

Ocena gęstości mineralnej i metabolizmu kostnego u dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości

Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Children with Multiple Bone Fractures

Izabela Michalus^(B,C,D,E), Danuta Chlebna-Sokół^(A,D,G), Agnieszka Rusińska^(B,C,D,F),
Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz^(B,C,F), Katarzyna Kulińska-Szukalska^(B,F)

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego, Łódź
Department of Propedeutics of Paediatrics and Bone Metabolic Diseases, 1st Faculty of Paediatrics, Medical University of Lodz

STRESZCZENIE

Wstęp. Celem pracy jest kompleksowa ocena uwarunkowań złamań kości u dzieci z uwzględnieniem wskaźników badania densytometrycznego i metabolizmu kostnego.

Materiał i metody. Zbadano 112 dzieci w wieku 5-18 lat, w tym 81 pacjentów z wielokrotnymi złamaniami kości w wywiadzie oraz 31 dzieci uznanych za zdrowe, które zakwalifikowano do grupy porównawczej. U każdego dziecka przeprowadzono badanie densytometryczne metodą DXA (aparatem DPX-L firmy Lunar) w projekcji total body i spine. Oznaczono wapń, fosfor, magnez (w surowicy i dobowej zbiórce moczu), parathormon, metabolit wątrobowy witaminy D, osteokalcynę, izoenzym kostny fosfatazy zasadowej oraz usieciowany N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I.

Wyniki. Średnie wartości Z-score parametrów badania densytometrycznego, zarówno w programie total body, jak i spine, były istotnie statystycznie niższe wśród dzieci z wielokrotnymi złamaniami, w odniesieniu do tych z grupy porównawczej. U dzieci z wielokrotnymi złamaniami stwierdzono większą częstość występowania hiperkalcemii, hipermagnezurii i hiperfosfaturii w odniesieniu do grupy porównawczej. U 20/81 (24,7%) pacjentów z tej grupy wykazano obniżone stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D, zaś w grupie porównawczej u 6/31. Ponadto stwierdzono podwyższone stężenie NTx u 38/75 (50,7%) pacjentów, zwiększoną aktywność izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej u 29 oraz osteokalcyny u 12 badanych ze złamaniami. W tej grupie stwierdzono też istotne, ujemne zależności pomiędzy biochemicznymi wskaźnikami kościotworzenia i resorpcji kości a masą kostną, a także niższe wartości DXA Z-score u dzieci z wyższą calciurią.

Wnioski. 1. Obniżenie gęstości mineralnej szkieletu było najczęściej występującym czynnikiem predysponującym do złamań kości u dzieci; wykazano je u około 2/3 pacjentów z wielokrotnymi złamaniami. 2. Przyspieszony obrót kostny, a zwłaszcza nasilona resorpcja tkanki kostnej, wskazuje na zaburzenia metabolizmu kostnego u dzieci ze złamaniami. 3. Powtarzające się złamania kości w wieku rozwojowym stanowią wskazanie do ilościowej oceny masy kostnej oraz wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej i markerów obrotu kostnego.

Słowa kluczowe: złamania wielokrotne, gęstość mineralna kości, dzieci

SUMMARY

Background. The aim of the study was to carry out a comprehensive analysis of determinants of multiple bone fractures in children with regard to densitometric indices and markers of bone metabolism.

Material and methods. The study involved 112 children aged 5-18 years, including 81 patients with a history of at least 3 bone fractures and 31 healthy patients in a control group. Total body and spinal DXA densitometry of the skeleton (DPX-L apparatus, Lunar) was carried out in all children. Laboratory assays comprised the determination of calcium, phosphorus, magnesium (in the serum and 24-hour urine collection), parathormone, liver metabolite of vitamin D, osteocalcin, bone alkaline phosphatase, and N-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I (NTx).

Results. Mean values of DXA Z-score, both in total body and in spinal scans, were significantly lower in children with multiple fractures as compared to controls. In children with multiple fractures, there was a higher prevalence of hypercalcaemia, hypermagnesaemia and hyperphosphaturia. Decreased levels of the liver metabolite of vitamin D were observed in 20/81 (24.7%) patients in this group and in 6/31 controls. Other findings included a higher level of NTx in 38/75 (50.7%) patients with fractures, an increased activity of bone alkaline phosphatase in 29, and of osteocalcin in 12 patients. In this group, there was a significant negative correlation between biochemical bone turnover markers and low bone mass. Also, lower DXA Z-scores were found in children with higher urinary calcium excretion.

Conclusions. 1. Decreased bone mineral density was the most frequent risk factor for bone fractures in children; it was found in about 2/3 of the patients with multiple bone fractures. 2. Accelerated bone turnover, and, particularly, increased bone resorption, indicates a derangement of bone metabolism in children with multiple fractures. 3. Repeated fractures during the body growth period are an indication for a quantitative evaluation of bone mass, calcium-phosphate metabolism and bone turnover markers.

Key words: multiple fractures, bone mineral density, children

WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania złamań kości u dzieci i młodzieży [1,2,3]. Zwykle przyjmuje się, iż są one wynikiem zwiększonej urazowości w populacji wieku rozwojowego i stąd nie są analizowane jako objaw zaburzeń mineralizacji i struktury kości. Tymczasem wyniki dotychczas prowadzonych badań własnych, jak też obserwacje innych autorów świadczą o tym, iż niektóre typy złamań u dzieci, a szczególnie złamania wielokrotne oraz złamania o charakterze patologicznym, mogą być następstwem deficytu masy kostnej, często o trudnej do ustalenia etiologii.

Szacuje się, że około 42% chłopców i 27% dziewczynek do 16 roku życia doznaje złamań, a szczyt częstości przypada u dziewcząt pomiędzy 11 a 12 rokiem życia oraz u chłopców pomiędzy 13 a 14 rokiem życia, a więc w okresie pokwitania [3,4,5]. Złamania stanowią zatem istotny problem wieku rozwojowego, zarówno z powodu częstości ich występowania, a także towarzyszących im objawów, takich jak ból czy czasowe upośledzenie sprawności ruchowej, a także pogorszenie jakości życia [4].

W piśmiennictwie rzadko spotyka się doniesienia na temat stanu masy kostnej u dzieci i młodzieży ze złamaniami; również nieliczne są u nich opracowania dotyczące wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej i markerów obrotu kostnego. Dlatego podjęliśmy badania, których celem jest analiza uwarunkowań wielokrotnych złamań kości u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem oceny densytometrycznej i biochemicznej metabolizmu kostnego tych pacjentów.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto łącznie 112 dzieci w wieku 5,2-17,8 lat, wśród których było 37 dziewczynek i 75 chłopców. Grupę badaną stanowiło 81 pacjentów z co najmniej 3 złamaniami kości długich w wywiadzie (u 3 także kręgow) leczonych z tego powodu w przedziale czasowym objętym badaniem. Natomiast 31 dzieci, uznanych za zdrowe, bez objawów klinicznych ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, u których nie występowały złamania lub wystąpiło jedno złamanie kości związane z silnym urazem (w wywiadzie) zakwalifikowano do grupy porównawczej.

U każdego dziecka przeprowadzono:

- badanie ankietowe uwzględniające między innymi okoliczności, w jakich doszło do wystąpienia złamania, choroby przebyte, stosowanie leków wpływających na metabolizm kostny;
- badanie lekarskie ze szczególnym uwzględnieniem nieprawidłowości w zakresie narządów ruchu i podstawowych pomiarów somatycznych;

BACKGROUND

The incidence of fractures in children and adolescents has been increasing in recent years (1, 2, 3). It is usually assumed that fractures are the result of an increased incidence of injuries in the population of children and adolescents and therefore they are not analysed as a sign of bone mineralization or structural disorder. However, the results of our previous investigations and studies by other authors prove that some fracture types in children, especially multiple and pathological fractures, may occur due to a bone mass deficit, often of an obscure aetiology.

It is estimated that approximately 42% of boys and 27% of girls under 16 years of age experience fractures with peak incidence between 11 and 12 years in girls and between 13 and 14 in boys, i.e. in the puberty period [3,4,5]. Therefore, fractures constitute a significant problem in childhood and adolescence, both because of their high incidence and the accompanying signs and symptoms such as pain or temporary impairment of mobility and deterioration of the quality of life [4].

Professional literature contains few reports concerned with bone mass status in children and adolescents with fractures, neither are there many studies concerning the indices of calcium-phosphate metabolism and bone turnover markers in this patient population. Therefore, we have conducted a study whose aim was to review the determinants of multiple fractures in children, with special regard to densitometric and biochemical assessment of bone metabolism in those patients.

MATERIAL AND METHODS

The study enrolled a total of 112 children aged 5.2-17.8 (37 girls and 75 boys). The study group consisted of 81 patients with a history of at least 3 fractures of long bones (also vertebrae in 3 patients) treated within the time range studied. The control group consisted of 31 children diagnosed as healthy with no signs of musculoskeletal disorders who had no history of fractures or a history of one fracture associated with a forceful trauma.

The following work-up was conducted for each participants:

- a questionnaire concerning, among others, the circumstances of the fractures, history of past illnesses, and use of drugs which may influence bone mineral metabolism;
- a physical examination with special regard to abnormalities within the musculoskeletal system and basic somatic measurements;

- badanie densytometryczne gęstości mineralnej kości (Bone Mineral Density – BMD) metodą absorpcjometrii promieniowania X o podwójnej energii (met. DXA) w projekcji total body i spine; w ocenie wyników tego badania uwzględniono wskaźnik Z-score (liczbę odchyłeń standardowych od średniej dla wieku i płci); w przypadku stwierdzenia niedoborów somatycznych wynik normalizowano do aktualnego wieku biologicznego.
- badanie ultradźwiękowe kości piętowej z wykorzystaniem aparatu Achilles solo Plus firmy Lunar, w którym analizowano bezwzględne i względne (Z-score) wartości parametrów: prędkość przechodzenia ultradźwięków (Speed of Sound – SOS), szerokopasmowe tłumienie ultradźwięków (Broadband Ultrasound Attenuation – BUA) i wyliczany automatycznie wskaźnik Stiffness;
- badania biochemiczne wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz markerów obrotu kostnego: oznaczono (w sposób ogólnie przyjęty) stężenie wapnia, fosforu, magnezu (w surowicy i w dobowej zbiórce moczu – DZM), parathormonu – PTH (w surowicy) metodą chemiluminescencyjną, metabolitu wątrobowego witaminy D – 25OHD (w surowicy) metodą radioimmunokompetycyjną, oraz metodą Elisa osteokalcyny (OC) i izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej (IzkFA) – markery kościotworzenia (w surowicy) oraz usieciowanego N-końcowego telopeptydu kolagenu typu I – NTx (w moczu) metodą immunochemiluminescencji – marker resorpcji kości.
- total body and spinal densitometric scans using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA); densitometric indices included a Z-score (the number of standard deviations from the mean for age and gender); in case of somatic deficiencies the result was standardized to the current biological age;
- an ultrasound examination of the calcaneus (Achilles Plus Solo, Lunar) during which we analysed absolute and relative (Z-score) values of parameters such as: the speed of sound (SOS), broadband ultrasound attenuation (BUA) and a Stiffness index, calculated automatically;
- determination of biochemical indices of calcium-phosphate metabolism and bone turnover markers: routine determinations were carried out of the concentration of calcium, phosphorus, magnesium (in the serum and 24-hour urine collection), parathormone (PTH) in the serum by chemiluminescent method, liver metabolite of vitamin D (25OHD) in the serum by a radio immuno assay, osteocalcin (OC) and bone alkaline phosphatase (markers of bone formation) in the serum by an ELISA assay, and the N-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I (NTx, a bone resorption marker) by immunochemiluminescent method in the urine.

W zależności od wskazań, celem wyjaśnienia przyczyny niskiej masy kości, wykonywano też inne badania dodatkowe.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 6.0. W ocenie zależności między cechami zastosowano współczynnik korelacji Spearmana. Za istotny statystycznie uznano poziom $p < 0,05$.

WYNIKI

Spośród 81 dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości w wywiadzie, u 55 określono je umownie jako „pierwotne-spontaniczne”, natomiast u pozostałych 26 pacjentów wystąpienie złamań było związane z obecnością choroby przewlekłej. Zarówno w pierwotnych, jak i wtórnych („objawowych”) złamaniach, czynnikiem współlistniejącym i prawdopodobnie bezpośrednią przyczyną była osteoporoza, którą stwierdzono u 23 dzieci lub osteopenia – u 29. Jednakże u 29/81 gęstość mineralna, a tym samym masa kostna w ocenie ilościowej, była w normie.

Spośród 23 dzieci z osteoporozą, u 12 rozpoznano ją jako spontaniczną, a u 11 – w przebiegu chorób

Depending on indications, various additional tests were performed in order to find the cause of low bone mass.

Statistical analysis was carried out using Statistica 6.0 PL software. Spearman's correlation coefficient was used to assess relations between variables. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Of the 81 children with a history of repeated fractures, 55 were regarded as having had "primary idiopathic fractures". In the remaining 26 patients the occurrence of fractures was secondary to a chronic medical condition. In both primary and secondary ("symptomatic") fractures, a coexisting factor and probably the direct cause was osteoporosis, diagnosed in 23 children, or osteopaenia, seen in 29 children. In 29 out of the 81 patients, however, BMD, and thus quantitative assessment of bone mass, was within normal limits.

Among the 23 osteoporosis patients, idiopathic osteoporosis was diagnosed in 12, and in the remain-

przewlekłych, takich jak: wrodzona łamliwość kości – 2 dzieci, mózgowie porażenie dziecięce, padaczka, nadczynność przytarczyc, cukrzyca typu I, celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohn'a, wirusowe zapalenie wątroby typu C, lipoblastoma, astma oskrzelowa, które dotyczyły pojedynczych pacjentów. Natomiast wśród 29 pozostałych dzieci, u których ustalono rozpoznanie osteopenii, u 23/29 zaburzenia gęstości mineralnej miały charakter pierwotny, a u 6 – wtórny w przebiegu: astmy oskrzelowej (3 dzieci) oraz alergii na białka mleka krowiego, dysplazji uogólnionej kości, przewlekłej choroby nerek (po jednym dziecku). U 10/26 pacjentów stosowano leczenie glikokortykosteroidami (wzięwnymi i/lub systemowymi). Liczbę dzieci ze złamaniami pierwotnymi i w przebiegu chorób przewlekłych, w odniesieniu do stanu gęstości mineralnej (BMD), przedstawiono na Rycinie 1. W grupie badanej odnotowano 384 złamania. Najczęściej dotyczyły one kończyn górnych, a szczególnie kości przedramienia i kości palców ręki. Lokalizację i liczbę złamań przedstawia Tabela 1.

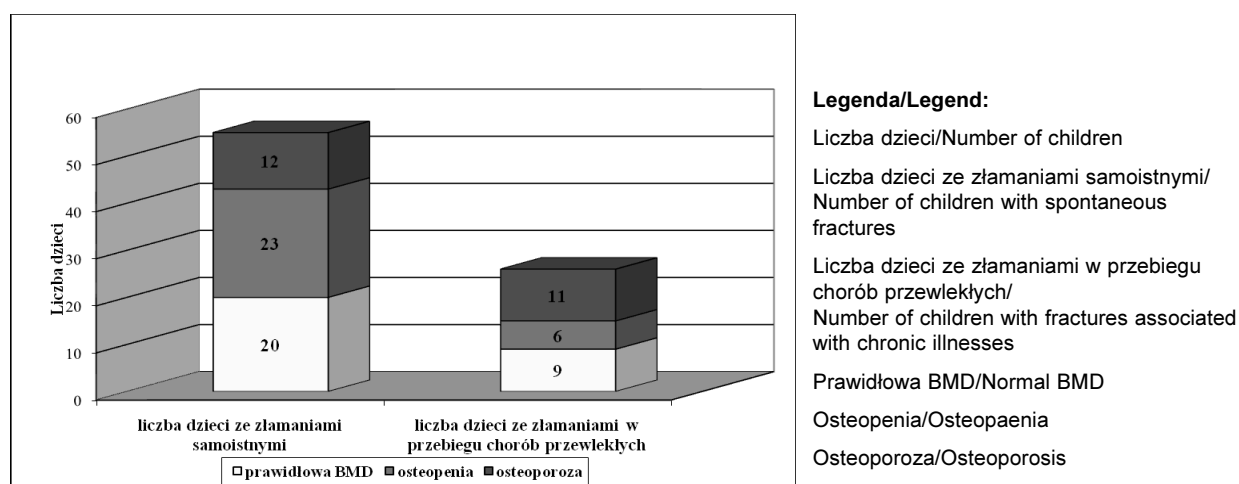
W grupie kontrolnej pacjenci doznali tylko 13 złamań, w tym 9 dotyczyła kości przedramienia i związana była z silnymi urazami. U większości dzieci z grupy badanej zastosowano leczenie zachowawcze – opatrunkiem gipsowy. Gojenie złamań przebiegało prawidłowo, jedynie u 4 pacjentów było przedłużone. Wśród powikłań u 9 dzieci stwierdzono osłabienie siły mięśniowej, u 5 zaburzenia chodu – w jednym przypadku związane ze skróceniem kończyny dolnej.

W grupie porównawczej 23/31 (74,2%) dzieci charakteryzowało się prawidłową gęstością mineralną szkieletu, u pozostałych jednak była ona obniżona (o niewyjaśnionej przyczynie). Wartości Z-score parametrów badania densytometrycznego, zarówno w programie total body, jak i spine, były istotnie sta-

ing 11 it accompanied chronic diseases such as osteogenesis imperfecta (2 children), and single cases of infantile cerebral palsy, epilepsy, hyperparathyroidism, type 1 diabetes mellitus, coeliac disease, Crohn's disease, hepatitis C, lipoblastoma, and bronchial asthma. Among the 29 children with osteopaenia, 23 had primary causes of low BMD, and 6 had secondary osteopaenia, with causes including bronchial asthma (3 children) and single cases of allergy to cow's milk proteins, generalized bone dysplasia, and chronic renal disease. 10 out of 26 patients had been treated with glycocorticosteroid drugs (inhaled and/or systemic). Figure 1 presents the number of children with primary and chronic disease-related fractures vs. BMD. There were 384 fractures in the study group, most of which occurred in the upper limbs, and especially in the forearm and finger bones. Fracture sites and numbers are presented in Table 1. Only 13 fractures were suffered in the control group, nine of which were in the forearm and were associated with forceful traumas. The majority of children in the study group had been treated conservatively with a plaster cast. Fracture healing was uneventful, with prolonged healing in 4 patients. Complications included reduced muscle strength in 9 children and gait disorders in 5 (in one case it was associated with a shorter lower limb).

In the control group, 23/31 (74.2%) children had normal skeletal BMD. The others, however, had decreased BMD, the cause of which could not be found. The values of Z-score, both in total body and in spinal scans, were significantly lower in children with multiple fractures as compared to controls (see Table 2).

A major decrease in the value of at least one parameter of the calcaneus ultrasound examination



Ryc. 1. Liczba dzieci ze złamaniami kości spontanicznymi oraz w przebiegu chorób przewlekłych (n=112)

Fig. 1. Number of children with spontaneous fractures and fractures associated with chronic illnesses (n=112)

Tab. 1. Lokalizacja i liczba złamań w grupie badanej

Tab. 1. Sites and numbers of fractures in children with multiple fractures

Lokalizacja złamania/ Fracture sites	Liczba złamań/ Number of fractures
Ramię/Arm	14
Przedramię/Forearm	117
Kość nadgarstka i śródręcza/ Carpal and metacarpal bones	54
Kość palców ręki/Fingers	71
Udo/Thigh	10
Podudzie/Crus	36
Kość stępu i śródstopia/ Tarsal and metatarsal bones	37
Kość palców stopy/Toes	18
Kręgi/Vertebrae	12
Obojczyk/Clavicle	10
Żebra/Ribs	3
Łopatka/Scapula	2
Łącznie/Total	384

Tab. 2. Wartości średniej arytmetycznej pomiarów bezwzględnych (BMD) i względnych (Z-score) badania densytometrycznego w grupie dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości w wywiadzie i w grupie porównawczej oraz poziom istotności różnic pomiędzy grupami [różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką (dla $p < 0,05$)]Tab. 2. Arithmetic means of absolute (BMD) and relative (Z-score) densitometric indices in the study group (children with a history of multiple fractures) and the control group, and the level of significance of differences between the groups [statistically significant differences are marked in bold (for $p < 0.05$)]

Parametr densytometryczny Densitometric index	Grupa badana study group (n=81)	Grupa porównawcza control group (n=31)	p
BMD <i>total body</i> (g/cm ²)	0.937	0.951	0.631
BMD <i>spine</i> (g/cm ²)	0.813	0.830	0.709
Z-score <i>total body</i>	-0.40	0.16	0.014
Z-score <i>spine</i>	-1.12	-0.35	0.009

tystycznie niższe wśród dzieci z wielokrotnymi złamaniami, w odniesieniu do tych z grupy porównawczej – Tabela 2.

Znacznie obniżone wartości przynajmniej jednego z parametrów badania ultradźwiękowego kości piętowej (Z-score poniżej – 2,0 liczby odchyłeń standardowych) wykazano u 26/81 (32,1%) pacjentów z grupy badanej i jedynie u 5/31 (16%) z grupy porównawczej. Wartości średnie i różnice między grupami zamieszczono w Tabeli 3.

Spośród nieprawidłowości dotyczących wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowo-magnezowej w grupie dzieci ze złamaniami stwierdzono m. in.: hipomagnezemię u 13; hiperfosfatemię u 8; hiper-magnezurię u 35; hiperkalciurię u 10, a zmniejszone wydalenie jonów wapnia z moczem u 26. Ni-

(Z-score < -2.0 standard deviations) was found in 26/81 (32.1%) of the study group patients and only 5/31 (16%) of the controls. Mean values and differences between the groups can be found in Table 3.

The following abnormalities of calcium-phosphate-magnesium metabolism indices were seen in the group of children with fractures: hypomagnesaemia (13 children), hyperphosphataemia (8), hypermagnesaemia (35), hypercalciuria (10), and reduced urinary calcium ion excretion (26). Low PTH levels were found only in 4 patients in the study group, and slightly increased PTH in one patient in the study group and one in the control group. We determined decreased levels of the liver metabolite of vitamin D in 20 children (24.7%) with a history of multiple fractures (a marked decrease in 9 children) and in 6 controls.

skie stężenia PTH stwierdzono jedynie u 4 pacjentów z grupy badanej, zaś nieznacznie podwyższone u jednego z grupy badanej i jednego z porównawczej. U 20 dzieci (24,7%) z wielokrotnymi złamaniami kości w wywiadzie wykazano obniżone stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D (w tym u 9 znacznego stopnia), zaś w grupie porównawczej u 6.

Markery obrotu kostnego oznaczono u 75 dzieci z grupy badanej i 31 z grupy porównawczej. Stwierdzono m.in. zwiększoną aktywność izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej u 29/75 (38,7%) pacjentów, osteokalcyny u 12 (16%) oraz podwyższone stężenia NTx u 38 (50,7%) badanych. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie średnich wartości stężeń wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowo-magnezowej oraz markerów obrotu kostnego pomiędzy obydwoma grupami.

Analiza zależności pomiędzy wskaźnikami biochemicznymi a gęstością mineralną kości ocenioną metodą DXA wykazała w grupie badanej i porównawczej istotne statystycznie, ujemne korelacje pomiędzy BMD a dobowym wydalaniem fosforu z moczem – im było ono wyższe tym gęstość mineralna kości – niższa. Stwierdzono również u dzieci ze złamaniami, ujemne zależności, istotne statystycznie, pomiędzy wskaźnikami, zarówno kościotworzenia, jak i resorpcji kości a masą kostną: im szybszy był obrót kostny (a zwłaszcza nasilona resorpcja tkanki kostnej) tym niższa gęstość mineralna (czego nie wykazano w grupie porównawczej). Ponadto u dzieci ze złamaniami występowały także niższe wartości BMD Z-score w przypadku wyższego wydalania wapnia z moczem (hiperkalciurii). Omawiane zależności przedstawiono w Tabeli 4.

Mniej liczne i znacznie słabsze korelacje wykazano pomiędzy stężeniami wskaźników biochemicz-

Bone turnover markers were determined in 75 children in the study group and 31 of the controls. Abnormal findings included increased activity of bone alkaline phosphatase in 29/75 (38.7%) patients and of osteocalcin in 12 patients (16%) and elevated NTx in 38 (50.7%) subjects. We did not demonstrate any statistically significant differences in mean levels of calcium-phosphate-magnesium metabolism indices or bone turnover markers between the groups.

An analysis of correlations between biochemical indices and BMD assessed with the DXA method in both groups demonstrated statistically significant negative correlations between BMD and 24-hour urinary phosphorus excretion (the higher the excretion, the lower the BMD). In children with fractures, we also found statistically significant negative relationships between bone formation and resorption indices on the one hand and bone mass on the other – the more rapid the bone turnover (and especially increased bone resorption), the lower the BMD. This trend was not observed in the control group. Moreover, children with fractures had lower BMD Z-scores if increased urinary calcium excretion was present (hypercalciuria). These relations are presented in Table 4.

The correlations between biochemical marker levels and calcaneus ultrasound indices were less numerous and considerably less robust. However, we did observe, among others, significantly lower values of some ultrasound parameters in those children with a history of multiple fractures and elevated levels of the bone resorption marker NTx.

Tab. 3. Wartości średniej arytmetycznej pomiarów bezwzględnych i względnych (Z-score) badania ultradźwiękowego w grupie dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości w wywiadzie i w grupie porównawczej oraz poziom istotności różnic pomiędzy grupami [różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką (dla $p < 0,05$)]

Tab. 3. Arithmetic means of absolute (BMD) and relative (Z-score) ultrasound indices in the study group (children with a history of multiple fractures) and the control group, and the level of significance of the differences between the groups [statistically significant differences are marked in bold (for $p < 0.05$)]

Parametr ultradźwiękowy	Grupa badana	Grupa porównawcza	p
Ultrasound index	study group (n=81)	control group (n=31)	
Stiffness [%]	75.4	79.0	0.709
SOS [m/s]	1524.8	1532.6	0.207
BUA [dB/MHz]	102.9	104.7	0.636
Z-score Stiffness	-0.86	-0.27	0.039
Z-score SOS	-1.33	-0.79	0.036
Z-score BUA	-0.19	0.32	0.097

Tab. 4. Analiza zależności pomiędzy wartościami bezwzględnymi (BMD) oraz względnymi (Z-score) parametrów badania densytometrycznego a wskaźnikami biochemicznymi w grupie dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości w wywiadzie oraz w grupie porównawczej [przedstawiono korelacje istotne statystycznie, zaznaczono pogrubioną czcionką (dla $p < 0,05$)]

Tab. 4. Analysis of correlations of absolute (BMD) and relative (Z-score) densitometric indices and the biochemical markers in the study group (children with a history of multiple fractures) and the control group, and the level of significance of the differences between the groups [statistically significant differences are marked in bold (for $p < 0.05$)]

Wskaźnik biochemiczny Biochemical index	BMD total body		BMD spine		Z-score total body		Z-score spine	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Grupa badana (n=81)/ The study group(n=81)								
Wapń – surowica (mg/dl)	-0.265	0.021	-0.290	0.009	-0.215	0.059	-0.149	0.189
Serum calcium (mg/dl)								
Fosfor – surowica (mg/dl) Serum phosphorus (mg/dl)	-0.496	0.000004	-0.446	0.00003	-0.182	0.107	-0.069	0.541
Wapń – DZM (mg/kg/doba) Calcium – 24 hr urine collection (mg/kg/24hr)	-0.196	0.086	-0.214	0.057	-0.328	0.003	-0.281	0.011
Fosfor – DZM (mg/kg/doba) Phosphorus – 24 hr urine collection (mg/kg/24hr)	-0.293	0.009	-0.272	0.015	-0.059	0.606	-0.069	0.542
Osteokalcyna Osteocalcin	-0.195	0.113	-0.242	0.045	0.028	0.817	-0.004	0.969
IzkFA (U/l) (ng/ml)	-0.259	0.029	-0.276	0.019	-0.148	0.215	-0.156	0.186
Bone alkaline phosphatase (U/l) (ng/ml)								
NTx/Kr	-0.342	0.004	-0.340	0.003	-0.139	0.248	-0.084	0.481
NTx/Cr								
Grupa porównawcza (n=31)/ The control group(n=31)								
Magnez – DZM (mg/kg/doba) Magnesium – 24hr urine collection (mg/kg/24hr)	-0.277	0.138	-0.442	0.014	-0.041	0.824	-0.189	0.307
Fosfor – DZM (mg/kg/doba) Phosphorus – 24hr urine collection (mg/kg/24hr)	-0.389	0.033	-0.544	0.002	-0.062	0.740	-0.292	0.110

nych a parametrami badania ultradźwiękowego kości piętowej. Jednakże i w tym przypadku obserwowano m.in. istotnie niższe wartości niektórych parametrów ultradźwiękowych u tych dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości w wywiadzie, u których występowały wyższe wartości markera resorpcji kości – NTx.

DYSKUSJA

Pogłębienie wiedzy w zakresie różnorodnych czynników sprzyjających złamaniom, przy tendencji do wzrostu częstości ich występowania w wieku roz-

DISCUSSION

Advancing our knowledge of various fracture-promoting factors, in view of increasing incidence of fractures among children and adolescents, is a key

wojowym, stanowi kluczowy cel, który pozwoli podjąć ogólnopopulacyjne działania prewencyjne zmieniające tę sytuację [1]. W etiopatogenezie bierze się pod uwagę szereg czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych [3,4,6,7,8], ważne jest także ustalenie wpływu masy kostnej i wskaźników obrotu kostnego na występowanie złamań [1,5,9].

Jak wynika z piśmiennictwa, złamania dotyczą najczęściej dziewczynek pomiędzy 11 a 12 rokiem życia oraz chłopców pomiędzy 13 a 14 rokiem życia [5,10], podobnie w naszej pracy najliczniejszą grupę stanowiły dziewczęta w wieku 11-12 lat i chłopcy w wieku 10-14 lat. Analogicznie jak w badaniach innych autorów [2,11] również w naszych – częściej złamań doznawali chłopcy (53/81, tj. 65%) w porównaniu do dziewcząt (28/81, 34%). Podobne spostrzeżenia wysuwają Ferrari [5] i Landin [12], którzy wykazali, iż złamaniom uległo około 42% chłopców i 27% dziewczynek, w badaniach Krabbe natomiast 15-19% złamań dotyczyło płci męskiej, a 11% płci żeńskiej [13]. Clark i wsp. stwierdzili także wyższe ryzyko złamania u chłopców w porównaniu z dziewczętami, co jest tłumaczone większymi ryzykownymi zachowaniami i zwiększoną urazowością u chłopców [1].

Zaburzenia mineralizacji kości są często wykrywane dopiero po złamaniu na podstawie badania rentgenowskiego. Podstawowym kryterium diagnostycznym w ocenie masy kostnej jest badanie densytometryczne wykonywane metodą DXA. W ocenianej przez nas grupie dzieci ze złamaniami, aż u 52/81 (64%), stwierdziliśmy obniżenie gęstości mineralnej kości w badaniu DXA, w tym u 23 stanowiło ono podstawę, jako kryterium densytometryczne, rozpoznania osteoporozy, a u 29 – osteopenii. Wśród doniesień w piśmiennictwie o wpływie masy kostnej na ryzyko złamań u dzieci należy wymienić badania Clark'a i wsp. [1], Ferrari i wsp. [5] oraz Manias'a z zespołem [4], którzy podkreślają związek BMD ze zwiększonym ryzykiem złamań. I tak, w badaniach Manias i wsp. dzieci z wielokrotnymi złamaniami miały znacząco niższe, aniżeli grupa kontrolna, wartości BMD i BMC w badaniu densytometrycznym [4]. Key i wsp. analizując gęstość mineralną kości u 16 dzieci ze złamaniami w wyniku niewielkiego urazu stwierdzili u 15/16 osteoporozę lub osteopenię rozpoznaną z uwzględnieniem pomiarów różnych odcinków kości metodą DXA [14]. W prezentowanej pracy najważniejszym czynnikiem predysponującym do złamań (u 2/3 badanych) było obniżenie gęstości mineralnej szkieletu, a tym samym masy kostnej, co jest zgodne z wnioskami wymienionych autorów.

W niniejszym doniesieniu stwierdzono również znacznie obniżone wartości przynajmniej jednego

goal the attainment of which will enable population-wide preventive action to change the situation [1]. Several factors, both genetic and environmental, are taken into consideration as regards the aetiopathogenesis of fractures [3,4,6,7,8]. It is also important to determine the effect of bone mass and bone turnover indices on fracture incidence [1,5,9].

According to professional literature, fractures occur most commonly in girls between 11 and 12 years old and boys between 13 and 14 years old [5, 10]. In our study the situation was similar, with girls aged 11-12 years and boys aged 10-14 years constituting the largest group. In our study, as in studies conducted by other authors [2,11], fractures were experienced more frequently by boys (53/81, i.e. 65%) as compared with girls (28/81, 34%). Similar findings were obtained by Ferrari [5] and Landin [12], who demonstrated that approx. 42% of boys and 27% of girls had experienced fractures, and in Kraabe's study 15-19% of fractures were experienced by boys and 11% by girls [13]. Clark et al. also reported a higher risk of fracture in boys as compared with girls, which was put down to boys taking up more risky behaviour and suffering more injuries [1].

Bone mineralization disorders are frequently diagnosed on the basis of an X-ray only after the patient suffers a fracture. The DXA densitometric examination is a basic diagnostic criterion in bone mass assessment. In the study group, a DXA examination found reduced BMD in as many as 52/81 patients (64%). Osteoporosis was diagnosed according to this densitometric criterion in 23 patients and osteopaenia in 29. The effect of bone mass on the risk of fractures in children has been studied, among others, by Clark et al. [1], Ferrari et al. [5], and Manias et al. [4]. They all emphasised the influence of BMD on increased risk of fractures. In the study by Manias et al., children with multiple fractures had considerably lower values of BMD and BMC on densitometry [4] than the control group. Key et al. analysed bone mineral density in 16 children with fractures following a slight trauma and found osteoporosis and osteopaenia in 15/16 children, the diagnosis being based on DXA-based measurements of different segments of the skeleton [14]. In the present study, the most important factor predisposing to the occurrence of fractures (in 2/3 subjects) was the reduction both skeletal BMD, and thus in bone mass, which is consistent with the conclusions drawn by the above-mentioned authors.

The present study also found considerably decreased values of at least one of the parameters determined during the ultrasound examination of the calcaneus ($Z\text{-score} < -2.0$). These abnormalities were demon-

z parametrów badania ultradźwiękowego kości piętowej (Z-score poniżej -2,0); wykazano je dwukrotnie częściej u pacjentów z grupy badanej (32,1%) w porównaniu z grupą dzieci bez wielokrotnych złamań kości (16%). Wyniki uzyskane na podstawie badania ultradźwiękowego mogą wskazywać na udział upośledzonej struktury kości jako czynnika przyczynowego złamań; w piśmiennictwie bowiem sugeruje się możliwość oceny struktury kości z użyciem ultradźwięków [15,16,17,18,19].

Jak przedstawiono wcześniej w naszych badaniach, u 17 dzieci ze złamaniami można obniżoną gęstość mineralną kości uznać za wtórną do przewlekłej choroby rozpoznanej u tych pacjentów, przy czym u 10 z nich stosowano w terapii glikokortykosteroidy; negatywny wpływ tych leków na metabolizm kostny jest powszechnie znany [20,21,22]. Jednakże większość naszych badanych charakteryzowała się spontanicznym obniżeniem mineralizacji kości, której przyczyny podczas niniejszych badań nie udało się wyjaśnić.

Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowo-magnezowej wykazała występowanie licznych nieprawidłowości biochemicznych w grupie dzieci ze złamaniami, a najczęściej obserwowano hipomagnezemię – u 13 pacjentów, hiperkalciurię u 10 oraz hiper-magnezurię u 35. Podobne wyniki uzyskaliśmy w naszych wcześniejszych pilotażowych badaniach w mniejszej grupie dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości [23].

Jak wiadomo witamina D pełni ważną rolę w procesach wzrostu i mineralizacji kości, a zatem jej niedobór prowadzi do nadmiernej utraty masy kostnej, co z kolei przyczynić się może do rozwoju osteoporozy [24,25]. Zwrócenia uwagi w naszych badaniach wymaga obniżone stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D u 20 pacjentów (24,7%) z grupy z wielokrotnymi złamaniami kości w wywiadzie (w tym u 9 znacznego stopnia). Niedobór ten występował trzykrotnie częściej w grupie dzieci ze złamaniami w stosunku do porównawczej, co pozwala na podkreślenie dużego znaczenia niedoboru witaminy D w etiologii złamań kości w wieku rozwojowym.

Analiza zależności pomiędzy stężeniami wskaźników biochemicznych i markerów obrotu kostnego a gęstością mineralną kości (BMD) ocenianą metodą DXA wykazała istotnie przyspieszony obrót kostny ze szczególnym nasileniem procesu resorpcji u dzieci ze złamaniami; w tej grupie badanych było również zwiększone wydalenie jonów z moczem. Spostrzeżenia te w sposób wyraźny dowodzą głębokich zaburzeń metabolizmu kostnego związanych głównie z osteoporozą i osteopenią, w przebiegu których występują złamania kości.

strated twice as often in the study group (32.1%) as in the control group (16%). The results of ultrasound assessment may point to disrupted bone structure as a causal factor in fractures, because professional literature suggests the possibility of assessing bone structure with an ultrasound examination [15,16,17,18,19].

As was shown earlier in this paper, the reduced BMD in 17 children with fractures could be regarded as secondary to a coexisting chronic disease. What is more, glucocorticosteroids had been administered to 10 of those patients, and the negative effect of these drugs on bone mineral metabolism is widely known [20,21,22]. We observed, however, spontaneous reduction in bone mineralization in the majority of our patients, the cause of which could not be elucidated during the study.

The assessment of calcium-phosphate-magnesium metabolism demonstrated numerous biochemical abnormalities in the study group. Most frequently they were hypomagnesaemia (13 patients), hypercalciuria [10] and hypermagnesia [35]. Similar results had been obtained in our earlier pilot study including a smaller group of children with multiple fractures [23].

Vitamin D is known to have an important role in skeletal growth and mineralization, so its deficiency leads to excessive loss of bone mass, which may in turn contribute to the development of osteoporosis [24,25]. It needs to be noted that, in our study, the levels of the liver metabolite of vitamin D were reduced in 20 patients (24.7%) in the group with a history of multiple fractures (including 9 patients with major reductions). The deficiency occurred 3 times more often in the study group than in the control group, which emphasises a considerable significance of vitamin D deficiency in the aetiology of fractures in childhood and adolescence.

The analysis of correlations between the levels of biochemical indices and bone turnover markers versus BMD (DXA method) demonstrated significantly accelerated bone turnover with particular intensification of bone resorption in the children with fractures. We also observed increased excretion of ions in urine in this group. These observations clearly demonstrate the presence of a marked derangement of bone mineral metabolism. It is associated mainly with osteoporosis and osteopaenia, in the course of which patients experience fractures.

The results of this study point to the utility of a detailed assessment of calcium-phosphate metabolism and BMD in children with multiple fractures. In abnormalities are detected, it is necessary to commence supplementation, both of calcium preparations and, most of all, of vitamin D, whose deficiency

Wyniki niniejszych badań wskazują na zasadność pogłębionej oceny gospodarki wapniowo-fosforowej i gęstości mineralnej kości u dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości konieczne jest włączenie suplementacji, zarówno preparatami wapnia, ale przede wszystkim witaminą D, której niedobór jest często obserwowany w populacji wieku rozwojowego, w tym szczególnie w sytuacji obniżonej gęstości mineralnej.

WNIOSKI

1. W naszych badaniach czynnikiem najczęściej predysponującym do złamań kości u dzieci i młodzieży okazało się obniżenie gęstości mineralnej szkieletu, a tym samym masy kostnej; stwierdzono je u około 2/3 pacjentów z wielokrotnymi złamaniami w wywiadzie.
2. Przyspieszony obrót kostny, a zwłaszcza nasilona resorpcja tkanki kostnej, wskazuje na pogłębione zaburzenia metabolizmu kostnego w grupie dzieci i młodzieży ze złamaniami kości w wywiadzie.
3. Niedobór witaminy D w organizmie stwierdzono u ponad trzykrotnie większej liczby dzieci ze złamaniami w odniesieniu do grupy porównawczej, co wskazuje na rolę hipowitaminozy D w etiopatogenezie powstawania złamań kości, również w wieku rozwojowym.
4. U około 1/3 pacjentów do wielokrotnych złamań kości dochodzi w przebiegu chorób przewlekłych, w tym wymagających stosowania w leczeniu glikokortykosteroidów.
5. W przypadku powtarzających się w wieku rozwojowym złamań kości należy wykonać badanie ilościowe masy kostnej oraz oznaczenia wskaźników gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforowej, a także markerów obrotu kostnego w celu wykluczenia obniżenia gęstości mineralnej szkieletu jako przyczyny wielokrotnych złamań.

cy is frequently observed in the population of children and adolescents, especially in the setting of decreased BMD.

CONCLUSIONS

1. In our study the factor which most frequently predisposed to fractures in children and adolescents was reduced BMD, which also indicated a reduction in bone mass. This abnormality was diagnosed in approx. 2/3 of the patients with a history of multiple fractures.
2. Accelerated bone turnover, and, particularly, increased bone resorption, indicates a marked derangement of bone metabolism in children and adolescents with a history of fractures.
3. Vitamin D deficiency was confirmed in more than three times as many children in the study group in comparison with the control group, which indicates the importance of hypovitaminosis D in the aetiopathogenesis of fractures, also in childhood and adolescence.
4. In approx. a third of the patients the multiple fractures were due to chronic diseases, including those requiring glucocorticosteroid treatment.
5. In case of repeated fractures in childhood and adolescence, it is necessary to perform a quantitative assessment of bone mass and determine the indices of calcium-phosphate-magnesium metabolism and bone turnover markers, in order to rule out reduced BMD as the cause of multiple fractures.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006;21(9):1489-95.
2. Lyons RA, Delahunty AM, Kraus D i wsp. Children's fractures: a population based study. *Inj Prev* 1999; 5(2):129-32.
3. Konstantynowicz J, Białokoz-Kalinowska I, Motkowski R i wsp. The characteristics of fractures in Polish adolescents aged 16-20 years. *Ost Int* 2005;16:1397- 403.
4. Manias K, McCabe D, Bishop N. Fractures and recurrent fractures in children; varying effects of environmental factors as well as bone size and mass. *Bone* 2006;39:652-7.
5. Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? *J Bone Miner Res* 2006;21(4):501-7.
6. Bonjour JP, Chevalley T, Rizzoli R, Ferrari S. Gene-environment interactions in the skeletal response to nutrition and exercise during growth. *Med Sport Sci* 2007;51:64-80.
7. Ma D, Jones G. Television, computer, and video viewing; physical activity; and upper limb fracture risk in children: a population-based case control study. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11):1970-7.
8. Goulding A. Risk factors for fractures in normally active children and adolescents. *Med Sport Sci* 2007; 51:102-20.

9. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(10): 2011-8.
10. Bailey DA, Wedge JH, McCulloch RG, Martin AD, Bernhardson SC. Epidemiology of fractures of the distal end of the radius in children as associated with growth. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:1225-31.
11. Jones IE, Williams SM, Dow N, Goulding A. How many children remain fracture-free during growth? A longitudinal study of children and adolescents participating in the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study. *Osteoporos Int* 2002;13(12): 990-5.
12. Landin LA: Fracture patterns in children. Analysis of 8,682 fractures with special reference to incidence, etiology and secular changes in a Swedish urban population 1950-1979. *Acta Orthop Scand Suppl* 1983;202: 1-109.
13. Krabbe CA, Rutten JP, Phiri Y, Heiji HA. Prevalence and outcome of paediatric and adolescent limb fractures in rural Zambia. *S Afr J Surg* 2003; 41(4):89-91.
14. Key LL Jr, Ries W, Madyastha P, Reed F. Juvenile osteoporosis: recognizing the risk. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 Suppl 3: 683-6.
15. Halaba Z, Pluskiewicz W. Ocena rozwoju szkieletu u dzieci i młodzieży przy użyciu ilościowej metody ultradźwiękowej. *Terapia* 2001; 11: 40-2.
16. Halaba Z, Pluskiewicz W. Ocena rozwoju szkieletu w grupie zdrowych chłopców w wieku 9-15 lat przy zastosowaniu ilościowej metody ultradźwiękowej. *Pediatr Pol* 2000;75(8):681-4.
17. Lappe J, Stegman M, Davies K, Barber S, Recker R. A prospective study of quantitative ultrasound in children and adolescents. *J Clin Densitom* 2000; 3(2):167-75.
18. Chlebna-Sokół D, Rusińska A, Błaszczuk A, Lewiński A, Loba-Jakubowska E. Ocena porównawcza ilościowych badań kości u dzieci metodą DXA i ultradźwiękową. *Przegl Ped* 2003; 33(1):54-9.
19. Funke M, Kopka L, Vosschenrich R i wsp. Broadband ultrasound attenuation in diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. *Radiology* 1995; 194:77-81.
20. Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, Rejnmark L, Sorensen HT, Mosekilde L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med* 2003; 254(5): 486-93.
21. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA i wsp. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5): 691-5.
22. Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (5):913-8.
23. Chlebna-Sokół D, Błaszczuk A, Loba-Jakubowska E, Michałus I, Kulińska K. Czy wielokrotne złamania kości w wieku rozwojowym mogą świadczyć o zaburzeniach metabolizmu kostnego? *Post Osteoartrologii* 2003; 14(3):61-4.
24. Marciniowska-Suchowierska E. Vitamin D: contemporary status of knowledge. Using of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pol Arch Med Wewn* 2002;107(2):111-9.
25. Klein GL, Langman CB, Herndon DN. Vitamin D depletion following burn injury in children: a possible factor in post-burn osteopenia. *J Trauma* 2002; 52(2): 346-50.

Liczba słów/Word count: 6163

Tabele/Tables: 4

Ryciny/Figures: 1

Piśmiennictwo/References: 25

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Izabela Michałus

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

Tel/fax: (0-42) 61-77-715, e-mail: propedeutyka@usk4.umed.lodz.pl

Otrzymano / Received

Zaakceptowano / Accepted

06.07.2008 r.

23.11.2008 r.