednio dobraną dietę, odpowiednio dozowany wysiłek fizyczny, a przede wszystkim leczenie zaburzeń cyklu miesiączkowego związanego z hipoestrogenizmem. Wymagania dietetyczne odnoszą się do pokrycia zapotrzebowania na wapń, witaminę D₃ oraz fluor. W przypadku niewystarczającej podaży wapnia w diecie należy rozważyć stosowanie jego preparatów. Podobna sytuacja dotyczy witaminy D₃. Pacjentka, u której miesiączka nie występuje dłużej niż 6 miesięcy powinna zostać poddana badaniom diagnostycznym w kierunku osteoporozy.

Leczenie zaburzeń cyklu miesiączkowego ma przede wszystkim na celu zapobieganie stanom obniżonego stężenia estradiolu w organizmie. Zaleca się stosowanie naturalnych estrogenów cyklicznie z wstawką progestageną w II fazie cyklu miesiączkowego.

Piśmiennictwo:

1. Abrams S.A.: Normal acquisition and loss of bone mass. *Horm. Res.* 2003, 60 (Suppl 3): 71-6.
2. Frank G.R.: Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003, 3: 217-21.
3. Tobias J.H., Compston J.E.: Does estrogen stimulate osteoblast function in postmenopausal women? *Bone.* 1999, 2: 121-4.
4. Adams Hillard P.J., Nelson L.M.: Adolescent girls, the menstrual cycle, and bone health. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003, 16 (Suppl 3): 673-81.
5. Grinspoon S. i wsp.: Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 6:

2049-55.

6. Warren M.P., Goodman L.R.: Exercise-induced endocrine pathologies. *J. Endocrinol. Invest.* 2003, 9: 873-8.
7. Munoz M.T., Argente J.: Anorexia nervosa: hypogonadotrophic hypogonadism and bone mineral density. *Horm. Res.* 2002, 57 (Suppl 2): 57-62.
8. Klibanski A. i wsp.: Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N. Engl. J. Med.* 1980, 26: 1511-4.
9. Biller B.M.: Hyperprolactinemia. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1999, 2: 74-7.
10. Ross J.L. i wsp.: Ormal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 2: 355-9.
11. Elsheikh M. i wsp.: Turner's Syndrome in Adulthood. *Wass Endocrine Reviews* 1: 120-140.
12. Breuil V., Euler-Ziegler L.: Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine* 2001, 1: 26-33.
13. Eastell R.: Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003, 3: 222-7.