

Jadwiga AMBROSZKIEWICZ¹
 Tomasz MACIEJEWSKI²
 Magdalena CHEŁCHOWSKA¹
 Joanna GAJEWSKA¹
 Teresa LASKOWSKA-KLITA¹

Stężenia markerów obrotu kostnego w surowicy krwi kobiet ciężarnych palących tytoń oraz w krwi pępowinowej noworodków

Concentrations of serum bone turnover markers in smoking pregnant women and in umbilical cord blood of newborns

¹Zakład Badań Przesiewowych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie
 Kierownik: Dr *Mariusz Ołtarzewski*

²Klinika Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie
 Kierownik: Dr *Tomasz Maciejewski*

Dodatkowe słowa kluczowe:

palenie tytoniu
 ciąża
 osteokalcyne
 C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I

Additional key words:

smoking
 pregnancy
 osteocalcin
 C-terminal telopeptide of type I collagen

Szkodliwość palenia tytoniu wiąże się z wieloma nieprawidłowościami w funkcjonowaniu organizmu, w tym także z zaburzeniami metabolizmu kostnego. Znajduje to potwierdzenie w piśmiennictwie na temat obniżonej gęstości mineralnej kości u osób palących. Niewiele jest prac dotyczących biochemicznych markerów tworzenia i resorpcji kości u kobiet palących w ciąży oraz analizy tych parametrów w układzie matka-noworodek. Celem pracy była ocena wpływu palenia tytoniu przez kobiety ciężarne na stężenia wskaźników metabolizmu kostnego we krwi matek i ich noworodków. Badaniem objęto 43 kobiety ciężarne, będące pod opieką Kliniki Ginekologiczno-Położniczej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Kobiety podzielono na dwie grupy badane: kobiety palące (n=22) i niepalące (n=21) podczas ciąży. Materiałem do badań była krew żylna oraz krew pępowinowa pobierana w dniu porodu. Stężenie markerów obrotu kostnego (osteokalcyne – OC i usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I – CTX) oznaczono metodami immunoenzymatycznymi. W całej grupie kobiet stwierdzono znamienne wyższe stężenia wskaźników metabolizmu kostnego w krwi pępowinowej w stosunku do oznaczanych w krwi żylnych matek. Średnie stężenie OC w krwi pępowinowej wynosiło: $70,4 \pm 19,3$ ng/ml w porównaniu do $16,6 \pm 5,8$ ng/ml w krwi żylnych (p<0,0001), natomiast markera resorpcji – CTX, odpowiednio: $1,02 \pm 0,28$ ng/ml oraz $0,71 \pm 0,24$ ng/ml (p<0,001). W surowicy krwi matek palących tytoń w czasie ciąży oraz u niepalących stwierdzono podobne wartości osteokalcyne ($17,9 \pm 7,1$ ng/ml i $15,3 \pm 3,8$ ng/ml) oraz CTX ($0,69 \pm 0,21$ ng/ml i $0,64 \pm 0,27$ ng/ml). Natomiast we krwi pępowinowej palaczek stężenia OC były prawie 2-krotnie niższe niż u matek niepalących (p<0,0001), a markera resorpcji CTX było nieznacznie podwyższone. W obu badanych grupach obserwowano silne istotne powiązania (p<0,0001) po-

Smoking is proved to be harmful to many aspects of human health. In many papers lower bone mineral density and differences in bone metabolism in patients who smoke were shown. However, little is known about biochemical bone formation and resorption markers in women who smoke during pregnancy as well as in their newborn. The aim of the study was to assess whether the smoking during pregnancy has an effect on the serum levels of bone metabolism markers in maternal and umbilical cord blood. The study consisted of 43 pregnant women under surveillance at the Obstetrics and Gynecology Clinic of the Institute of Mother and Child in Warsaw. They were divided into two groups: smoking (n=22) and non-smoking (n=21) pregnant women. The serum concentration of bone turnover markers (osteocalcin – OC and C-terminal telopeptide of type I collagen – CTX) were determined by immunoenzymatic method in maternal and umbilical cord blood obtained at the time of delivery. In the whole studied group concentration of bone metabolism markers were significantly higher in umbilical cord blood than in maternal blood. In umbilical cord blood mean concentration of osteocalcin was: 70.4 ± 19.3 ng/ml whereas in maternal serum it was 16.6 ± 5.8 ng/ml (p<0.0001). Moreover, the level of the resorption marker CTX was 1.02 ± 0.28 ng/ml and 0.71 ± 0.24 ng/ml (p<0.0001), respectively. In serum of both smoking and non-smoking mothers similar values of osteocalcin (17.9 ± 7.1 ng/ml versus 15.3 ± 3.8 ng/ml) and CTX (0.69 ± 0.21 ng/ml versus 0.64 ± 0.27 ng/ml) were observed. However, in umbilical cord blood of smokers, the concentration of OC was about 2-fold lower (p<0.0001), while the CTX level was slightly higher than in the non-smoking group. In both groups significant correlation (p<0.0001) between concentration of CTX in mothers and their newborns were found. Our results in-

Adres do korespondencji:
 Dr Jadwiga Ambroszkiewicz
 Zakład Badań Przesiewowych
 Instytut Matki i Dziecka
 01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17a
 Tel. (+22) 327 72 60
 e-mail: jagodom7@yahoo.com

między stężeniami markera resorpcji kości (CTX) we krwi matki i u jej dziecka. Uzyskane wyniki wskazują, że palenie tytoniu przez matkę w okresie ciąży ma negatywny efekt na proces kościotworzenia u płodu, co znajduje odzwierciedlenie w obniżeniu poziomu osteokalcyny w krwi pępowinowej noworodka. Może to być jedną z przyczyn późniejszych nieprawidłowości w metabolizmie kostnym w okresie dzieciństwa i w życiu dorosłym.

Wstęp

Szybkość przemian w układzie kostnym może być oceniana za pomocą biochemicznych markerów obrotu kostnego, które odzwierciedlają aktywność wszystkich procesów przebudowy odbywających się w danym czasie w obrębie całego szkieletu. Są to białka, enzymy lub fragmenty cząsteczek syntetyzowane bądź degradowane w aktywnych metabolicznie komórkach kości: osteoblastach i osteoklastach. Wśród markerów obrotu kostnego wyróżnia się wskaźniki procesu kościotworzenia (np. osteokalcyna) oraz procesu resorpcji kości (np. usieciowane terminalne peptydy kolagenu typu I) [6].

Osteokalcyna (ang. *osteocalcin*, OC) jest niekolagenowym białkiem macierzy kostnej, które jest syntetyzowane w dojrziałym osteoblastach. Ludzkie osteoblasty produkują najpierw cząsteczkę pre-pro-osteokalcyny, składającą się z 23 reszt aminokwasowych, następnie 26 aminokwasowy propeptyd oraz 49 aminokwasowy dojrział osteokalcynę. Syntezę OC stymuluje aktywny metabolit witaminy D – 1,25 dihydroksywitamina D, natomiast w procesie posttranslacyjnej karboksylacji nowo zsyntetyzowanego białka istotną rolę odgrywa witamina K. Fizjologiczna funkcja osteokalcyny nie jest dokładnie poznana, ale przypisuje się jej udział w aktywacji osteoblastów, regulacji obrotu kostnego i mineralizacji osteoidu. Zsyntetyzowane białko jest deponowane w macierzy kostnej, a niewielka jego ilość (około 20%) przedostaje się do krwiobiegu. Oznaczanie osteokalcyny w surowicy krwi uznawane jest jako specyficzny marker procesu kościotworzenia [3].

Wśród wskaźników resorpcji kości do najbardziej swoistych zaliczane są produkty metabolizmu kolagenu typu I, uwalniane podczas osteoplastycznej degradacji kości. Są to zarówno fragmenty zawierające wiązania sieciujące, jak i N- i C-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I. C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (ang. *C-terminal telopeptide of type I collagen*, CTX) jest oktapeptydem specyficznym dla karboksylowej części łańcucha polipeptydowego $\alpha 1$ kolagenu typu I i występuje w dwóch formach izomerycznych α i β . Natywną formą CTX jest forma α , która w procesie posttranslacyjnej modyfikacji białek może ulegać β -izomeryzacji. Proces ten nasila się wraz z wiekiem, w związku z tym u dzieci i młodzieży α -CTX, a u dorosłych β -CTX jest formą dominującą ilościowo nad innymi odmianami tego peptydu. Oznaczanie tego markera w surowicy krwi jest przydatne do oceny tempa resorpcji kości [10].

Metabolizm kośćca i jego dynamika zmieniają się wraz z rozwojem osobniczym, począwszy od życia płodowego aż do okre-

dicate the negative influence of smoking during pregnancy on the fetal's bone formation process. This is reflected in lower osteocalcin level in umbilical cord blood and might be one of the causes of bone metabolism disturbances later during childhood and even in adult life.

Celem pracy była ocena biochemicznych markerów tworzenia i resorpcji kości u kobiet palących tytoń w okresie ciąży oraz analiza tych parametrów w układzie matka – noworodek.

Materiał i metody

Badaniami objęto 43 kobiety ciężarne, będące pod opieką Kliniki Ginekologii i Położnictwa Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Kobiety podzielono na dwie grupy. Grupę pierwszą stanowiły kobiety palące tytoń w okresie ciąży (n=22), a do grupy drugiej zaliczono pacjentki niepalące (n=21). Oceny palenia tytoniu dokonano na podstawie badań ankietowych z wykorzystaniem autorskiego kwestionariusza ankiety. Zgromadzono dane z wywiadu lekarskiego dotyczące przebiegu ciąży, a po porodzie uzupełniono informacjami o masie urodzeniowej dziecka i jego stanie ocenionym według skali Apgar. (Tabela I) Protokół badań został zatwierdzony przez Komisję Etyczną przy IMD, a pacjentki wyraziły pisemną zgodę na pobranie krwi i zostały poinformowane o istocie i celowości ich wykonania.

Materiałem do badań była krew żylna kobiet oraz krew pępowinowa noworodków. Próbkę krwi pobierano od kobiet z żyły łokciowej w dniu porodu przy okazji wykonywania badań podstawowych. Krew pępowinową mieszaną pobierano bezpośrednio po porodzie, po odpięciu noworodka, przed urodzeniem łożyska, z zaklemowanego fragmentu pępowiny. Uzyskaną z krwi żyłnej i pępowinowej surowicę, zamrażano i przechowywano w temperaturze -20°C do czasu wykonania oznaczeń.

Stężenie osteokalcyny oznaczono metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem dwóch przeciwciał monoklonalnych za pomocą zestawów N-Mid Osteocalcin firmy Nordic Bioscience Diagnostics (Dania). Metoda ta pozwala oznaczać zarówno całą nie-

su starości. U kobiet ciężarnych metabolizm kostny jest nasilony, a wartości biochemicznych markerów obrotu kostnego wzrastają w przebiegu ciąży i osiągają najwyższe wartości przed porodem. Dotyczy to markerów resorpcji kości, których stężenia ulegają istotnemu wzrostowi w drugim i trzecim trymestrze ciąży [16,21]. Także aktywność kostnej frakcji fosfatazy alkalicznej (BALP) jest najniższa w I trymestrze i ulega istotnemu wzrostowi w II i III trymestrze ciąży. Natomiast poziom drugiego markera kościotworzenia – OC jest najwyższy w I trymestrze i stopniowo maleje w kolejnych etapach ciąży [1]. Różnice dotyczące tendencji zmian stężeń markerów procesu kościotworzenia mogą wynikać z faktu, że OC i BALP są wskaźnikami różnych etapów tworzenia macierzy kostnej: BALP uwalniany jest do krwiobiegu w środkowej fazie tworzenia kośćca, czyli podczas dojrzewania macierzy kostnej, a OC – w końcowej fazie odpowiadającej za mineralizację.

Istnieje wiele czynników niekorzystnie oddziaływujących na stan kośćca, wśród nich na uwagę zasługuje palenie tytoniu. Szczególnie istotnym problemem jest palenie kobiet ciężarnych i szkodliwy wpływ dymu tytoniowego na zdrowie płodu i noworodka, w tym na stan jego układu kostnego [4,8,15]. W literaturze są doniesienia o niższej masie urodzeniowej, a także obniżonej gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) u noworodków matek palących [11].

Tabela I

Charakterystyka badanych grup kobiet ciężarnych palących tytoń podczas ciąży oraz niepalących
Characteristics of the studied groups of women smoking during pregnancy and non smoking

	Kobiety palące	Kobiety niepalące
N	22	21
Wiek pacjentki (lata)	26 (17-38)	27 (24-35)
Wiek ciążowy (tygodnie)	39 (36-40)	38 (36-41)
Liczba wypalanych papierosów/dzień	10 (5-20)	–
Stan noworodka wg skali Apgar	8 - 10	10

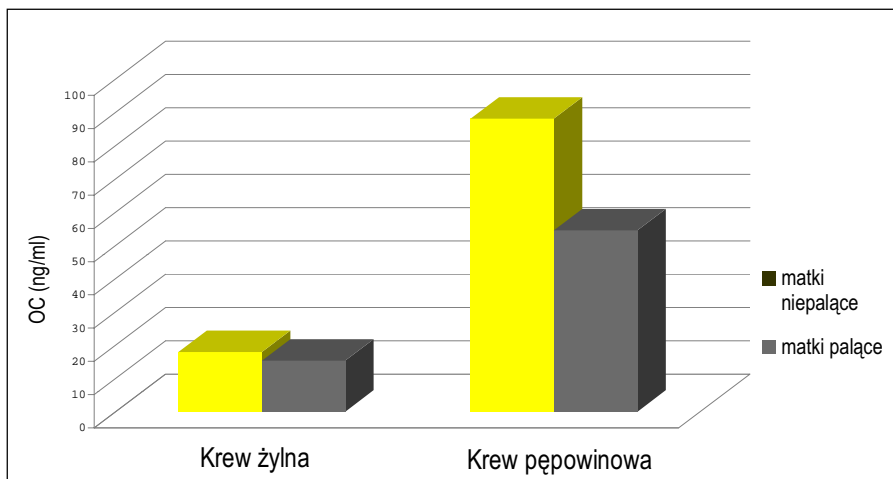
Dane przedstawiono jako mediany i zakresy

Tabela II

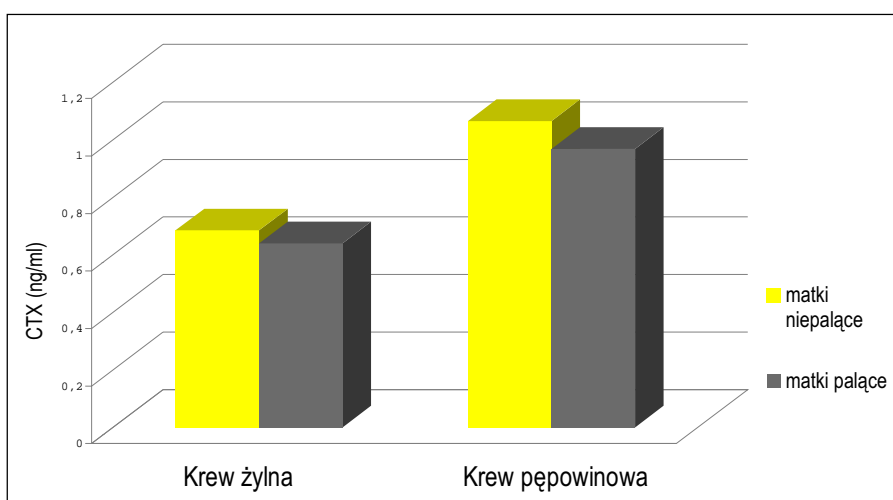
Współczynniki korelacji Pearsona pomiędzy markerami obrotu kostnego w grupie matek palących i niepalących w czasie ciąży

The Pearson's correlation coefficient for the relationships between serum bone turnover markers in groups of smoking and non smoking women

	Matki palące		Matki niepalące	
	r	p	r	p
OC matka/OC dziecko	0,0580	NS	0,2219	NS
CTX matka/ CTX dziecko	0,7612	p<0,0001	0,5094	p<0,001
OC matka/ CTX matka	0,0364	NS	0,1929	NS
OC dziecko/ CTX dziecko	0,0245	NS	0,1028	NS



Rycina 1
Stężenie OC we krwi żylniej matek palących i niepalących w czasie ciąży oraz w krwi pępowinowej ich noworodków.
Concentration of OC in serum smoking and non-smoking mothers and in umbilical cord blood their newborns.



Rycina 2
Stężenie CTX we krwi żylniej matek palących i niepalących w czasie ciąży oraz w krwi pępowinowej ich noworodków.
Concentration of CTX in serum smoking and non-smoking mothers and in umbilical cord blood their newborns.

naruszoną cząsteczkę osteokalcyny oraz jej 43 aminokwasowy fragment środkowo-N-końcowy. Jest to ważne, ponieważ osteokalcyna jest białkiem, które w temperaturze pokojowej pod wpływem zawartych w surowicy proteaz ulega degradacji. Czułość stosowanego testu wynosiła 0,5 ng/ml, a powtarzalność metody wyrażona współczynnikiem wariacji CV zawierała się w akceptowalnym zakresie 4-7%. Stężenie C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I oznaczano wykorzystując zestawy Serum CrossLaps firmy Nordic Bioscience Diagnostics (Dania), w których dwa monoklonalne przeciwciała o wysokiej swoistości wiążą się z beta-izomerem dwóch oktapeptydów C-końca kolagenu typu I połączonych wiązaniem sieciującym. Zaletą tej metody jest możliwość oznaczania markera resorpcji wraz z markerami tworzenia kości w tej samej próbce surowicy krwi (inne metody pozwalają oznaczać markery resorpcji w moczu). Czułość testu wynosiła 0,020 ng/ml, a współczynnik powtarzalności CV zawierał się w zakresie 3-10%. W celu wykluczenia błędów pomiarowych wszystkie oznaczenia wykonano w powtórzeniach i wyniki poda-

no jako wartości średnie z dwóch pomiarów. Kontrolę jakości wykonano poprzez oznaczenie prób kontrolnych dołączonych do każdego zestawu.

Analizę statystyczną wykonano w oparciu o program Statistica 8.0. Przy badaniu różnic pomiędzy grupami zastosowano test t-Studenta oraz wyznaczono współczynnik korelacji Pearsona. Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

W całej grupie badanych kobiet stwierdzono znamienne wyższe stężenia wskaźników metabolizmu kostnego w krwi pępowinowej w stosunku do oznaczanych w krwi żylniej matek. Średnie stężenie markera tworzenia kości – OC w krwi pępowinowej wynosiło: $70,4 \pm 19,3$ ng/ml versus $16,6 \pm 5,8$ ng/ml w krwi żylniej matek ($p < 0,0001$), natomiast markera resorpcji – CTX: $1,02 \pm 0,28$ ng/ml versus $0,71 \pm 0,24$ ng/ml ($p < 0,0001$).

W surowicy krwi matek palących tytoń w czasie ciąży oraz u niepalących stwierdzono podobne wartości osteokalcyny ($17,9 \pm 7,1$ ng/ml i $15,3 \pm 3,8$ ng/ml), natomiast w krwi pępowinowej dzieci palaczek stężenia

OC były prawie 2-krotnie niższe niż u noworodków matek niepalących ($p < 0,0001$) (rycina 1).

Średnie stężenie markera resorpcji kości nie różniło się w surowicy krwi matek palących i niepalących, natomiast u noworodków matek palących poziom CTX był nieznacznie podwyższony (około 10%) w porównaniu z grupą niepalących (rycina 2).

W obu badanych grupach obserwowano silnie istotne powiązania ($p < 0,0001$) pomiędzy stężeniami markera resorpcji kości (CTX) we krwi matki i u jej dziecka (tabela II).

Średnia masa urodzeniowa dzieci w grupie kobiet palących tytoń w okresie ciąży była niższa o około 200 g w porównaniu z grupą kobiet niepalących. Stan noworodków ocenionych według skali Apgar był dobry i wynosił 10 punktów w grupie matek niepalących i 8-10 punktów u palących (tabela I).

Dyskusja

Pomimo wzrostu świadomości o szkodliwości palenia papierosów, nikotynizm jest nadal czynnikiem ryzyka wystąpienia wielu schorzeń i zaburzeń zdrowotnych. Szacuje się, że obecnie w Polsce pali 43% mężczyzn i 22% kobiet [27]. Palenie tytoniu, poprzez wpływ na zaburzenia metabolizmu kostnego, uznawane jest za niezależny czynnik ryzyka osteoporozy. Znajduje to potwierdzenie w literaturze na temat obniżonej gęstości mineralnej kości oraz różnicach w wartościach wskaźników obrotu kostnego u osób palących (zarówno mężczyzn, jak i kobiet [12,19,22,23]. Oszacowano, że 30-letni okres palenia (około 20 papierosów dziennie) zwiększa 2-krotnie ryzyko złamania kości. Gęstość mineralna kości wykazuje korelację z ilością wypalanych papierosów i czasem trwania nałogu. Hermann et al. [13] badając grupę młodych kobiet duńskich, stwierdzili istotnie obniżone BMD całego szkieletu oraz w regionie kręgosłupa i kości szyjki udowej u palaczek w porównaniu do abstynentek tytoniowych. Stwierdzono także istotny efekt palenia na poziom parametrów biochemicznych związanych z metabolizmem kostnym. U palaczy nie występują zwykle niedobory wapnia, natomiast stwierdza się istotnie obniżone stężenia witaminy D (zarówno 25-hydroksywitamina D, jak i 1,25-dihydroksywitamina D), parathormonu (PTH) oraz markerów procesu tworzenia kości [5,19,22]. Dane dotyczące wskaźników resorpcji kości wykazały, że u palących były one nieznacznie podwyższone (usieciowane telopeptydy kolagenu typu I) lub niezmiennie (pirydynolina i hydroksyprolina) [5,23].

Bardzo niepokojące są doniesienia o wysokim procencie kobiet palących papierosy w okresie ciąży (w Polsce ponad 30%). Powszechnie wiadomo jest, że palenie matki ma bardzo szkodliwy wpływ na płód, który jest narażony na niekorzystne oddziaływanie substancji biologicznie aktywnych zawartych w papierosach. Udowodniono, że dym przenika do płodu przez cały okres ciąży, a łożysko nie stanowi w tym przypadku żadnego zabezpieczenia. Szkodliwość palenia papierosów podczas ciąży wiąże się z niewydolnością łożyska, porodem przedwczesnym, a także niższą masą ciała no-

worodka. Wzrost i masa ciała płodu osiąga plateau około 37 tygodnia ciąży, ale proces mineralizacji kości postępuje do końca ciąży [14,18].

W okresie ciąży metabolizm kostny jest nasilony, a wartości biochemicznych wskaźników obrotu kostnego osiągają wysokie wartości. W literaturze pojawiają się doniesienia o kilkakrotnie wyższych stężeniach parametrów kościotworzenia i resorpcji kości mierzonych w krwi pępowinowej w porównaniu do tych obserwowanych w krwi żyłnej matek [2,25,26]. W naszych badaniach w krwi pępowinowej stwierdziliśmy około 4-krotnie wyższe poziomy osteokalcyny oraz 1,5-krotnie wyższe stężenia CTX w porównaniu z surowicą krwi matek. Podobne wyniki uzyskali *Maghbooli* i wsp. [20].

Epidemiologiczne dane świadczą o zależności pomiędzy masą urodzeniową, masą ciała we wczesnym dzieciństwie a masą kostną w wieku dorosłym. Czynniki modulujące rozwój kośćca podczas życia płodowego są zarówno: dieta matki (zwłaszcza deficyt witaminy D), aktywność fizyczna oraz status hormonalny [14,24]. Czynniki niekorzystne, w tym palenie tytoniu, działające w okresie prenatalnym na rozwój szkieletu mogą powodować osteoporozę w życiu dorosłym [8,15]. Jednakże dane literaturowe dotyczące wpływu palenia matek w ciąży na metabolizm kostny ich dzieci są dotychczas nieliczne i dotyczą głównie obniżonej gęstości mineralnej kości u noworodków matek palących. *Godfrey* i wsp. [11] stwierdzili istotnie niższe (o 11%) BMD całego ciała noworodków matek palących tytoniu w czasie ciąży w porównaniu do noworodków matek niepalących. Udowodniono też, że palenie ciężarnych negatywnie wpływa na czynniki regulujące gospodarkę wapniowo-fosforanową, stwierdzając około 30-40% obniżone stężenia PTH, witaminy D oraz BALP [9,22].

W naszych badaniach wykazaliśmy porównywalne wartości markerów obrotu kostnego w surowicy krwi matek palących tytoniu w czasie ciąży oraz u niepalących. Natomiast w krwi pępowinowej palaczek stężenia OC były prawie 2-krotnie niższe niż u noworodków matek niepalących, a poziom markera resorpcji CTX był nieznacznie (o około 10%) podwyższony w stosunku do abstynentek tytoniowych. Podobne wyniki uzyskali *Colak* et al. [7], którzy stwierdzili obniżone wartości BALP i OC oraz niezmiennione P1CP (C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I) w krwi pępowinowej noworodków matek palących. Podzielone są opinie dotyczące korelacji pomiędzy markerami obrotu kostnego u matki i u jej nowo narodzonego dziecka. *Maghbooli* i wsp. [20] stwierdzili taką zależność w przeciwieństwie do *Yasumizi* i wsp. [26] oraz *Yamaga* i wsp. [25], którzy tej korelacji nie zaobserwowali. W naszych badaniach w obu grupach ko-

biet obserwowaliśmy istotne statystycznie ($p < 0,0001$) powiązania pomiędzy stężeniami markera resorpcji kości (CTX) we krwi matki i krwi pępowinowej.

Obniżone stężenia markerów kościotworzenia w krwi pępowinowej noworodków palących matek mogą świadczyć o zaburzeniu równowagi w obrocie kostnym. Wskaźniki procesu tworzenia kości są produktami syntezy osteoblastów, a nikotyna i inne komponenty dymu tytoniowego wykazują działanie hamujące ich aktywność, co potwierdzono w badaniach na modelach zwierzęcych [12]. Palenie tytoniu wywiera też znaczący efekt na metabolizm wapnia poprzez wpływ na czynniki hormonalne (witamina D, parathormon). Stąd też palenie może powodować hamowanie aktywności osteoblastów zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio poprzez wpływ na stężenia hormonów [17].

Reasumując, nasze wyniki wskazują, że palenie tytoniu w okresie ciąży ma negatywny wpływ na metabolizm układu kostnego noworodka. Szczególnie dotyczy to procesu kościotworzenia, czego odzwierciedleniem jest obniżony poziom osteokalcyny we krwi pępowinowej. Dodatkowo palenie może wzmagać resorpcję kości i prowadzić do zaburzeń równowagi pomiędzy procesami tworzenia i resorpcji. Jest, więc jednym z niekorzystnych czynników mających wpływ na rozwój układu szkieletowego w dzieciństwie i może rzutować na kondycję kośćca w życiu dorosłym, w tym na ryzyko wystąpienia osteoporozy.

Wnioski

1. Wysokie stężenie markerów kościotworzenia i resorpcji kości w krwi pępowinowej odzwierciedla szybkie tempo metabolizmu kostnego u noworodka.

2. Palenie tytoniu podczas ciąży wpływa na obniżenie markerów tworzenia kości u noworodków, co może być niekorzystnym czynnikiem osiągnięcia przez nich prawidłowej szczytowej masy kostnej w wieku dorosłym.

Piśmiennictwo

1. *Ainy E., Ghazi A.A., Azizi F.*: Changes in calcium, 25(OH) vitamin D3 and other biochemical factors during pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 2006, 29, 303.
2. *Alatas O., Colak O., Alatas E. et al.*: Osteocalcin metabolism in late fetal life: fetal and maternal osteocalcin levels. *Clin. Chem.* 1995, 239, 179.
3. *Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Laskowska-Klita T.*: Osteokalcyna i kostna frakcja fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi dzieci zdrowych w zależności od wieku i płci. *Med. Wieku Rozwój.* 2002, 3, 267.
4. *Baumert M.*: Wpływ palenia papierosów przez ciężarną na rozwój płodu i noworodka. *Przegl. Ped.* 2004, 34, 79.
5. *Brot C., Jorgensen N.R., Sorensen O.H.*: The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999, 53, 920.
6. *Calvo M.S., Eyre D.R., Gundberg C.M.*: Molecular basis and clinical application of biological markers

of bone turnover. *Endocrine Rev.* 1996, 17, 333.

7. *Colak O., Alatas O., Aydogdu S., Uslu S.*: The effect of smoking on bone metabolism: Maternal and cord blood bone marker levels. *Clin. Biochem.* 2002, 35, 247.
8. *Compston J.*: Smoking and the skeleton. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 428.
9. *Diaz-Gomez N.M., Mendoza C., Gonzalez-Gonzalez N.L. et al.*: Maternal smoking and the vitamin D-parathyroid hormone system during the perinatal period. *J. Pediatr.* 2007, 151, 618.
10. *Gajewska J., Ambroszkiewicz J., Laskowska-Klita T.*: Osteoprotegerin and C-telopeptide of collagen in polish healthy children and adolescents. *Adv. Med. Sci.* 2006, 51, 269.
11. *Godfrey K., Walker-Bone K., Robinson S. et al.*: Neonatal bone mass: influence of parental birth weight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J. Bone Miner. Res.* 2001, 16, 1694.
12. *Hadley M.N., Reddy S.V.*: Smoking and the human vertebral column: A review of the impact of cigarette use on vertebral bone metabolism and spinal fusion. *Neurosurgery* 1997, 41, 116.
13. *Hermann A.P., Brot C., Gram J. et al.*: Premenopausal smoking and bone density in 2015 peri-menopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2000, 15, 780.
14. *Hogler W., Schmid A., Raber G. et al.*: Perinatal bone turnover in term human neonates and the influence of maternal smoking. *Pediatr. Res.* 2003, 53, 817.
15. *Javaid M.K., Cooper C.*: Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 16, 349.
16. *Kaur M., Godber I.M., Lawson N. et al.*: Changes in serum markers of bone turnover during normal pregnancy. *Ann. Clin. Biochem.* 2003, 40, 508.
17. *Kawakita A., Sato K., Makino H. et al.*: Nicotine acts on growth plate chondrocytes to delay skeletal growth through the alpha 7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *PLoS ONE.* 2008, 3, 3945.
18. *Litmanovitz L., Doffin T., Regev R. et al.*: Bone turnover markers and bone strength during the first weeks of life in very low birth weight premature infants. *J. Perinat. Med.* 2004, 32, 58.
19. *Lorentzon M., Mellstrom D., Haug E., Ohlsson C.*: Smoking is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness in young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 497.
20. *Maghbooli Z., Hossein-Nezhad A., Nikoo M.K. et al.*: Bone marker status in mothers and their newborns in Iran. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2007, 20, 639.
21. *Naylor K.E., Iqbal P., Fledelius C. et al.*: The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J. Bone Miner. Res.* 2000, 15, 129.
22. *Supervia A., Nogues X., Enjuanes A. et al.*: Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2006, 6, 234.
23. *Szulc P., Garner P., Claustrat B. et al.*: Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: The Minos Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 666.
24. *Tobias J.H., Steer C.D., Emmett P.M. et al.*: Bone mass in childhood is related to maternal diet in pregnancy. *Osteoporos. Int.* 2005, 16, 1731.
25. *Yamaga A., Taga M., Hashimoto S., Ota C.*: Comparison of bone metabolic markers between maternal and cord blood. *Horm. Res.* 1999, 51, 277.
26. *Yasumizu T., Kato J.*: Concentration of serum markers of type I collagen synthesis and degradation and serum osteocalcin in maternal and umbilical circulation. *Endocr. J.* 1996, 43, 191.
27. *Zatoński W.*: Droga do zdrowia. Historia przeciwdziałania epidemii chorób tytoniowych w Polsce. Fundacja Promocja Zdrowia. Warszawa 2003.