

Zaangażowanie Autorów
A – Przygotowanie projektu badawczego
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Opracowanie piśmiennictwa
G – Pozyskanie funduszy

Author's Contribution
A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

**Aleksandra Kulis^{1(A,B,C,D,E,F,G)}, Daniel Zarzycki^{2(A)},
Jerzy Jaśkiewicz^{1,3(A)}**

¹ Zakład Fizykoterapii, AWF, Kraków

² Uniwersytecki Szpital Ortopedyczny, Zakopane

³ Zakład Analityki Biochemicznej, Wydział Farmaceutyczny UJ

Zmiany stężenia estradiolu u dziewcząt ze skoliozą idiopatyczną

Concentration of estradiol in girls with idiopathic scoliosis

Słowa kluczowe: hormony płciowe, wapń, kości, dzieci
Key words: sex hormones, calcium, bones, children

STRESZCZENIE

Wstęp. Skolioza idiopatyczna jest jedną z najczęściej spotykanych w praktyce ortopedycznej deformacji kręgosłupa. Wiedza o epidemiologii i etiologii tego schorzenia jest wciąż niewystarczająca. Autorzy podjęli próbę analizy kolejnego możliwego czynnika wpływającego na powstanie i progresję skoliozy.

Materiał i metody. Porównano poziom estradiolu u dziewczynek zdrowych i chorych w wieku 11-14 lat. Średni kąt skrzywienia oceniany wg klasyfikacji Cobba wynosił 330 110 (100-600).

Wyniki. Porównanie wielkości analizowanych parametrów pomiędzy dwiema grupami badanymi wykazało istotne różnice w poziomie estradiolu u dziewcząt zdrowych i chorych. Średni poziom hormonu w grupie kontrolnej wynosił 50,030pg/ml (sx=18,586) i był znacząco wyższy w porównaniu z grupą dzieci ze skoliozą, gdzie wynosił 28,201pg/ml (sx=15,628).

Wnioski. Otrzymane wyniki wskazują na możliwy wpływ zaburzeń sekrecji estradiolu w trakcie rozwoju płciowego na wystąpienie i progresję bocznej skrzywienia kręgosłupa.

SUMMARY

Background. Idiopathic scoliosis is one of the most often diagnosed by orthopaedists forms of spine cord deformations. Our knowledge about epidemiology and aetiology of this disease is still not broad enough. Authors have focused on the analysis of a factor that may influence initiation and progress of scoliosis.

Material and methods. Levels of estradiol in healthy and scoliotic girls aged 11 – 14 have been compared. Medium angle of the curve measured in Cobb's classification was 330 110 (100 – 600).

Results. Comparison of analysed parameters between both groups has shown significant differences in estradiol levels. Medium level of the hormone in the control group was 50,030 pg/ml (sx=18,586) and was significantly higher than the level of hormone in the group of children with scoliosis where it equalled 28,201 pg/ml (sx=15,628).

Conclusion. These results indicate a possible influence of estradiol secretion disorders during gender development on initiation and progression of the lateral curvature of the spine.

Liczba słów/Word count: 2280

Tabele/Tables: 4

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 26

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Aleksandra Kulis
Zakład Fizykoterapii, Wydział Rehabilitacji Ruchowej AWF
31-571 Kraków, al. Jana Pawła II 78, tel. 0-502 830-425, e-mail: qola@poczta.fm

Otrzymano / Received 21.02.2006 r.
Zaakceptowano / Accepted 17.05.2006 r.

WSTĘP

Boczne skrzywienie kręgosłupa (scoliosis) jest to schorzenie, w którym następuje odchylenie od osi anatomicznej całego kręgosłupa lub tylko odcinka w płaszczyźnie czołowej, co pociąga za sobą wtórne zmiany w całym układzie narządu ruchu oraz w narządach wewnętrznych [1]. Skolioza jest schorzeniem tak częstym, że może być uważana za problem społeczny. Najliczniejszą grupę skolioz (80-90%) stanowią skoliozy idiopatyczne (Scoliosis Idiopathica) [2]. Nagromadzenie bardzo licznych danych, niestety często ze sobą sprzecznych, nie pozwala na ustalenie etiologii tego zniekształcenia. Prawdopodobnie nie istnieje tylko jedna przyczyna rozwoju skoliozy idiopatycznej. Wydaje się prawdopodobne istnienie całego szeregu uwarunkowań, które występując razem, powodują takie zmiany w strukturze i funkcji kręgosłupa, że wyzwalają możliwość rozwoju skoliozy [3,4,5]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w grupie uczniów w wieku 10-11 lat skrzywienie występuje jednakowo często u chłopców i dziewcząt, natomiast w wieku 14 lat pięciokrotnie częściej u dziewcząt [2].

Analiza częstości występowania skolioz, a także określenie u których dzieci wystąpi progresja jest podstawą założenia, że skrzywienie boczne kręgosłupa, szczególnie u dziewcząt, może być spowodowane nieprawidłową funkcją hormonów płciowych. W okresie przedpokwitaniowym wszystkie hormony płciowe żeńskie wydzielane są tylko w nieznacznym ilościach. Okres pokwitaniowy to natężone i cyklicznie powtarzające się wydzielanie hormonów, w tym estrogenów. W warunkach prawidłowych estrogeny wydzielane są przede wszystkim z komórek jajników. We krwi wyosobniono trzy główne estrogeny: estradiol, estron i estriol. Najbardziej aktywnym jest estradiol. We krwi tylko 2% estradiolu występuje w postaci wolnej, a pozostała część związana jest z albuminą (60%) i globuliną (38%). Miejscem inaktywacji estrogenów jest wątroba [6,7].

Wydzielanie estrogenów w okresie dzieciństwa jest niewielkie i narasta dopiero w okresie pokwitania, kiedy to pod wpływem hormonów gonadotropowych przysadki (FSH i LH) następuje prawie dwudziestokrotny wzrost sekrecji estrogenów [6,8,9,10]. Estrogeny odpowiadają za rozwój I i II rzędowych cech płciowych, a w okresie pokwitania wzmagają aktywność osteoblastyczną i tworzenie osteoidu kości. Hormony te wzmagają też odkładanie wapnia i fosforanów w kościach [11,12,13,14].

Dowiedziano, że niedobór estrogenów występujący w okresie przekwitania u kobiet, powoduje znaczącą utratę jonów wapniowych z tkanki kostnej

[15,16,17]. Dzieje się tak ze względu na zmniejszenie aktywności receptorów estrogenowych w komórkach kości, co jest następstwem zmniejszonej produkcji tych hormonów płciowych. Można przypuszczać, że zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w tkance kostnej występują zawsze przy obniżonym wydzielaniu estrogenów. Na tej podstawie stworzono założenia pracy.

Celem pracy było zbadanie możliwości wystąpienia korelacji poziomu 17 β -estradiolu, głównego hormonu estrogennego z wystąpieniem i progresją bocznego skrzywienia kręgosłupa u dziewczynek w wieku pokwitaniowym.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto grupę 85 dzieci w wieku 11 do 14 lat ($x=13,1$). Grupę badawczą stanowiło 51 dziewczynek leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu Ortopedycznym w Zakopanem, u których średni kąt skrzywienia oceniany wg klasyfikacji Cobba wynosił $33^{\circ} 11'$ (10° - 60°). Krew do badań pobierana była w czasie przyjęcia do szpitala w celu wykonania podstawowych diagnostycznych badań laboratoryjnych. Grupę kontrolną stanowiły 34 zdrowe dziewczynki, u których krew pobierano dla wykonania badań okresowych na zlecenie lekarza prowadzącego. Na przeprowadzenie oznaczeń uzyskano zgodę rodziców lub opiekunów prawnych dzieci, Dyrekcji Szpitala oraz Dyrekcji Przychodni. Wyniki badań analizowano porównując poziom estradiolu u dziewcząt zdrowych i chorych w poszczególnych grupach wiekowych. Analizowano również różnice pomiędzy poszczególnymi grupami dziewcząt miesiączkujących i nie miesiączkujących.

Badania hormonalne wykonano metodą elektrochemiluminescencyjną (ECL), aparatem firmy Roche Ecsys 1010 z użyciem zestawów firmy Roche w Centrum Medycyny Profilaktycznej Sp. z o. o. Obliczenia statystyczne wykonano wykorzystując narzędzia dostępne w programie Microsoft Office Excel 2003.

WYNIKI

Porównanie wielkości analizowanych parametrów pomiędzy dwiema grupami badawczymi wykazało istotne różnice w poziomie estradiolu u dziewcząt zdrowych i chorych. Średni poziom hormonu w grupie kontrolnej ($x=50,030$ $sx=18,586$) był znacząco wyższy w porównaniu z grupą dzieci ze skoliozą ($x=28,201$ $sx=15,628$) (Tab. 1).

Poziom hormonów płciowych zmienia się wraz z wiekiem i rozwojem płciowym pacjentek [7,9,10].

Tab. 1. Średnie wartości stężenia Estradiolu (pg/ml) oraz wartości odchylenia standardowego wyznaczonego w badanych grupach dziewczynek. N – liczebność grupy, X – średnia wartość poziomu estradiolu, SX – odchylenie standardowe

Tab. 1. Average values of estradiol content (pg/ml) and standard deviations in tested groups. N – number of subjects X – average level of estradiol, SX – standard deviation

Dzieci	N	Estradiol (pg/ml)	
		X	SX
Zdrowe	34	50,030	18,586
Chore	51	28,201	15,628

Tab. 2. Średnie wartości estradiolu (pg/ml) oraz wartości odchylenia standardowego u dziewczynek zdrowych oraz chorych. Objęte badaniem dzieci podzielono zgodnie z wiekiem na grupy w wieku 11, 12, 13, 14 lat. N – liczebność grupy, X – średnia wartość poziomu estradiolu, SX – odchylenie standardowe

Tab. 2. Average values of estradiol content (pg/ml) and standard deviations in healthy girls and girls with deformations. Children were divided into age groups (11, 12, 13, 14 years). N – number of subjects, X – average level of estradiol SX – standard deviation

Dzieci:	N	Wiek	Estradiol (pg/ml)	
			X	±SX
Zdrowe	4	11	38,943	16,841
Zdrowe	5	12	41,082	11,753
Zdrowe	16	13	52,144	20,481
Zdrowe	9	14	56,171	16,817
Chore	9	11	22,618	15,644
Chore	14	12	24,601	19,209
Chore	16	13	31,483	14,641
Chore	12	14	32,214	11,339

Porównano poziom estradiolu w poszczególnych grupach wiekowych (Tab. 2). Stwierdzono, że zgodnie z oczekiwaniami, średni poziom badanego hormonu wzrasta wraz z wiekiem zarówno w grupie dziewcząt chorych ($P=0,994$), jak i w grupie kontrolnej ($P=0,953$). W badanej grupie dzieci stwierdzono, że w każdym przedziale wiekowym u dziewczynek zdrowych występuje wyższy poziom estradiolu we krwi, a niżeli u ich zdrowych rówieśniczek. W każdym przypadku różnica była znamienna statystycznie.

Ze względu na wiek w obu grupach badawczych były dziewczynki miesiączkujące i nie miesiączkują-

ce. Aby wykluczyć błędy wynikające z różnic w poziomie hormonu płciowego związane z rozwojem płciowym, analizowano wyniki porównując je w grupie dziewczynek miesiączkujących i nie miesiączkujących (Tab. 3). Uzyskane dane potwierdziły, że różnice w poziomie estradiolu występują w obu grupach.

W Tab. 4 przedstawiono zależność pomiędzy aktywnością wydzielania estradiolu u zdrowych dziewczynek w określonych grupach wiekowych, u których wystąpiła lub nie miesiączka. W tabeli podano także identyczne wyniki uzyskane u dzieci ze skoliozą idiopatyczną. Stwierdzono w każdym przypadku

Tab. 3. Średnie wartości estradiolu oraz wartości odchylenia standardowego w obu grupach badawczych z uwzględnieniem wystąpienia lub braku menarche. N – liczebność grupy, X – średnia wartość poziomu estradiolu, SX – odchylenie standardowe

Tab. 3. Average values of estradiol content and standard deviations in both tested groups, presence of or lack of menarche taken into account. N – number of subjects, X – average level of estradiol, SX – standard deviation

Dzieci	Menarche	N	Estradiol (pg/ml)	
			X	SX
Zdrowe	tak	22	53,635	19,822
	nie	12	43,422	14,578
Chore	tak	24	34,882	14,369
	nie	27	22,263	14,464

Tab. 4. Średnie wartości estradiolu oraz wartości odchylenia standardowego w obu badanych grupach z uwzględnieniem wieku tych dzieci, a także wystąpienia lub braku menarche. N – liczebność grupy, X – średnia wartość poziomu estradiolu, SX – odchylenie standardowe

Tab. 4. Average values of estradiol content and standard deviations in both tested groups, age and presence of or lack of menarche taken into account. N – number of subjects, X – average level of estradiol, SX – standard deviation

Wiek	Dzieci	N	Brak menarche		N	Menarche	
			X	±SX		X	±SX
11	Zdrowe	4	38,943	16,841	0	-----	-----
12	Zdrowe	3	36,707	6,573	2	47,645	21,461
13	Zdrowe	5	51,034	14,959	11	52,649	23,212
14	Zdrowe	0	-----	-----	9	56,171	16,817
11	Chore	9	22,618	15,644	0	-----	-----
12	Chore	8	19,965	18,915	6	30,782	19,448
13	Chore	7	21,190	10,013	9	39,488	12,725
14	Chore	3	29,827	8,724	9	33,010	12,447

w każdej grupie wiekowej, że u dzieci zdrowych poziom estradiolu był wyższy i to bez względu na to czy dziewczynki miesiączkują czy nie.

DYSKUSJA

Przyczyny powstawania i progresji skolioz idiopatycznych są ciągle nieznane ze względu na fakt, że trudno jest jednoznacznie określić etiologię tego schorzenia [3,4,18,19,20,21].

Estrogeny odgrywają istotną rolę w utrzymaniu homeostazy tkanki kostnej. Obecność receptorów estrogenowych wykazano zarówno w osteoblastach, jak i w osteoklastach [22,23,24]. Estrogeny przeciwdziałają utracie tkanki kostnej poprzez hamowanie procesu jej resorpcji. Mechanizm ten został opisany bardzo szeroko w piśmiennictwie poświęconym osteoporozie [15,17,22,25,26].

Uzyskane wyniki wskazują na istnienie zależności pomiędzy poziomem estradiolu i występowaniem skoliozy. W każdej grupie wiekowej u dziewcząt zdrowych poziom estradiolu był wyższy niż u dziewczynek chorych. Zaobserwowana różnica w otrzymanych wynikach we wszystkich grupach wiekowych może sugerować, że niedobory hormonów płciowych w trakcie całego procesu dojrzewania są przyczyną zaburzeń struktury tkanki kostnej. Można przypuszczać, że przy obniżonym poziomie estradiolu występują zaburzenia zbliżone do tych, jakie są obserwowane w rozwoju osteoporozy. W przypadku osteoporozy stwierdzono, że na skutek niedoboru estradiolu ograniczona jest funkcja osteoblastów, a pobudzona osteoklastów. Nie badano dotychczas zmian struktury mikroskopowej tkanki kostnej u dzieci ze skoliozą idiopatyczną. Można tylko przypuszczać, że

wpływ obniżenia poziomu estradiolu na stan tkanki kostnej jest podobny niezależnie od wieku.

Różnice w poziomie hormonów u dziewcząt przed i po menarche mogłyby zaburzyć obraz prowadzonych obserwacji. Autorzy zdecydowali się więc dodatkowo na analizę poziomu estradiolu dzieląc dziewczynki na grupę miesiączkujących i nie miesiączkujących. Otrzymane wyniki potwierdziły postawioną hipotezę badawczą. Średni poziom badanych hormonów był wyższy u dziewcząt zdrowych w porównaniu do dziewczynek ze skoliozą idiopatyczną niezależnie od wystąpienia lub nie menarche.

WNIOSEK

Otrzymane wyniki wskazują na możliwe istnienie wpływu zaburzeń wydzielania estradiolu, występujące w trakcie rozwoju płciowego u dziewczynki, na wystąpienie i progresję skoliozy.

PIŚMIENNICTWO

1. Kasperczyk T. Wady postawy i ich charakterystyka anatomiczno-patologiczna, [W:] Kasperczyk T. Wady postawy ciała; Kraków 1994: 42-70.
2. Król J, Pucher A. Skrzywienie kręgosłupa, W: Dega W, Singer A. Ortopedia i rehabilitacja. PZWL; Warszawa 1996: 477-510.
3. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY et al. Etiology of Idiopathic Scoliosis: Current Trends in Research. The Journal of Bone and Joint Surgery 2000; 82-A: 1157-1168.
4. Machida M. Cause of Idiopathic Scoliosis. Spine 1999; 24: 2576-2583.
5. Lowe T, Lawellin D, Smith D et al. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis. European Spine Journal 2004; 13 (3): 257-265.
6. Konturek S. Wydzielanie wewnętrzne W: Konturek S. Fizjologia człowieka; Wydawnictwo UJ 2000: 171-328.

7. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C et al. Production and action of estrogens. *N Engl J Med* 2004; 346 (5): 340-352.
8. Kurdzielwicz M, Rzepka-Górska I, Głogowska A. et al. Wiek menarche i analiza wybranych parametrów biofizycznych w terminie menarche. *Gin Pol* 1999; 5: 354-358.
9. Głogowska A, Krzyżanowska-Świniarska B, Żółtowski S. et al. Zmiany stężeń GH, insuliny, IGF1 i E2 oraz ich wpływ na wzrost wewnętrznych narządów płciowych u dziewcząt przed i w terminie menarche. *Gin Pol* 2001; 12A: 1555-1559.
10. Sehested A, Juul A, Andersson Am. et al. Serum Inhibin A and Inhibin B in healthy prepubertal, pubertal and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (4): 1634-1640.
11. Garnett SP, Höglger W, Blades B. et al. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 966-972.
12. Klein KO, Larmore KA, Lancey E. et al. Effect of Obesity on Estradiol Level and Its Relationship to Lepton, Bone Maturation, and Bone Mineral Density In Children. *J of Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (10): 3469-3475.
13. Wang Q, Nicholson P, Suuriniemi M. et al. Relationship of sex hormone to bone geometric properties and mineral density In Early pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2004, 89 (4): 1698-1703.
14. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H. et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003, 78: 485-492.
15. Dębski R. Estrogeny a osteoporoza. *Pol Mer Lek* 1998; 28: 233-235.
16. Rizzoli R, Bonjour JP, Hormones and bones. *Lancet*, March 1997; 349: 120-123.
17. Marcinowska-Suchowierska E. Czynniki ryzyka osteoporozy. *Osteoporoza* 2001; 11: 21-30.
18. Rinsky LA, Gamble JG. Adolescent Idiopathic Scoliosis, *West J Med* 1988; 148: 182-191.
19. Willner S, Johnel O, SDstudy of biochemical and hormonal data in idiopathic scoliosis in girls, *Arch Orthop Traumat Surg* 1981; (98): 251-255.
20. Machida M, Dubouset J, Imamura Y. et al. Melatonin. Possible role in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis, *Spine* 1996; 21: 1147-1152.
21. Lonstein JE. Idiopathic Scoliosis, W: Lonstein JE, Bradford DS, Winter RB, Ogilvie JW. *Textbook of scoliosis and other spinal deformities*, 3rd edition, W. B. Saunders Company 1995: 219-256.
22. Uchrynowska-Tyszkiewicz I, Kamiński A, Dziedzic-Goćławska A. Mechanizmy działania niektórych hormonów na proces przebudowy tkanki kostnej. *Terapia* 2002; 10 (6): 5-6, 8-12.
23. Kameda T, Mano H, Yuasa T. et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med*. 1997; 186 (4): 489-495.
24. Masiukiewicz US, Mitnick M, Grey AB. Et al. Estrogen modulates parathyroid hormone-induced interleukin-6 production in vivo and in vitro. *Endocrinology* 2000; 141 (7): 2526-2531.
25. Bandurski JE, Daniluk S, Nowak NA. i wsp. Ocena wpływu menopauzy na wskaźniki przebudowy i masę kości. IV Krakowskie Sympozjum Osteoporozy 1999.
26. Dziedzic-Goćławska A, Tyszkiewicz J, Uhrynowska-Tyszkiewicz I. Wybrane mechanizmy sterujące procesem przebudowy tkanki kostnej wpływające na przebieg osteoporozy, *Nowa Klinika* 2000; 7 (7): 704-712.