

**LIIKUNNAN JA ESTROGEENILISÄN VAIKUTUKSET TYYPPI I
KOLLAGEENIN MUODOSTUMISTA JA HAJOAMISTA KUVAAVIIN
MERKKIAINEISIIN POSTMENOPAUSAALISILLA NAISILLA**

Eeva Rantanen

Jyväskylän Yliopisto

Liikuntabiologian laitos

Pro Gradu -opinnäytetyö 1998

Työn ohjaajat: Timo Takala,

Harri Suominen

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ

ESIPUHE

JOHDANTO

1 KOLLAGEENIT

1.1 Kollageenien rakenne

1.2 Kollageenien merkitys luustossa

2 TYYPPI I KOLLAGEENIN AINEENVAIHDUNTA

2.1 Kollageenisynteesi

2.2 Kollageenin hajoaminen

3 TYYPPI I KOLLAGEENIN AINEENVAIHDUNTAA KUVAAVAT
MERKKIAINEET

3.1 Tyyppi I kollageenin synteesiä kuvaavat merkkiaineet seerumissa

3.2 Tyyppi I kollageenin hajoamista kuvaavat merkkiaineet seerumissa
ja virtsassa

4 IKÄÄNTYMISEN, LIIKUNNAN JA ESTROGEENIN VAIKUTUKSET
LUUSTON AINEENVAIHDUNTAAN

4.1 Ikääntymisen vaikutus luuston aineenvaihduntaan

4.2 Liikunnan vaikutus luuston aineenvaihduntaan

4.3 Estrogeenin vaikutus luuston aineenvaihduntaan

4.3.1 Estrogeenivaje

4.3.2 Estrogeenikorvaushoito

4.3.3 Estrogeenikorvaushoito ja liikunta

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

6 TUTKIMUSMENETELMÄT

6.1 Tutkimuspaikka

6.2 Tutkittavat ja tutkimusasetelma

6.2.1 Liikuntaharjoitusohjelma

6.2.2 Estrogeenikorvaushoito

6.3 Laboratorioanalyysit

6.4 Antropometriset mittaukset

6.5 Tietojen käsittely ja tilastolliset analyysit

7 TULOKSET

8 POHDINTA

LÄHTEET

1

3

3

4

5

5

6

7

7

9

12

12

13

16

17

17

20

22

23

23

23

24

25

25

26

26

27

36

40

TIIVISTELMÄ

Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää liikunnan ja estrogeenilisän vaikutuksia virtsasta ja seerumista mitattaviin luun tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaa heijastaviin merkkiaineisiin postmenopausaalisilla naisilla. Interventioaika oli yksi vuosi. Tavoitteena oli tutkia, voidaan-ko liikunnalla tai estrogeenilisällä tai näiden yhdistelmällä vaikuttaa luuston aineenvaihduntaan, ja siten mahdollisesti ehkäistä tai hidastaa aineenvaihdunnallisten luustosairauksien, esim. osteoporoosin syntyä ja kehitystä. Koehenkilöt olivat 50-57 vuotiasta naisia (n=80), joiden menopausista oli kulunut <5 vuotta. He eivät tutkimushetkellä saaneet eivätkä olleet aikaisemmin saaneet pitkäaikaisesti hormoneja hoitotarkoituksessa, eikä heillä havaittu liikunnan tai estrogeenikorvaushoidon vasta-aiheita. Valintakriteerit täyttäneet naiset jaettiin neljään ryhmään: liikuntaryhmä, estrogeeniryhmä, liikunta- ja estrogeeniryhmä sekä kontrolliryhmä. Liikuntaryhmä osallistui vuoden mittaiseen progressiiviseen kuntopiirityyppiseen harjoitusohjelmaan, joka sisälsi alavartaloa vahvistavia hyppyharjoitteita sekä ylävartaloa vahvistavia lihasharjoitteita kuntosalilla. Estrogeenikorvaushoito toteutettiin lääkärin valvonnassa kaksoissokkometelmällä. Tyyppi I kollageenin muodostumista kuvaavien merkkiaineiden (PICP, PINP) seerumikonsentraatiot määritettiin radioimmunologisesti, ja tyyppi I kollageenin hajoamista kuvaavan deoksiipyridinoliinin (DPyr) virtsakonsentraatio entsyymiimmunologisesti. Saadut deoksiipyridinoliiniarvot korjattiin virtsan keräyserojen eliminoimiseksi jakamalla kunkin näytteen DPyr-arvo saman näytteen kreatiniiniarvolla, ja näin lopulliset tulokset ovat muotoa DPyr/Cr. Estrogeeniryhmien PICP- ja PINP-pitoisuudet sekä DPyr/Cr laskivat erittäin merkitsevästi liikunta- ja kontrolliryhmien arvoihin verrattuna ($P<0.001-0.002$). Erot olivat nähtävissä jo 6 kk:n kuluttua. Liikuntaryhmän PICP-pitoisuuksien muutokset erosivat merkitsevästi kontrolliryhmän PICP-pitoisuuksista ($P=0.043$). Liikunta- ja kontrolliryhmissä lähes kaikkien merkkiaineiden pitoisuudet kasvoivat tai pysyivät samoina koko tutkimusjakson ajan, ainoastaan liikuntaryhmän DPyr/Cr laski hieman alkumittauksista loppumittauksiin. Muutokset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä. Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että vaihdevuosiin liittyvää kiihtynyttä luun resorptiota voidaan hidastaa sekä pelkällä estrogeenikorvaushoidolla että yhdistämällä estrogeenikorvaushoito liikuntaan. Estrogeenikorvaushoidon vaikutukset näkyvät jo 6 kk:n hoidon jälkeen. Liikunnan vaikutukset luuston aineenvaihduntaan ovat tulosten perusteella vähäisempiä.

ESIPUHE

Haluan tässä kiittää kaikkia läheisiäni ja ystäviäni sekä luonnollisesti työn ohjaajia Harri Suomista ja Timo Takalaa ymmärtävyydestä, kärsivällisyydestä ja avunannosta vaikeilla hetkillä. Lisäksi haluan kiittää Jyväskylän Yliopiston liikuntalaboratorion henkilökuntaa, erityisesti laboratoriomestari Erkki Helkalaa, joka perehdytti minut biokemiallisiin analyyseihin.

JOHDANTO

Osteoporoosi on luuston sairaus, jonka tuntomerkkejä ovat vähentynyt luun määrä sekä luukudoksen rakenteen haurastuminen. Nämä tekijät lisäävät murtumariskiä. Osteoporoosissa luuta hajoaa enemmän kuin sitä muodostuu. Luun määrä saavuttaa maksimin noin 20 ikävuoteen mennessä, jonka jälkeen luuta vähitellen häviää noin 3-5 % kymmenessä vuodessa. Miehillä luun menetys jatkuu tasaisena myöhäiseen ikään, mutta naisilla luun menetys kiihtyy vaihdevuosia seuraavina 5-8 vuotena; menetys on tällöin noin 2-3 % vuodessa. Aiempien tutkimusten mukaan noin 10 vuotta kuukautisten loppumisesta naisten nopeutunut luun menetys palautuu jotakuinkin vaihdevuosia edeltäneelle tasolle. (Vuori 1995.) Viimeisimmät tutkimukset paljastavat kuitenkin, että naisten luun menetys voi jatkua vilkkaana vielä 85 vuoden iässäkin (Cheng ym. 1997). Luun menetyksen kiihtyminen naisilla vaihdevuosien jälkeen johtuu estrogeenin puutteesta. Neljällä kymmenestä 50-vuotiaaksi elävästä naisesta ilmenee elinaikanaan osteoporoottinen murtuma. (Vuori 1995.)

Luuston haurastumista osteoporoottiselle tasolle on mahdollista ennaltaehkäistä edistämällä luun mahdollisimman suuren huippumassan saavuttamista kasvuiässä ja hidastamalla luuston heikkenemistä myöhemmässä elämässä, erityisesti postmenopausaalisessa vaiheessa. Monipuolinen liikunta vahvistaa luustoa. Lisäksi liikunta hidastaa rappeutumista, sillä monet ikääntymismuutokset aiheutuvat fyysisen aktiiviteetin laskusta tai sen täydellisestä puutoksesta. Nykytiedon mukaan liikunta yhdessä estrogeenikorvaushoidon kanssa pitää yllä luun tiheyttä postmenopausaalisessa vaiheessa paremmin kuin estrogeenihoito yksinään, mutta liikunta ilman estrogeenia ei säilytä luun tiheyttä. (Vuori 1995.)

Perinteisesti luuston aineenvaihduntaa on määritetty seuraamalla muutoksia luun mineraalitiheydessä. Viime aikoina luun aineenvaihdunnan kemialliset mittarit ovat olleet varsin innokkaan tutkimuksen kohteena eri puolilla maailmaa. Sekä luuston hajoamista että muodostumista voidaan mitata verestä ja virtsasta tehtävin määrityksin. Kliiniskemialliset määritykset voivat olla avuksi esim. arvioitaessa osteoporoosiriskiä, seurattaessa sen kehitystä, osoitettaessa annetun hoidon tehoa sekä tieteellisessä tutkimustyössä. Luun aineenvaihdunnan kemiallisten mittarien antama tieto täydentää luun mineraalitiheysmittausten antamaa tietoa luun tilasta. (Välimäki 1996.)

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää liikunnan ja estrogeenilisän vaikutuksia virtsasta ja seerumista mitattaviin luun tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaa

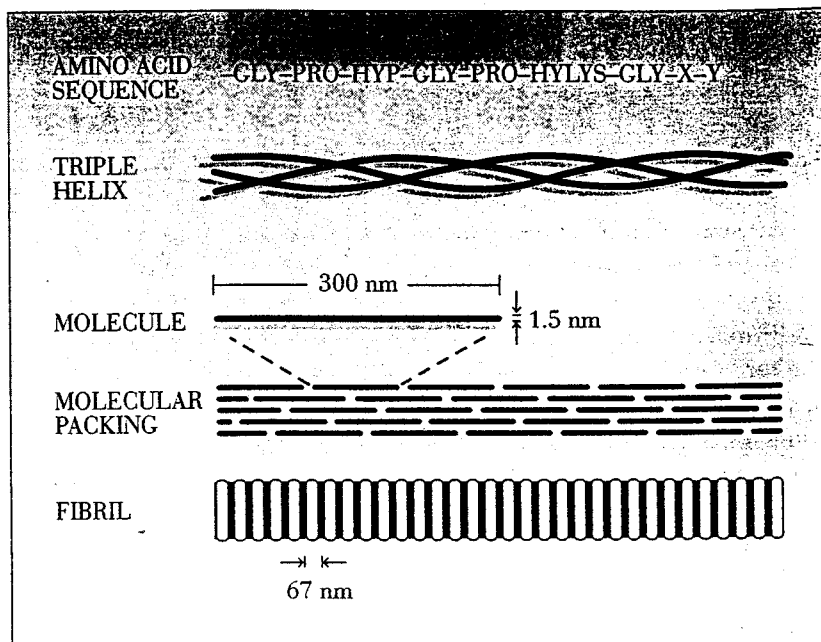
heijastaviin merkkiaineisiin vaihdevuodet ohittaneilla naisilla. Tavoitteena oli tutkia, voidaanko liikunnalla tai estrogeenilisällä tai näiden yhdistelmällä vaikuttaa luuston aineenvaihduntaan, ja siten mahdollisesti ehkäistä tai hidastaa aineenvaihdunnallisten luustosairauksien, esim. osteoporoosin syntyä ja kehitystä.

1 KOLLAGEENIT

Aikuisessa ihmisessä on kollageeneja noin 3-4 kg. Tällä hetkellä tunnetaan lähes 20 eri proteiinia, jotka täyttävät kollageenien rakenteelliset ja toiminnalliset kriteerit (kohta 1.1). Kollageenit on numeroitu roomalaisin numeroin siinä järjestyksessä kun ne on löydetty. Kollageenit ovat välttämättömiä kaikkien selkärankaisten sidekudosten normaalille rakenteelle ja toiminnalle. (Risteli 1993, Robey ym. 1988.)

1.1 Kollageenien rakenne

Proteiini määritellään kollageeniksi silloin, kun suuri osa siitä muodostuu peräkkäisistä, kolme aminohappoa (Gly-X-Y)_n käsittävistä sarjoista (rakenteellinen kriteeri), joissa X ja Y ovat usein aminohapot proliini ja hydroksiproliini. Toistuvat sarjat mahdollistavat puolijäykän ja erittäin pysyvän 3-ulotteisen kollageenimolekyylin muodostuksen kolmesta polypeptidiketjusta (alfa-ketjut) (Kuva 1.). Alfaketjut voivat olla samanlaisia (homopolymeerinen molekyyli) tai erilaisia (heteropolymeerinen molekyyli) kollageenityypistä riippuen. Tyypin I kollageeni koostuu kahdesta samanlaisesta alfa1(I)-ketjusta ja yhdestä alfa2(I)-ketjusta. (Risteli 1993, Robey ym. 1988.)



Kuva 1. Kollageenin rakenne ja kollageenikuitujen muodostuminen kollageenimolekyyleistä (Risteli 1993).

Kollageenikuidut muodostuvat yksittäisistä kollageenimolekyyleistä joita poikkisillat yhdistävät (Kuva 1). Poikkisillat muodostuvat tavallisesti molekyylin lyhyisiin telopeptidiosioihin amino- ja karboksiterminaaleissa. Kollageenit yhdistyvät vierekkäin ja pitkittäin muodostaen tukevia rakenteita ja verkostoja kudoksissa (toiminnallinen kriteeri). (Risteli 1993, Robey ym. 1988, Välimäki 1996.)

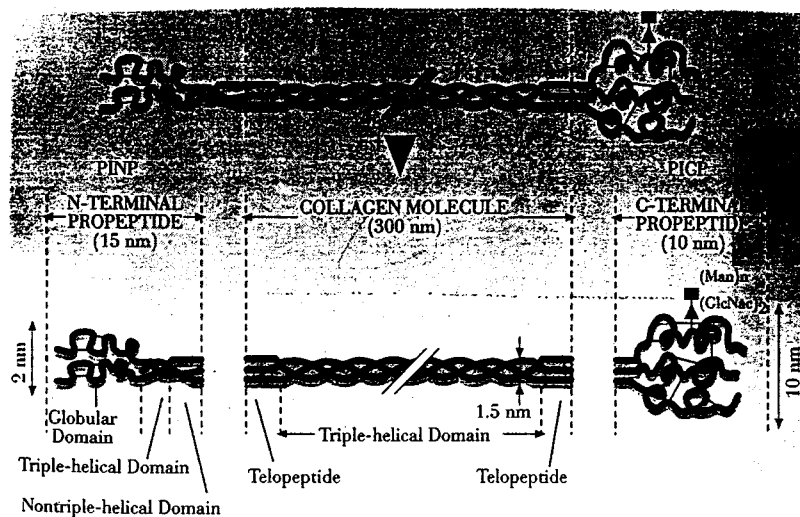
1.2 Kollageenien merkitys luustossa

Kaikista ihmiselimestön kollageeneista noin 70 % (2-3 kg) on tyypin I kollageenia. Suurin osa tästä on luissa, ja loput pehmeissä sidekudoksissa. Luun kuivapainosta runsaat kaksi kolmannesta on mineraaleja, pääosin kalsiumfosfaattia eli hydroksiapatiittia. Orgaaninen aine on pääosin solunulkoista väliainetta, ja solujen osuus siitä on vain n. 2 %. (Väänänen 1996.) Luun solunulkoisen väliaineen merkittävimmät rakenneosat ovat tyypin I kollageeni (95 %) sekä proteoglykaanit. Kollageeni antaa mineraalien ohella luulle sen tyypilliset mekaaniset ominaisuudet lisäten sen vetolujuutta kun taas proteoglykaanit vedensitomiskykynsä ansiosta lisäävät luukudoksen volyymia. (Risteli 1993.) Luun mineralisoitunut osa (70 % luun kuivapainosta) koostuu täysin tyypin I kollageenista johon hydroksiapatiittikiteet ym. kalsiumsuolat kiinnittyvät. (Risteli 1993, Robey ym. 1988.)

2 TYYPPI I KOLLAGEENIN AINEENVAIHDUNTA

2.1 Kollageenisynteesi

Kollageenit muodostuvat kuten muutkin proteiinit, tiettyjen rakennegeenien säätelemässä proteiinisynteesissä. Tyypin I kollageenin alfa1(I)- ja alfa2(I)-ketjuja koodaavat geenit sijaitsevat kromosomeissa 17 ja 7. Vaikka em. geenit sijaitsevat eri kytKentäryhmissä (kromosomeissa), niiden ekspresio on yleensä hyvin tiiviisti toisiinsa sidottu. Kuten useimmat muutkin kollageenit, tyypin I kollageeni muodostuu aluksi suurena prokollageenimolekyylinä, jonka molemmissa päissä on propeptidiulokkeet (Kuva 2.). Proalfaketju voi olla jopa 50 % suurempi kuin lopullinen kollageenin alfaketju. Ulukkeet ohjaavat alfaketjujen järjestäytymistä molekyyliksi sekä estävät kollageenien ennenaikaisen aggregaation synteesin ja erityksen aikana. (Risteli 1993.)

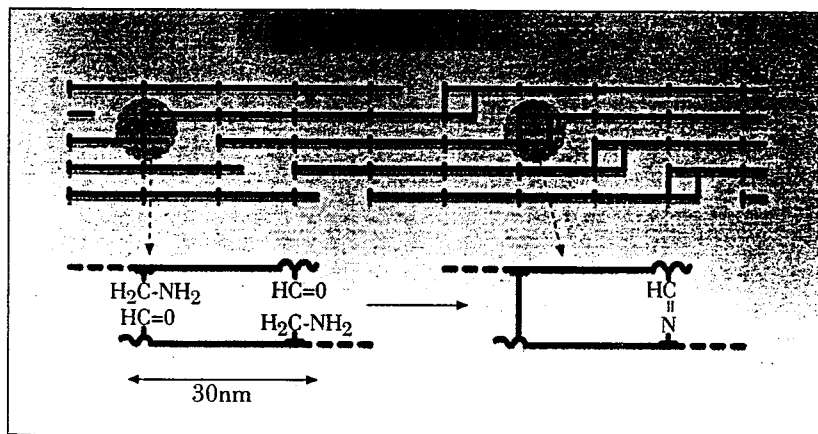


Kuva 2. Tyypin I prokollageeni (mukailtu Prockop ym. 1979).

Uuden propeptidin tullessa solunsisäisen kalvoverkoston onkaloon, lukuisat entsyymit alkavat muokata sitä (posttranslationalinen muokkaus). Tärkein muutos on proliinitähteiden ts. sivuketjujen hydroksylaatio 4-hydroksiproliiniksi, sillä ilman tätä kollageeni ei voi saada pysyvää kolmoiskierteistä muotoa kehon lämpötilassa. Tiettyjen lysiinien hydroksylaatio hydroksilyysiiniksi on myös välttämätöntä myöhempää kollageenimolekyylejä yhdistävien poikkisiltojen muodostusta varten. Muokkausprosessin jälkeen prokollageeni erittyy solunulkoiseen tilaan, jossa propeptidipäätteet poistetaan entsyymaattisesti. Propeptidipäätteitä vapautuu kudostesteisiin ja vereen suorassa suhteessa (1:1) käynnissä olevaan tyypin I

kollageenisynteesiin. Entsymaattisten reaktioiden jälkeen kollageenimolekyylit yhdistyvät nopeasti ja spontaanisti kollageenikuiduiksi. (Risteli 1993.)

Kollageenikuidut kypsyvät vielä kudoksissakin. Hitaat kemialliset reaktiot johtavat vierekkäisten polypeptidiketjujen välisten kovalenttien sidosten muodostumiseen. Kuiduista tulee vähemmän liukoisia sekä vastustuskykyisempiä proteolyttisille entsyymeille. Tyypin I kollageenissa kovalentit sidokset muodostuvat lyhyisiin, eikolmoiskierteisiin telopeptidiosioihin molekyylin molemmissa päissä. Linkki tai poikkisilta muodostetaan tiettyyn kohtaan viereisen kollageenimolekyylin kolmoiskierteisessä osiossa (Kuva 3.). Poikkisiltarakenteissa on keskeistä pyridinoliinirengas. (Risteli 1993, Cheng ym. 1996, Välimäki 1996.)



Kuva 3. Molekyylivälisten poikkisiltojen sijainti kollageenikuiduissa (Risteli 1993).

2.2 Kollageenin hajoaminen

Kollageenin uusiutuminen on läpi elämän jatkuva prosessi. Kollageenia hajoaa ja muodostuu päivittäin kaikenikäisillä ihmisillä. Suhteellisesti eniten kollageenia hajoaa vauvoilla ja lapsilla, joiden kollageenimäärä uusiutuu kokonaan useita kertoja vuodessa. Sidekudoksissa kollageenia hajottavia entsyymejä tuottavat yleensä samat solut, jotka tuottavat kollageenia. Entsyymit erittyvät inaktiivisina proentsyymeinä, jotka aktivoidaan myöhemmin proteolyttisellä hajoituksella (proteolytic cleavage). Lisäksi samat solut tuottavat ja erittävät em. entsyymejä inhiboivia entsyymejä. Näin ollen niillä on mahdollisuus kokonaisvaltaiseen kollageeniaineenvaihdunnan säätelyyn. (Risteli 1993.)

3 TYYPPI I KOLLAGEENIN AINEENVAIHDUNTA KUVAAVAT MERKKIAINEET

3.1 Tyypin I kollageenin synteesiä kuvaavat merkkiaineet seerumissa

Tyypin I kollageeni muodostuu aluksi suurena prokollageenimolekyylinä. Prokollageenin muuntuessa tyypin I kollageeniksi siitä vapautuvat tyypin I prokollageenin karboksiterminaalinen (PICP) ja aminoterminalinen (PINP) propeptidi. Muutamia em. propeptidien yleispiirteitä on esitelty taulukossa 1. Tyypin I prokollageenin propeptideillä on varsin erilainen kemiallinen luonne ja aineenvaihdunta. (Risteli & Risteli 1993.)

Taulukko 1. Ihmisen tyypin I prokollageenin amino- ja karboksiterminaalisen propeptidin vertailu (mukailtu Risteli ym. 1995).

PICP	PINP
Karboksiterminaalinen propeptidi	Aminoterminalinen propeptidi
Molekyylipaino 100 000	Molekyylipaino 35 000
Glykosyloitu mannoosi-oligosakkarideilla	Fosforyloitu
Poistuu verestä maksan endoteelisolujen mannoosireseptorin kautta	Poistuu verestä maksan endoteelisolujen scavenger-reseptorien kautta
Seerumissa yksi, alkuperäisen propeptidin kokoinen antigeenimuoto	Seerumissa kaksi antigeenimuotoa; suurempi alkuperäisen propeptidin, pienempi propeptidin hajoamistuotteen kokoinen
Globulaarinen	Pitkänomainen, rakenne osittain kollageenia
Seerumikonsentraatio ($\mu\text{g/L}$) M 38-202, N 50-170	Seerumikonsentraatio ($\mu\text{g/L}$) M 20-76, N 19-84

PINP irroitetaan solunulkoisessa tilassa spesifisten endoproteinaasien toimesta. Immunohistokemiallisissa tutkimuksissa voidaan kuitenkin usein nähdä PINP ohuiden kollageenikuitujen päällä sellaisilla alueilla, joilla kollageenisynteesi on käynnissä. Teoreettisesti ajatellen kollageenimolekyylillä, joka on "pitänyt" PINP-osansa, voi yhdistyä kollageenikuituun PINP-osan täyttäessä tällöin "kuilun" kahden vierekkäisen molekyylin välillä. On todennäköistä, että tämä PINP-osa myöhemmin irroitetaan, jotta kuitu voisi vahvistua. Suuren PICP:n irtoamisen oletetaan olevan välttämätön

edellytys kollageenikuitujen muodostumiselle ja näin veren PICP voi olla peräisin ainoastaan tyyppin I kollageenin synteisistä, ei sen hajoamisesta. (Risteli ym. 1995.)

Kokonsa (PICP), muotonsa ja negatiivisen varauksensa (PINP) tähden prokollageenin propeptidit eivät erityy primaarivirtsan glomeruluksissa, vaan niille on omat, erityiset puhdistumisreitinsä. Sekä PINP että PICP poistuvat elimistöstä maksan endoteelisolujen kautta, PINP scavenger-reseptorien ja PICP mannoosireseptorien välityksellä. (Risteli ym.1995.) PICP:n puhdistumaan vaikuttaa myös kilpirauhasen aktiiviteettitaso; hypotyroidismi pienentää ja hypertyroidismi suurentaa puhdistumaa. On siis todennäköistä, että kilpirauhashormonit (ja mahdollisesti myös muut hormonit, esim. estrogeeni) vaikuttavat mannoosireseptorin toimintaan. Scavenger-reseptorien toiminta näyttäisi olevan hormoneista riippumatonta. (Sharp 1996.)

Biologisten merkkiaineiden pitoisuus seerumissa riippuu mm. kudosten aineenvaihdunnan vilkkaudesta ja ajoituksesta, sekä merkkiaineiden puhdistumistavasta ja reitistä. Tyyppi I kollageenin intensiivinen aineenvaihdunta kasvavissa luissa ja muissa kudoksissa näkyy vauvojen ja lasten erittäin korkeina seerumin PINP- ja PICP-konsentraatioina. Lapsilla seerumin PICP/PINP -suhde on n. 0,5. Suhdeluku nousee murrosiän jälkeen aikuisten arvoihin 2-3. Puberteetin aikana sekä vaihdevuosien jälkeen PINP:n konsentraatio kasvaa enemmän kuin PICP:n konsentraatio, ja näin ollen hormonikorvaushoito laskee enemmän PINP:n pitoisuutta kuin PICP:n pitoisuutta. (Risteli ym. 1995.) Se, että hormonikorvaushoito vaikuttaa eriasteisesti PICP:n ja PINP:n konsentraatioihin, voidaan selittää joko 1) estrogeenin vaikutuksilla propeptidien prosessointiin (esim. PINP:n irrotukseen tyyppin I prokollageenista) tai 2) estrogeenin erilaisilla vaikutuksilla PINP:n ja PICP:n reseptorivälitteisiin puhdistusmekanismeihin. (Sharp ym. 1996.) PICP:n pitoisuus seerumissa korreloi histomorfometrisesti tai kalsiumkinetiikan avulla määritetyn luun muodostumisnopeuden kanssa, PINP:n osalta vastaavaa tietoa ei vielä ole olemassa. (Charles ym. 1994, Välimäki 1996.)

Hormonikorvaushoitoa käytetään yleisesti apuna vaihdevuosisoireiden hallintaan sekä postmenopausaalisen luunmenetyksen ehkäisyyn. Hoidossa yleisesti käytetyt, luunmenetystä tehokkaasti ehkäisevät hormoniannokset aiheuttavat sivuvaikutuksia (rintojen arkuus, turvotus sekä painon nousu) ja usein nämä oireet johtavat hoidon lopettamiseen (Mc Carthy ym. 1991). Sharp ym. (1996) tutkivat kaksivuotisen, matala- ja normaaliannostetun transkutaanisen hormonikorvaushoidon (Estraderm 25 ja 50) vaikutuksia luun aineenvaihduntaan nuoremmilla (<67 v) ja vanhemmilla (>67 v) postmenopausaalisilla naisilla. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, riittäisikö

pienempi annos estradiolia suojaamaan postmenopausaalista luunmenetykseltä. Luun aineenvaihdunnan biokemialliset merkkiaineet (mm. PICP, PINP) olivat alussa kaikissa ryhmissä samankaltaiset, ja suurin osa muutoksista tapahtui ensimmäisen hoitovuoden aikana. E25:n hoitovasteet olivat samanlaiset kuin E50:n, eikä koehenkilön iällä ollut merkittävää vaikutusta tuloksiin. PINP-arvot laskivat kaikissa ryhmissä ensimmäisen vuoden aikana noin puoleen lähtöarvoista, ja jatkoivat laskuaan, tosin hitaammin, toisen vuoden aikana. PICP-arvot vaihtelivat enemmän, eivätkä keskiarvot juurikaan muuttuneet hoidon aikana. PINP:n ja PICP:n välinen korrelaatiokerroin oli alussa 0.52 ja 0.84 kahden vuoden jälkeen. Seerumin estradiolitasot nousivat hormonikorvaushoidon myötä. Tutkijoiden mukaan matala-annoksinen transkutaaninen hormonikorvaushoito säilyttää seerumin estradiolitason ja laskee luun aineenvaihduntaa yhtä tehokkaasti kuin normaaliannoksinen hormonikorvaushoito kaiken ikäisillä postmenopausaalisilla naisilla. (Sharp ym. 1996.)

Hassager ym. (1991) tutkivat anabolisten steroidien ja naishormonien vaikutusta luun muodostukseen ja seerumin PICP-pitoisuuteen postmenopausaalisilla, 55-75 -vuotiailla osteoporootisilla naisilla. Tutkimus toteutettiin kahdella kaksoissokkotestillä; (1) 39 naista sai joko anabolisia steroideja tai plasebolääkettä joka 3. viikko vuoden ajan ja (2) 40 naista sai joko naishormoneja tai plasebohoitoa päivittäin vuoden ajan. Koehenkilöistä 85 % pysyi mukana tutkimuksessa koko vuoden. Seerumin PICP-pitoisuus mitattiin ennen hoitoa sekä 3, 6, 9 ja 12 kuukauden hoidon jälkeen. Koehenkilöiden seerumin PICP-lähtöarvot korreloivat merkitsevästi histomorfometrisesti määritetyn luun muodostumisnopeuteen sekä plasman luu GLA-proteiinipitoisuuteen, mutta eivät histomorfometrisesti määritetyn luun hajoamisnopeuteen tai luun hajoamisen biokemiallisten merkkiaineiden pitoisuuksiin. Naishormoneja saaneiden seerumin PICP-arvot laskivat merkitsevästi noin 30 %:lla, kun taas anabolisia steroideja saaneiden arvot eivät juurikaan muuttuneet. Lopputulos oli, että PICP-pitoisuutta voidaan käyttää luun muodostuksen mittana ryhmätasolla. (Hassager ym. 1991.)

3.2 Tyyppi I kollageenin hajoamista kuvaavat merkkiaineet seerumissa ja virtsassa

Hydroksiprolini on kollageeneille ominainen aminohappo, jota vapautuu vereen ja edelleen virtsaan kollageenin hajotessa. Osa hydroksiproliinijäänteistä kulkeutuu maksaan, jossa ne hajoavat. Virtsaan kulkeutuva hydroksiproliinimäärä on noin 10-20 % kollageeneista vapautuvan hydroksiprolinin kokonaismäärästä. (Risteli 1993.) Perinteinen tapa määrittää kollageeniaineenvaihduntaa elimistössä on virtsaan

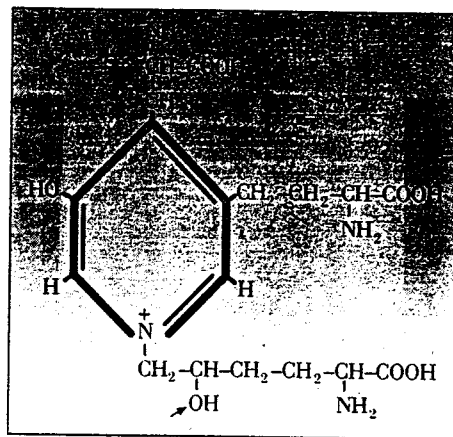
eritetyn 4-hydroksiproliinin mittaaminen. Koska tämä aine voi olla peräisin mistä tahansa kollageenityypistä, muista kollageenille tyypillisiä aminohappojaksoja sisältävistä sisäsyntyisistä proteiineista tai jopa ravinnon gelatiinista, ei sitä nykyisin käytetä erityisesti tyyppin I kollageenin hajoamisen määrittämisessä. (Välimäki 1996.)

Luun (tyyppi I) ja ruston (tyyppi II) kollageenien hajotessa niistä vapautuu poikkisilloja, joiden rengasrakenteita pyridinoliinia (Pyr) ja deoksipyridinoliinia (DPyr) voidaan määrittää eri menetelmin. Tarkan erotuskyvyn nestekromatografialla (HPLC) voidaan virtsaan erittynyt kokonais-Pyr (vapaa + peptideihin sitoutunut) ja kokonais-DPyr määrittää luotettavimmin. Rengasrakenteita tavataan siis sekä vapaina että eripituisiin peptidiketjuihin sitoutuneina. DPyr on luustolle spesifimpi kuin Pyr, jota on myös rustossa ja ihossa (Välimäki 1996). Vaikka rengasrakenteet eivät ole spesifejä luun tyyppin I kollageenille, niiden erityis virtsaan näyttäisi heijastavan eniten luun aineenvaihduntaa (Risteli 1993). Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet virtsan Pyr- ja DPyr -pitoisuuksien kasvavan esim. Paget'n taudissa, primaarisessa hyperparatyroidismissa ja postmenopausaalissa osteoporoosissa., jotka kaikki ovat luuston aineenvaihduntaa kiihdyttäviä sairauksia (Delmas ym. 1993, Hassager ym. 1992, McLaren ym. 1992, Robins ym. 1991, Uebelhart ym. 1990). Lisäksi rengasrakenteita on vain kypsässä, liukenemattomassa kollageenissa, eikä niiden erityiseen vaikutukseen ravitsemus. Niinpä rengasrakenteiden kasvanut erityis virtsaan mitä todennäköisimmin heijastaa luun hajoamista. (Robins ym. 1991.)

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden erityksen sirkadiaanisen rytmin. Erityis kasvaa yöllä ollen huipussaan n. klo 2.00 - 5.00 välillä ja laskee iltapäivällä. Esimerkiksi PICP:iin verrattuna virtsan poikkisiltaerityksen sirkadiaaninen rytmi on selkeä; erityis vähenee noin 30 %:lla klo 6.00 ja 12.00 välillä ja tästä johtuen virtsanäytteiden keräysaika tulisi aina standardoida. (Delmas 1995, Eastell ym. 1992, Schlemmer ym. 1992.)

Colwell & Eastell (1996) kehittivät herkän HPLC-tekniikan mittaamaan vapaata ja kokonaispyridinoliinia -ja deoksipyridinoliinia seerumista. Heidän pyrkimyksenään oli saada samanaikaisesti tietoa sekä poikkisillojen kokonais- että osittaispuhdistumasta munuaisissa. Tutkijat havaitsivat HPLC-tekniikan soveltuvan ko. mittauksiin (suurissa tutkimuksissa), ja että munuaiset tuottavat itse osan virtsan vapaasta pyridinoliinista ja deoksipyridinoliinista. Tulevaisuudessa poikkisiltafraktioiden munuaispuhdistumien arviointi voi tuottaa arvokasta lisätietoa kollageenin aineenvaihdunnasta. (Colwell & Eastell 1996.)

Kypsän tyyppi I kollageenin hajotessa erittyy kudostenesteisiin ja vereen pyridinoliinirenkään sisältäviä poikittaissiltarakenteita. Poikittaissiltarakenteen irtoamisppää määrittää sen, puhutaanko amino- vai karboksiterminaalista telopeptidistä. Tyypin I kollageenin karboksiterminaalinen telopeptidi (ICTP) muodostuu kollageeniketjuja yhdistävästä pyridinoliinirenkaasta ja kolmesta peptidiketjusta. Seerumin ICTP-pitoisuus heijastaa histomorfometrisesti tai kalsiumkinetiikan avulla määritettyä luun hajoamisnopeutta ja lisäksi sen on havaittu korreloivan myös HPLC:lla mitatun Pyr- ja DPyr-erityksen kanssa. (Cheng ym. 1996, Välimäki ym. 1994.) ICTP poistuu elimistöstä munuaisten kautta, joten sen pitoisuus suurenee munuaisten vajaatoiminnassa. Tyypin I kollageenin aminoterminaalinen telopeptidi (NTx) sisältää myös pyridinoliinirenkään (kuva 4) ja kolme peptidiketjua. NTx:n pitoisuutta määritetään virtsasta. (Risteli & Risteli 1993, Välimäki 1996.)



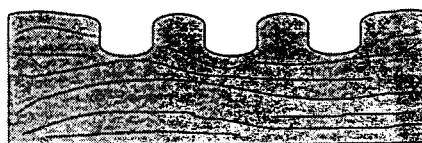
Kuva 4. Pyridinoliinirenkään rakenne. Deoksipyridinoliinissa nuolella merkitty OH-ryhmä korvautuu vedyllä (H) (Risteli 1993).

4 IKÄÄNTYMISEN, LIIKUNNAN JA ESTROGEEENIEN VAIKUTUKSET LUUSTON AINEENVAIHDUNTAAN

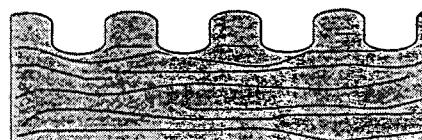
4.1 Ikääntymisen vaikutus luuston aineenvaihduntaan

Luun vahvuus riippuu kolmesta eri ominaisuudesta: luun geometriasta, materiaalisista ominaisuuksista ja massasta. Ikääntyminen vaikuttaa kuhunkin näistä jossain määrin. Varsinkin vaihdevuosien jälkeen luun uusiutuminen kiihtyy huomattavasti, ja yksittäisen osteonin tasolla luun muodostus jää jälkeen hajoamisesta. Seurauksena on palkkien ohentuminen hohkaluussa ja putkiluun endostealisen pinnan syöpyminen. Kasvun pysähtyttyä putkiluun paksuus lisääntyy hieman periostealisen luun muodostuksen johdosta, mikä kompensoi osittain luumassan vähenemistä ja materiaalisten ominaisuuksien huonontumista. Vaihdevuosiin ja ikääntymiseen liittyvä luun heikkeneminen johtuu siis monista eri tekijöistä. Yksittäisistä kiihtyneeseen luun menetykseen johtavista tekijöistä tunnetaan parhaiten munasarjojen toiminnan heikkenemiseen liittyvä estrogeenivajaus (Kuva 5.). (Väänänen 1996.)

Normaali luun uusiutuminen



Kiihtynyt luun uusiutuminen



Kuva 5. Estrogeenin väheneminen elimistössä (alempi kuva) lisää luun uusiutumiskiertojen (resorptiokuoppien) määrää (Väänänen 1996).

Kypsyneessä, jo kasvunsa lopettaneessa luussa luun hajoaminen ja muodostuminen liittyvät tiiviisti toisiinsa sekä paikallisesti että ajallisesti. Tämä yhteys takaa sen, ettei luun uusiutuminen enää kasvun jälkeen muuta luun sisäistä rakennetta. Kasvun loputtua luu uudistuu pienissä osissa luun monisoluisten yksiköiden toiminnan seurauksena. Niin kauan kuin uudislun muodostus ja hajoavan luun määrä ovat tasapainossa, luumassa ei muutu. Luun määrän väheneminen alkaa kuitenkin jo varhaisessa keski-iässä, ja luun menetyksen nopeus kasvaa molemmilla sukupuolilla

ian myötä. Naisilla luun menetys kiihtyy erityisesti vaihdevuosien jälkeen. (Väänänen 1996.)

Kiebzakin (1991) mukaan normaaliin ikääntymiseen liittyy tiettyjä, luonteeltaan sekä laadullisia että määrällisiä luumuutoksia. Näitä ovat esim. luun hajoamis- ja muodostumisprosessien eroamiseen johtavat muutokset luusolupopulaatioissa, muutokset luun arkkitehtuurissa ja poikittaisgeometriassa sekä mikromurtumien lisääntyminen. Muita ikääntymiseen liittyviä luumuutoksia ovat paikalliset epätasapainot luun mineralisaatioasteessa (toisilla alueilla hypo- ja toisilla hypermineralisaatio), muutokset mineraalivarastojen kristalliominaisuuksissa sekä muutokset luun väliaineen proteiinipitoisuudessa. Lisäksi ikääntymiseen liittyy muutoksia elimistön kalsium- ja fosfaattitasapainoa säätelevissä hormoneissa; lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuus kasvaa, ja aktiivisen D-vitamiinin tuotto laskee. (Kiebzak 1991.) PTH-pitoisuuden kasvun taustalla on ilmeisesti vanhenemiseen liittyvä kalsiumin imeytymishäiriö ja sitä kautta syntyvä lievä hypokalsemia, joka kasvattaa lisäkilpirauhasen PTH:n eritystä (Väänänen 1996). Hormonimuutosten seurauksena luun normaalin homeostaasin ylläpito vaikeutuu. Muita tärkeitä ikääntymiseen liittyviä ja luun menetyksen kasvuun vaikuttavia tekijöitä ovat fyysisen aktiviteetin väheneminen ja puutokset ravitsemuksessa. (Kiebzak 1991.)

Luun hajoamis- ja muodostumisprosessien epätasapaino johtaa luun menetykseen. Muutokset voidaan jakaa kahteen eri vaiheeseen: hitaaseen ja kiihtyneeseen luun menetykseen. Hidas, ikääntymiseen liittyvä vaihe aiheutuu pääosin heikentyneestä luun muodostuksesta; luuta hajottavat solut (osteoklastit) hajottavat normaalin määrän (tai jopa vähemmän kuin aiemmin) vanhaa luuta, mutta luuta muodostavat solut (osteoblastit) eivät kykene tuottamaan riittävästi uudisluita. Kiihtynyt luun menetys naisilla vaihdevuosien jälkeen liittyy luun aineenvaihdunnan vilkastumiseen. Osteoklastien määrä ja aktiivisuus lisääntyy ja ne hajottavat enemmän luuta kuin aiemmin. Vaikka luun muodostuskin kiihtyy, ei se silti riitä korvaamaan hajotettua luumäärää. (Riggs & Melton 1986.)

4.2 Liikunnan vaikutus luuston aineenvaihduntaan

Liikunta voi teoriassa vaikuttaa luuston aineenvaihduntaan lisäämällä luun huipputiheyttä, hidastamalla luun menetystä ja estämällä kliinisesti merkittävää luun haurastumista. (Oja 1992, 85.) Fyysisen kuormituksen tuottamat mekaaniset ärsykkeet vaikuttavat luun massan ja lujuuden kehittymiseen erityisesti kasvuiässä, mutta myös

tämän jälkeen luun uusiutuminen tai sen menetys riippuvat siihen kohdistetusta kuormituksesta. (Lamberg-Allardt & Suominen 1996.)

Luu mukautuu kestävänsä siihen kohdistuvaa kuormitusta. Kuormituksen lisääntyessä luun määrä kasvaa. Uudisluuta muodostuu eniten kuormittuneisiin kohtiin, jolloin luun geometriassa voi tapahtua muutoksia. Hohkaluussa palkit vahvistuvat vaikuttavien voimien mukaisesti. Kuorikerroksessa kasvu tapahtuu luun ulkopinnalla, minkä seurauksena luun läpimitta kasvaa. Muutokset perustuvat osteoblastien toiminnan aktivoitumiseen. Luun hajoamisessa ei tapahdu olennaisia muutoksia. Kuormitus saa aikaan osteoblastien ympäristössä luun rakenteen vähäisen, palautuvan muutoksen, jonka seurauksena osteoblastit aktivoituvat. Kasvaneen kuormituksen seurauksena luu vahvistuu hitaasti, täydellinen tasapainotila saavutetaan aikaisintaan vuoden kuluttua. (Vuori 1995.)

Tutkimustulokset osoittavat fyysisen kuormituksen olevan yksi tärkeimmistä, ehkä jopa tärkein luumassaan ja -rakenteeseen vaikuttavista toiminnallisista tekijöistä. Kuormitusvaikutukset välittyvät todennäköisesti luukudokseen kohdistuvien dynaamisten jännitteiden kautta, ja siten luun muodostusta ja uudismuodostusta voidaan pitää eräänlaisina luun jännitteitä säätelevinä homeostaattisina mekanismeina. Koska suurin osa luista on normaaleissa toiminnoissa hieman taipuneena, jännitykset kohdistuvat erilaisina luun eri osiin. Sekä pitkittäinen kaareutuminen että luun poikkipinnan muoto mielummin lisäävät kuin vähentävät jännitteitä. Epätavalliset kuormitusjakaumat sekä kovat ja nopeasti toistuvat jännitteet näyttävät olevan erityisesti luun muodostusta stimuloivia (osteogeneettisiä). (Lanyon 1996.) Luun ominaisuuksiin vaikuttava kuormitus muodostuu kehon- ja muun painon kantamisen ja lihastyön aiheuttamien luuhun kohdistuvien voimien yhteisvaikutuksena. Painovoima ilmenee luihin kohdistuvana puristuksena ja lihastyö puristus-, venytys-, vääntö- ja iskuvoimina. Suurimmat voimat tuotetaan sellaisissa liikuntamuodoissa, joissa painovoiman ja lihastyön aiheuttamat voimat yhdistyvät (juoksu, voimaharjoittelu). (Oja 1992, 94.)

Pitkäaikaisen vuodelevon sekä kipsausten ja halvausten yhteydessä luiden massa ja murtumalujuus vähenevät. Tämä on seurausta luihin kohdistuvan kuormituksen vähenemisestä tai täydellisestä puutteesta. Elimistö sopeutuu alikuormitustilanteeseen hyvin nopeasti vähentämällä luun muodostusta suhteessa resorptioon. Luun menetys voi immobilisaatiossa olla hyvin nopeata ja runsasta, jopa useita kymmeniä prosentteja muutamissa kuukausissa, kunnes uusi vakiotila saavutetaan noin 6 kuukauden kuluessa. (Lamberg-Allardt & Suominen 1996, Vuori 1995.)

Liikunnan vaikutusta luustoon on tutkittu pääasiassa mittaamalla luun mineraalitiheyttä ja sen muutosta liikunnan myötä. Luun mineraalitiheys korreloi voimakkaasti luun vahvuuden kanssa, mutta myös muut tekijät kuten luun koko ja muoto, kalsifikaation geometria sekä orgaanisen aineen (kollageenin) määrä ja orientaatio vaikuttavat luun vahvuuteen. (Suominen 1991.) On osoitettu, että luun kollageenikuitujen orientaatio on vähintään yhtä tärkeä luun jännitysvoiman määrittäjä kuin luun tiheys, porositeetti tai mineralisaation aste (Martin & Ishida 1989).

Liikunnan avulla on saatu aikaan luun vahvistuminen ilman samanaikaista kasvua luun mineraalitiheydessä. Liikunnan tiedetään vaikuttavan kollageenien rakenteeseen, mutta muutoksen merkitystä luun adaptaatioon kasvaneessa kuormituksessa ei tunneta. (Suominen 1991.) Viimeaikaiset tutkimustulokset viittaavat siihen, että intensiivinen voimaharjoittelu saa aikaan tyypin I kollageenin muodostumisprosessin kiihtymisen ainakin väliaikaisesti (Suominen ym. 1996).

Riittävän pitkien ja tehokkaiden harjoitustutkimusten toteuttaminen normaaliväestöstä poimituilla koehenkilöillä on osoittautunut vaikeaksi. Siksi pitkäaikaisen fyysisen aktiviteetin ja luun mineraalitiheyden positiivista yhteyttä tukevat todisteet on saatu lähinnä urheilijoilla tehdyistä poikkileikkaustutkimuksista. Nuorten urheilijoiden lisäksi viime aikoina on tutkittu myös keski-ikäisiä ja vanhoja veteraaniurheilijoita, jolloin on saatu arvokasta tietoa urheilun ja liikunnan pitkäaikaisvaikutuksista luustoon.

Tutkimukset vaihtelevat sekä koehenkilöiden valinta- että mittausmenetelmiltään. Tulostenvaihtelu on huomattavaa koehenkilöiden iän, sukupuolen, harjoitetun urheilumuodon (lajin), harjoittelun määrän sekä mittauskohdan mukaan. Kattavan katsauksen viimeisen kahden vuosikymmenen aikana tehdyistä tutkimuksista on tehnyt Suominen (1993). Yhteenvedosta ilmenee, että joissakin tehdyissä tutkimuksissa on saatu aktiivisilla nuorilla ja keski-ikäisillä miehillä jopa yli 40 % suurempia luun tiheyksiä kuin kontrollihenkilöillä, kun taas iäkkäämmillä urheilijoilla sekä ei-painoa kannattavaa urheilua harrastavilla arvot ovat yleensä alle 20 % korkeampia kuin verrokeilla. (Suominen 1993.) Runsas ja monipuolinen liikunta lapsena ja nuorena voi kasvattaa luun huippumassaa ja -tiheyttä 5-15 % suuremmaksi kuin vähän liikkuvilla (Vuori 1995). Muutamia kuukausia kestävä harjoittelu nuorella aikuisiällä voi kasvattaa luun tiheyttä muutamasta prosentista ehkä noin 10 %:iin, harjoittelun määrästä ja tehosta riippuen (Oja 1992, 89).

Hyvin runsas harjoittelu saattaa aiheuttaa luustossa paikallista ylikuormitusta, mikroaurioita ja rasisurmurtumia. Yleisvaikutuksena liiallinen harjoittelu saattaa aiheuttaa estrogeeni- ja androgeenituotannon vajausta, mikä naisilla ilmenee kuukautishäiriöinä. Voimakas estrogeenivajaus aiheuttaa osteopeniaa (luuston haurastumista) myös nuorilla urheilijoilla. (Vuori 1995.) Estrogeenivajauksessa fyysisen aktiivisuuden uskotaan ensin vähentävän luun aineenvaihduntaa ja sitten lisäävän luun muodostusta. Kestävyysharjoittelu näyttäisi tuottavan riittämättömän stimulaation em. vaikutusten aikaansaamiseksi, mikä selittänee kestävyysurheilijoilla usein havaitut alhaiset luun mineraalitiheydet lonkan seudussa. (Dalsky 1990.) On kuitenkin osoitettu, että erittäin voimakas ja runsas harjoittelu esimerkiksi voimistelijoilla pystyy jopa osittain korvaamaan kuormitetuissa luissa estrogeenivajauksen. Estrogeenituotannon kasvu harjoittelua vähentämällä ja ravitsemusta parantamalla vaikuttaa positiivisesti luun tiheyteen. (Vuori 1995.)

Kilpa- ja huippu-urheilu tarjoavat tehokkaita luuston kuormitusmalleja, mutta korkeintaan 1-2 % suomalaisesta aikuisväestöstä harrastaa kilpaurheilua vastaavaa liikuntaa. Näin on ehkä olennaisempaa tietää miten aikuisena, vaihdevuosi-iässä ja vanhuudessa harrastettu tavallinen kuntoliikunta vaikuttaa luustoon. (Lamberg-Allardt & Suominen 1996.) Kontrolloidut harjoitustutkimukset osoittavat melko johdonmukaisesti, että liikunnalla on mahdollista sekä hidastaa luun menetystä että lisätä sen tiheyttä postmenopausaalisisessa kiihtyneessä sekä normaalissa ikääntymiseen liittyvässä luun menetysvaiheessa (Simkin ym. 1987, Smith ym. 1989). Luun tiheyden lisäys voi olla jopa useita prosentteja vuodessa (Oja 1992, 92).

4.3 Estrogeenin vaikutus luuston aineenvaihduntaan

Estrogeenillä on tärkeä osuus nuoren luun kasvussa ja kypsymisessä, sekä aikuisen luun aineenvaihdunnan säätelyssä. Estrogeenit vaikuttavat mm. kudosten erilaistumiseen, kasvuun, proteiinisynteesiin sekä hormonieritykseen. Estrogeenit säätelevät fysiologisia toimintoja aktivoimalla eri puolilla kehoa sijaitsevilla kohdekudoksissa ja -elimissä olevia estrogeenireseptoreja. Estrogeenivaikutus välittyy solunsisäisen toisiolähetin avulla. Toisiolähetin signaali muuntaa kohdesolun tumangeeniekspressiota, ja sitä kautta kohdesolun toimintaa. (Korach 1994.) Kasvuaikana estrogeeniä tarvitaan luiden epifyysilevyjen sulkemiseen sekä miehillä että naisilla. Solutasolla estrogeeni estää luun hajottajasolujen, osteoklastien erikoistumista ja siten vähentää niiden määrää sekä aktiivisten monisolujen yksiköiden määrää. Estrogeenireseptoreja on löydetty kaikista tärkeimmistä luusolutyypeistä. (Väänänen 1996, Väänänen & Härkönen 1996.)

4.3.1 Estrogeenivaje

Estrogeenivajaus aiheuttaa luuston kypsymisen häiriintymistä sekä luumassan pienenemistä. Naisen elimistön vaihdevuosina ilmenevään estrogeenivajaukseen liittyy osteoklastien lukumäärän lisääntyminen erityisesti luun endostealisilla pinnoilla. Luun uusiutumiskiertojen tiheys kasvaa huomattavasti, ja yksittäisen luun monisoluisen yksikön tasolla luun muodostus jää jälkeen hajoamisesta. Tästä seuraa palkkien ohentuminen hohkaluussa ja putkiluun endostealisen pinnan syöpyminen. Kuoriluussa osteonien keskuskanavat laajenevat ja tämä yhdessä endostealisen pinnan resorption kanssa lisää kuoriluun reikäisyyttä. (Väänänen 1996, Väänänen & Härkönen 1996.)

Käsitystä estrogeenin ehkäisevästä vaikutuksesta osteoklastien syntyyn ja erilaistumiseen tukee Smithin ja kumppaneiden (1994) havainto miespotilaasta, jolla on mutaatio estrogeenireseptorissa ja siihen liittyen osteoporoosi. Korach (1994) havaitsi tutkimuksessaan osteoklastien määrän lisääntymisen sekä luumassan pienenemisen hiiressä, jolta oli poistettu estrogeenireseptori. Estrogeeni vaikuttaa ilmeisesti myös miehen luuston kypsymiseen ja mahdollisesti miehen luukadon syntyyn. (Korach 1994.)

Estrogeenin vaikutusmekanismit luussa eivät vielä toistaiseksi ole täysin selvät. Epävarmaa on, välittyykö estrogeenin vaikutus suoraan vai jonkun muun solutyypin kautta. Näyttäisi siltä, että tietyillä sytokiineillä (IL-1, IL-6) on merkittävä osuus estrogeenivaikutuksen välityksessä. Molemmat sytokiinit ovat voimakkaita luun resorption sekä osteoklastien muodostuksen kiihdyttäjiä. Estrogeenivaje lisää selvästi sekä IL-1:n että IL-6:n tuotantoa elimistössä. (Väänänen 1996, Väänänen & Härkönen 1996.)

4.3.2 Estrogeenikorvaushoito

Useimmat vaihdevuosia seuraavaa kiihtynyttä luun menetystä koskevat tutkimukset perustuvat virtsan kalsiumin ja hydroksiproliinin mittaamiseen, mutta kuten aiemmin mainittu, kumpikaan ei ole luun aineenvaihdunnalle spesifi. Siten luumuutosten arvioiminen pelkästään kalsiumin ja hydroksiproliinin avulla voi antaa epäluotettavia tuloksia. Luun tyyppi I kollageenin poikkisiltojen rengasrakenteiden pyridinoliinin ja deoksipyridinoliinin pitoisuudet virtsassa kuvaavat hyvin luun hajoamista, ja siksi niiden pitoisuuden muutoksia on viime aikoina yhä useammin käytetty kuvaamaan

vaihdevuosiin liittyviä sekä estrogeenikorvaushoidon aiheuttamia muutoksia luun aineenvaihdunnassa. (Bonde ym. 1995, Hassager ym. 1992, Uebelhart ym. 1991.) Pitkäaikaisen estrogeenikorvaushoidon tiedetään hidastavan luun aineenvaihduntaa ja siten ehkäisevän luun menetystä ja osteoporoosia postmenopausaalisilla naisilla. Hoidon kalleuden sekä mahdollisten sivuvaikutusten tähden sitä ei kuitenkaan yleensä suositella kuin osteoporoosiriskiryhmään kuuluville naisille. Estrogeenikorvaushoito vähentää osteoporoosin ja iskeemisten sydäntautien riskiä, mutta lisää kohtusyövän ja mahdollisesti myös rintasyövän riskiä. (Mc Carthy ym. 1991.) Wasnich ym. (1983) tutkivat estrogeenikorvaushoidon vaikutusta luun menetykseen eri luutyypeissä. Tutkijoiden mukaan estrogeenin vaikutukset (sekä estrogeenilisä että -vaje) näkyvät voimakkaammin pesusienimäisessä hohkaluussa kuin kuoriluussa. Vaikutusten voimakkuus johtuu todennäköisesti hohkaluun huomattavan suuresta aineenvaihdunnallisesta pinta-alasta. (Wasnich ym. 1983.)

Hassager ym. (1992) tutkivat vaihdevuosien ja hormonikorvaushoidon vaikutuksia pyridinoliinin (Pyr) ja deoksiipyridinoliinin (DPyr) eritykseen 45-54 -vuotiailla terveillä naisilla. Virtsan Pyr ja DPyr mitattiin joka 3. kuukausi 2-3 vuoden ajan. Tutkimusjakson aikana 9 naista säilyi premenopausaalisena ja 6:lta loppuivat kuukautiset. Virtsan Pyr ja DPyr mitattiin myös ennen ja jälkeen 3 kk:n plasebo- tai hormonihoitoon 45-54 -vuotiailta postmenopausaalisilta naisilta. Pyr ja DPyr säilyivät lähes samoina koko premenopausaalijakson ajan. Merkkiaineiden pitoisuudet alkoivat selvästi nousta 6 kk viimeisten kuukautisten jälkeen, ja olivat keskimäärin 30-50 % korkeammat kuin samoilla henkilöillä premenopausaalijaksolla. Kolmen kuukauden postmenopausaalinen hormonikorvaushoito laski molempien merkkiaineiden, sekä Pyr:in että DPyr:in, pitoisuudet premenopausaaliselle tasolle. (Hassager ym. 1992.)

Uebelhart ym. (1991) tutkivat vaihdevuosien ja estrogeenikorvaushoidon vaikutuksia virtsan Pyr- ja DPyr pitoisuuksiin 45-53 -vuotiailla terveillä pre- ja postmenopausaalisilla naisilla. Tutkijat mittasivat virtsan Pyr- ja DPyr-pitoisuudet 24:n tunnin kertymästä sekä paaston jälkeiseen. He havaitsivat, että menopaussi kasvatti virtsan Pyr- ja DPyr-pitoisuuksia huomattavasti sekä 24 h -kertymässä (62 %) että paastonäytteessä (82 %) premenopausaalisiiin arvoihin nähden. Uebelhartin ym. (1991) tutkimuksessa estrogeenikorvaushoitoryhmän postmenopausaalisten naisten paastonäytteen Pyr- ja DPyr -pitoisuudet palasivat 6:ssa kuukaudessa premenopausaaliselle tasolle, kun taas plasebohoitoa saaneiden postmenopausaalisten koehenkilöiden arvot pysyivät muuttumattomina. 24 h -eritykset olivat yleisesti määrältään huomattavasti pienemmät, mutta niissäkin havaittiin lasku estrogeenikorvaushoidon (mutta ei plasebohoidon) myötä.. (Uebelhart ym. 1991.)

Hassager ym. (1993) jatkoivat tutkimuksiaan mittaamalla vaihdevuosien ja hormonikorvaushoidon vaikutuksia luun muodostusta kuvaavan tyyppi I kollageenin karboksiterminaalisen propeptidin (PICP) pitoisuuteen seerumissa. Tutkimuksen postmenopausaalisilla naisilla (45-53 v.) oli noin 20 % korkeammat seerumin PICP-pitoisuudet kuin premenopausaalisilla naisilla (35-52 v.). Yhden vuoden hormonihoitoa saaneiden postmenopausaalisten naisten seerumin PICP-pitoisuus laski premenopausaaliselle tasolle. Tutkimuksen tulokset osoittavat, että tyyppi I kollageenin muodostus kiihtyy selvästi vaihdevuosien alkamisen jälkeen ja että hormonikorvaushoidolla tämä luun aineenvaihdunnan kiihtyminen voidaan estää. (Hassager ym. 1993.)

Christiansen ym. (1981) tutkivat estrogeenikorvaushoidon sekä hoidon lopettamisen vaikutusta käsivarren luun mineraalitiheyteen (BMC) postmenopausaalisilla naisilla. Kolmivuotisen mittausjakson aikana hormoniryhmän BMC nousi keskimäärin 3,7 %, kun taas plaseboryhmän BMC laski keskimäärin 5,7 %. Vuotuinen luun mineraalitiheyden lasku hormonihoidon lopettamisen jälkeen oli samansuuruinen molemmissa ryhmissä. Tutkimus osoittaa, että lyhytaikaisellakin estrogeenikorvaushoidolla on vaihdevuosien jälkeen positiivinen vaikutus luumassaan. (Christiansen ym. 1981.)

Prestwood ym. (1994) tutkivat lyhytaikaisen estrogeenikorvaushoidon vaikutusta luun aineenvaihduntaan ikääntyneillä naisilla. Koehenkilöt (keski-ikä 77 v.) saivat konjugoitua estrogeenia kuuden viikon ajan. Biokemialliset merkkiaineet mitattiin virtsasta ja seerumista hoidon alussa, 5. ja 6. hoitoviikon jälkeen sekä 5 ja 6 viikkoa hoidon loppumisen jälkeen. Luun muodostusta kuvaavat merkkiaineet olivat osteokalsiini, luun alkaalinen fosfataasi sekä tyyppin I prokollageenin karboksiterminaalinen propeptidi (PICP). Luun hajoamista kuvaavat merkkiaineet olivat virtsan hydroksiprolini, virtsan kokonais- ja vapaa pyridinoliini sekä deoksipyridinoliini, tyyppi I kollageenin aminoterminalinen telopeptidi (NTx) sekä seerumin tyyppi I kollageenin karboksiterminaalinen telopeptidi (ICTP). Luun hajoamista kuvaavien merkkiaineiden pitoisuudet laskivat estrogeenihoidon aikana ja palautuivat perustasolle hoidon loputtua. Luun muodostusta kuvaavien merkkiaineiden pitoisuudet pienenevät vähemmän estrogeenihoidon aikana, ja pienenevät edelleen hoidon loputtua. Tutkijoiden mukaan estrogeenihoido vähentää luun aineenvaihduntaa vanhemmilla naisilla. (Prestwood ym. 1994.)

4.3.3 Estrogeenikorvaushoito ja liikunta

On siis tieteellisesti osoitettu, että estrogeenikorvaushoito hidastaa ja ehkäisee luun menetystä postmenopausaalisilla naisilla, ja että nämä vaikutukset säilyvät suhteellisen pitkään. Teoreettisesti on kuitenkin mahdollista, että estrogeenikorvaushoidon teho heikkenee pitkällä aikavälillä, sillä luun uudismuodostus on riippuvainen osteoklastien aktiivisuudesta, ja estrogeenihoito nimenomaan inhiboi osteoklastien toimintaa. Olisiko mahdollista yhdistää osteogeneettinen liikunta ja estrogeenikorvaushoito positiivisten luustovaikutusten maksimoimiseksi. Teoriassa olisi mahdollista inhiboida osteoklastien toimintaa estrogeenin avulla, ja samanaikaisesti stimuloida osteoblasteja liikkumalla.

Notelovitz ym. (1991) tutkivat estrogeenikorvaushoidon ja estrogeenikorvaushoidon ja voimaharjoittelun vaikutuksia luun mineraalitiheyteen menopausaalisilla naisilla. Tutkimus kesti vuoden jonka aikana koehenkilöt saivat päivittäin saman määrän estrogeenia. Osa koehenkilöistä toteutti lisäksi 3 kertaa viikossa 15-20 minuutin voimaharjoitusohjelman. Harjoitteisiin valittiin Nautilus voimaharjoituslaitteet, koska ne mahdollistavat spesifisen, lyhytaikaisen kuormituksen suhteellisen pienillä toistomäärillä (osteogeneettinen stimulaatio). Harjoitelleen ryhmän luun mineraalitiheys kasvoi merkitsevästi kaikissa mittauspaikoissa, kun taas pelkkää estrogeenikorvaushoitoa saaneiden mineraalitiheydet pysyivät ennallaan tai jopa laskivat hieman. Tutkimuksen tulokset osoittavat voimaharjoittelun lisäävän luun mineraalitiheyttä estrogeenikorvaushoitoa saavilla naisilla. (Notelovitz ym. 1991.)

Kohrt ym (1995) tutkivat liikunnan ja estrogeenikorvaushoidon vaikutuksia luun mineraalitiheyteen (BMD) iäkkäillä naisilla. Tutkimusjakson alussa koehenkilöt (60-72 v.) jaettiin neljään ryhmään (kontrolliryhmä, liikuntaryhmä, estrogeenihoitoryhmä ja liikunta + estrogeenihoitoryhmä). Koehenkilöt tekivät 2 kk matalatehoisia harjoituksia (venyttely, liikkuvuusharjoittelu). Totuttelujaksoa seurasi kovempitehoinen, 9 kk mittainen harjoitusjakso, jonka aikana koehenkilöt tekivät vähintään kolme 45 minuutin mittaista luita kuormittavaa harjoitusta (kävely, juoksu, porrasaskellus) viikossa. Hormonihoito kesti koko liikuntajakson (11 kk) ajan. Lantion alueen selkänikamien (L2-L4) sekä proksimaalisen reisiluun BMD kasvoivat merkittävästi sekä liikunnan että hormonihoidon seurauksena; kummallakaan interventiolla ei ollut vaikutusta ranteen BMD:hen. Koko kehon BMD kasvoi merkittävästi hormonihoidon seurauksena. Liikunnan ja hormonihoidon yhdistäminen kasvatti BMD:tä kaikissa mittauspaikoissa paitsi ranteessa. Seerumin osteokalsiinitason laskusta tutkijat päättelivät, että BMD:n kasvu liikunnan +

hormonihoidon sekä pelkän hormonihoidon seurauksena johtui luun aineenvaihdunnan pienentymisestä. Osteokalsiinin ja IGF-1:n pitoisuuksien muuttumattomuus pelkän liikunnan seurauksena osoittaa, että BMD:n kasvu aiheutui luun hajoamisen vähentymisestä eikä luun muodostuksen kiihtymisestä. Tulokset osoittavat, että luita kuormittava liikunta yhdistettynä hormonikorvaushoitoon voi olla tehokas menetelmä osteoporoosin ehkäisyssä ja hoidossa. (Kohrt ym 1995.)

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voidaanko liikunnalla tai estrogeenilisällä tai näiden yhdistelmällä vaikuttaa tyyppi I kollageenin, ja koko luuston aineenvaihduntaan, ja siten mahdollisesti ehkäistä tai hidastaa aineenvaihdunnallisten luustosairauksien, esim. osteoporoosin syntyä ja kehitystä postmenopausaalisilla naisilla. Tutkimus pyrkii etsimään vastauksia seuraaviin yksilöityihin tutkimusongelmiin:

1. Miten estrogeenikorvaushoito, liikunta tai näiden yhdistelmä vaikuttavat luun tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaa heijastavien, seerumista ja virtsasta mitattavien merkkiaineiden pitoisuuksiin ?
2. Miten merkkiaineiden pitoisuudet muuttuvat tutkimusjakson 1. ja 2. puolikkaalla ?
3. Mikä tutkimusinterventioista vaikuttaa eniten luun aineenvaihduntaan vaihdevuosien jälkeen ?

Tutkimusongelmiin liittyvät hypoteesit:

1. Estrogeeni pienentää kaikkien merkkiaineiden pitoisuuksia merkitsevästi. Liikunta kasvattaa luun muodostumista kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksia, kun taas hajoamismarkkerin pitoisuus pysyy ennallaan tai pienenee.
2. Muutokset merkkiaineiden pitoisuuksissa ovat nähtävissä jo välimittauksissa (6 kuukauden jälkeen).
3. Vaihdevuosien jälkeen luun aineenvaihduntaan voidaan tehokkaimmin vaikuttaa liikunnan ja estrogeenikorvaushoidon yhdistelmällä.

6 TUTKIMUSMENETELMÄT

6.1 Tutkimuspaikka

Tutkimus toteutettiin Jyväskylässä, osana Jyväskylän Yliopiston terveystieteen laitoksen laajempaa "Liikunta ja estrogeeni" -tutkimusta. Mittaukset tehtiin JY:n terveystieteen laitoksen sekä liikuntalaboratorion tiloissa. Ohjatut liikuntaharjoitukset pidettiin Jyväskylän monitoimitalolla.

Taulukko 2. Tutkimusaikataulu

aika	toimenpiteet
toukokuu – syyskuu 1996	Koehenkilöiden valinta, mittausten valmistelu
syyskuu – marraskuu 1996	alkumittaukset (antropometriset ja fyysisen suorituskyvyn mittaukset, seerumi- ja virtsanäytteet)
18.11.1996 – 30.11.1997	liikuntaharjoitukset, estrogeenikorvaushoito
huhtikuu – toukokuu 1997	välimittaukset (kuten alkumittauksissa)
marraskuu – joulukuu 1997	loppumittaukset (kuten alku- ja välimittauksissa)

6.2 Tutkittavat ja tutkimusasetelma

Tutkimuksen alussa lähetettiin terveyttä, menopausaalista tilaa sekä lääkitystä koskeva kyselylomake satunnaisotoksella valitulle joukolle (n=1300) 50-55 -vuotiaita, Jyväskylässä asuvia naisia. Lisäksi vapaaehtoisia 55-57 -vuotiaita koehenkilöitä etsittiin lehti-ilmoitusten välityksellä. Osa naisista kutsuttiin lääkärintarkastukseen. Valintakriteerit täyttäneet, tutkimukseen valitut naiset (n=80) jaettiin neljään ryhmään (n=20): liikuntaryhmä, estrogeeniryhmä, liikunta- ja estrogeeniryhmä sekä kontrolliryhmä. Valittujen naisten menopaussista oli kulunut <5 vuotta. He eivät tutkimushetkellä saaneet eivätkä olleet aikaisemmin saaneet pitkäaikaisesti hormoneja hoito- eivätkä muussakaan tarkoituksessa, eikä heillä havaittu liikunnan tai estrogeenikorvaushoidon vasta-aiheita. Tutkimusinterventiot tehtiin lääkärin valvonnassa ja tulokset mitattiin ennen tutkimusta sekä kuuden ja kahdentoista kuukauden tutkimusjakson jälkeen.

6.2.1 Liikuntaharjoitusohjelma

Liikuntaharjoitukset koostuivat 10 minuutin mittaisesta alkuverryttelystä, keskimäärin 20-25 minuutin tehokkaasta osuudesta sekä 10 minuutin loppuverryttelystä. Verryttelyt sisälsivät lämmittelyosuuden, venyttelyä sekä vatsa- ja selkälihasharjoituksia. Harjoitusten tehokkaaseen osaan kuului alavartaloa vahvistavia hyppely- ja ponnistusharjoitteita sekä ylävartaloa vahvistavia lihasharjoitteita. Ohjelma tehtiin kuntopiirityyppisenä kiertoharjoitteluna. Yksi kierros sisälsi 3-4 hyppyharjoitetta sekä yhden ylävartaloa vahvistavan liikkeen kuntosalilla. Harjoitustehot kasvoivat progressiivisesti koko 12 kuukauden tutkimusjakson ajan. Koehenkilöiden mielenvirkistykseksi ja motivaation säilyttämiseksi kuntopiiriharjoittelua katkottiin joka toinen kuukausi 2 viikon ajan kestäväällä aerobic-tyyppisellä harjoittelulla. Koehenkilöt tekivät harjoitusohjelmaa valvotusti kaksi kertaa viikossa. Lisäksi ohjelmaan kuului kotiharjoittelu neljänä päivänä viikossa. Harjoitustehojen kontrolloimiseksi koehenkilöiden hyppyharjoitteissa tuottamat reaktivoimat mitattiin voimalevyanturilla kunkin mittauksen yhteydessä. Ennen kutakin mittausta koehenkilöt pitivät kolmen päivän tauon harjoittelussa, etteivät harjoitusvaikutukset vääristäisi tuloksia.

Taulukko 3a. Harjoitusohjelman kulku, sisältö ja progressio tutkimusjakson ensimmäisen puolen vuoden aikana.

	Kesto	Sisältö	Kuormitus
ohjattu kiertoharjoittelu	9 viikkoa, 18.11.96 lähtien	4 liikettä, 3 kierrosta	60 % 1 RM:sta
aerobic	2 viikkoa		
ohjattu kiertoharjoittelu	8 viikkoa	5 liikettä, 3 kierrosta	70 % 1 RM:sta
aerobic	2 viikkoa		
ohjattu kiertoharjoittelu	4 viikkoa	5 liikettä, 3 kierrosta	80 % 1 RM:sta

Taulukko 3b. Harjoitusohjelman kulku, sisältö ja progressio tutkimusjakson toisen puolen vuoden aikana.

	Kesto	Sisältö	Kuormitus
ohjattu kiertoharjoittelu	4 viikkoa	5 liikettä, 3 kierrosta	80 % 1 RM:sta
ohjattu kiertoharjoittelu	3 viikkoa	5 liikettä, 4 kierrosta	80 % 1 RM:sta
kesäharjoitusohjelma		omatoimisesti	
ohjattu kiertoharjoittelu	4 viikkoa	5 liikettä, 4 kierrosta	80 % 1 RM:sta *
aerobic	2 viikkoa		
ohjattu kiertoharjoittelu	12 viikkoa	5 liikettä, 4 kierrosta	80 % 1 RM:sta *

* uusi 1 RM-mittaus, josta kuormitus laskettiin

Kuntopiiriharjoituksen liikkeet olivat seuraavat: 1) vertikaali-iskuja tuottavat liikkeet: naruhyppely, pudotushyppy, yhdenjalan hyppy, aitahyppy, tasahyppy ja 2) ylävartalon voimaa lisäävät liikkeet: taljaveto niskan taakse, soutu, pystysoutu, hauiskääntö ja rintalihasliike.

Kotiharjoitusohjelma koostui pääosin hyppy- ja pomppuharjoituksista. Näihin kuuluivat mm. naruhyppely ja pudotushyppy. Lisäksi kotiohjelmaan kuului keskivartaloa ja alaselkää vahvistavia lihasharjoituksia.

6.2.2 Estrogeenikorvaushoito

Estrogeenikorvaushoito (estradioli 2 mg, noretisteroni 1 mg per os / päivä, Kliogest, Novo Nordisk) toteutettiin lääkärin valvonnassa kaksoissokkomenetelmällä. Koehenkilöt jotka eivät saaneet estrogeenia, söivät lumelääkettä.

6.3 Laboratorioanalyysit

Tyyppin I kollageenin muodostumista kuvaavien tyyppin I prokollageenin karboksi- ja aminoterminaalisten (Melkko ym. 1996) propeptidien (PICP ja PINP) seerumikonsentraatiot määritettiin radioimmunologisesti (Radioimmunoassay Kit, Orion Diagnostica, Espoo). Kussakin aikapisteessä (alku, 6 kk, 12 kk) otettiin kaksi verinäytettä. Ensimmäinen näyte (näytteet 1,3,5) otettiin vakioituun kellonaikaan (klo 9.30-10.30 välillä), ja toinen (näytteet 2,4,6) kahden viikon sisällä ensimmäisestä mittauksesta. Koska eri näytteistä saatujen arvojen välillä ei havaittu merkitseviä eikä/tai systemaattisia eroavaisuuksia, lopulliset tulokset laskettiin kussakin aikapisteessä otettujen näytteiden keskiarvona.

Tyyppin I kollageenin hajoamista kuvaavan deoksyriidinoliinin (DPyr) konsentraatio määritettiin 9-10 tunnin virtsakertymästä entsyymi-immunologisella menetelmällä (Pyrilinks-D enzyme immunoassay Kit, Metra Biosystems Inc, CA, USA). Näytteet kerättiin yövirtsaista, n. klo 21.00-7.00 väliltä. Tarkka keräysaika vaihteli yksilöllisten elämänrytmien mukaan. Pyrilinks-D -testin tulokset korjattiin virtsan keräyserojen eliminoimiseksi jakamalla jokaisen näytteen DPyr-arvo (nM) saman näytteen kreatiniiniarvolla (mM; kreatiniini mg/dl x 0.088 = mM). Lopulliset testitulokset ovat siten muotoa nM DPyr / mM kreatiniini (DPyr/Cr). Kreatiniiniarvo määritettiin virtsasta kaupallisella testillä Jaffe-menetelmää käyttäen (Boehringer Mannheim).

6.4 Antropometriset mittaukset

Koehenkilöiden pituus ja paino, kehon rasvaprosentti sekä rasvaton kehon paino (LBM) mitattiin tutkimuksen alussa, tutkimusjakson puolella välissä sekä 12 kk:n jälkeen. Kehon rasvaprosentti ja rasvaton kehon paino (LBM) määritettiin bioelektrillä impedanssilla (Spectrum II, RJL Systems, Detroit, MI).

6.5 Tietojen käsittely ja tilastolliset analyysit

Keskiarvot, keskihajonnat sekä korrelaatiokertoimet (Pearsonin r) laskettiin standardimenetelmin. Merkitsevyysrajaksi asetettiin $P < 0.05$. Tutkimusryhmien välisiä eroja alkutilanteessa tutkittiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä. Liikunnan, estrogeenikorvaushoidon sekä näiden yhdistelmän vaikutuksia tutkittiin toistettujen mittausten varianssianalyysillä. Merkitsevät muutokset paikannettiin yksinkertaisten kontrastien avulla.

7 TULOKSET

Tutkimuksen koehenkilöt noudattivat annettuja ohjeita hyvin. Yleisimmät syyt harjoituksista pois jäämiseen olivat työkiireet, ajankohdan sopimattomuus, liian raskas ohjelma, sairastuminen, lääkitys ja tapaturmat. Kolmelle koehenkilölle sattui tutkimuksen aikana tapaturma (2 rannemurtumaa, 1 revähdys). Tapaturmapotilaita ei kuitenkaan jätetty pois tuloksista, sillä ryhmäkoot olisivat tarpeettomasti pienentyneet, eivätkä nämä onnettomuudet toisaalta vaikuttaneet merkittävästi mitattuihin muuttujiin. Kolmella estrogeeni aiheutti negatiivisia sivuvaikutuksia. Lisäksi kahdeksan koehenkilöä jätti pillerit osittain tai kokonaan syömättä. Näistä kolmelta hylättiin kaikki tulokset ja kahdelta osa sen mukaan, mihin ajankohtaan laiminlyönnit olivat sattuneet. Liikuntaharjoittelun laiminlöi tai harjoittelu oli riittämätöntä yhdeksällä koehenkilöllä. Näistä viisi jätettiin kokonaan tuloksista pois.

Taulukko 4. Liikuntaryhmien osallistuminen ohjattuihin harjoituksiin, tehtyjen kotiharjoitusten määrä sekä kokonaisharjoittelun määrä tutkimusjakson ensimmäisellä (0-6 kk) ja toisella puolikkaalla (6-12 kk).

	Liikunta	Liikunta / Estrogeeni
Ohjatut harjoitukset		
0-6 kk	22 ± 7 (n=15)	28 ± 7 (n=12) *
6-12 kk	24 ± 8 (n=12)	34 ± 4 (n=10) **
Kotiharjoitukset		
0-6 kk	42 ± 25 (n=12)	44 ± 30 (n=10)
6-12 kk	35 ± 24 (n=11)	57 ± 40 (n=9)
Kokonaisharjoittelu		
0-6 kk	56 ± 34 (n=15)	65 ± 36 (n=12)
6-12 kk	56 ± 34 (n=12)	85 ± 43 (n=10)

* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001

Liikuntaryhmien osallistuminen ohjattuihin harjoituksiin, tehtyjen kotiharjoitusten määrä, sekä kokonaisharjoittelun määrä (koti- ja ohjatut harjoitukset yhteensä) on esitetty taulukossa 5. Liikunta / estrogeeniryhmä kävi liikuntaryhmää ahkerammin ohjatuissa harjoituksissa sekä tutkimusjakson ensimmäisen kuuden kuukauden (P = 0.05) että toisen kuuden kuukauden (P = 0.002) aikana. Koti- tai kokonaisharjoittelun määrässä ei ryhmien välillä ollut eroja. Keskimääräinen osallistuminen harjoituksiin oli liikuntaryhmässä 39 % sekä tutkimusjakson ensimmäisellä että toisella puolikkaalla, ja liikunta / estrogeeniryhmässä 45 % (0-6 kk) ja 59 % (6-12 kk).

Yksilöllinen vaihtelu osallistumistiheydessä oli kuitenkin suurta: vaihteluväli oli liikuntaryhmässä 15-62 %, ja liikunta / estrogeeniryhmässä 20-89 %. Em. prosentuaaliset arvot on saatu laskemalla maksimiksi oletusarvo 144 harjoitusta (48 ohjattua ja 96 kotiharjoitusta) / 6 kk. Pudotushyppyissä reaktiovoimat kasvoivat merkitsevästi alkumittauksista välimittauksiin ja välimittauksista loppumittauksiin ($P < 0.05$; perustaso < 6 kk, 12 kk). Lisäksi kuntosalilla tehdyissä ylävartalon voiman lisäämiseen tähtäävissä liikkeissä harjoitustehot kasvoivat merkitsevästi tutkimusjakson aikana (60 % 1 RM:sta > 80 % 1 RM:sta).

Taulukko 5. Reaktiovoimat kehonpainon kerrannaisina mittauksiin osallistuneilla koehenkilöillä.

	Perustaso (n = 20)	6 kk (n = 16 - 18)	12 kk (n = 20)
pudotushyppy	4.3 ± 1.0	5.2 ± 1.2	5.4 ± 1.2
aitahyppy	5.0 ± 1.1	5.1 ± 1.0	5.0 ± 1.0
naruhyppy	3.9 ± 0.7	3.6 ± 0.6	
yhden jalan hyppy paikalla		2.9 ± 1.1	3.5 ± 0.8
tasahyppy		4.4 ± 0.8	5.1 ± 1.1

Alkumittauksissa tutkimusryhmät eivät eronneet toisistaan iän eivätkä minkään mitatun muuttujan suhteen. Tutkimusryhmät eivät eronneet toisistaan myöskään yleisen fyysisen aktiivisuuden suhteen, lukuunottamatta tutkimukseen sisällynyttä harjoittelua. Tutkimuksessa loppuun asti mukana olleiden koehenkilöiden antropometriset piirteet on esitetty taulukossa 6. Liikunta-, estrogeeni-, sekä liikunta / estrogeeniryhmien naisten rasvaton kehonpaino (LBM) nousi tutkimusjakson aikana merkitsevästi kontrolliryhmään verrattuna. Lisäksi em. ryhmien kehon rasvan määrässä (%) tapahtui lievää laskua, kun taas kontrolliryhmässä kehon rasvan määrä pysyi ennallaan.

Taulukossa 7 ovat tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden (PICP, PINP, DPyr/Cr) pitoisuudet tutkimusjakson alussa, puolivälissä ja lopussa. Estrogeeniryhmien PINP- ja PICP-pitoisuudet sekä DPyr/Cr laskivat erittäin merkitsevästi liikunta- ja kontrolliryhmien naisten arvoihin verrattuna. Erot olivat nähtävissä jo välimittauksissa. Liikuntaryhmän PICP-pitoisuuksien muutokset erosivat merkitsevästi kontrolliryhmän PICP-pitoisuuksien muutoksista. Liikunta- ja kontrolliryhmissä lähes kaikkien merkkiaineiden pitoisuudet kasvoivat tai pysyivät samoina koko tutkimusjakson ajan. Ainoastaan liikuntaryhmän DPyr/Cr laski hieman. Muutokset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä.

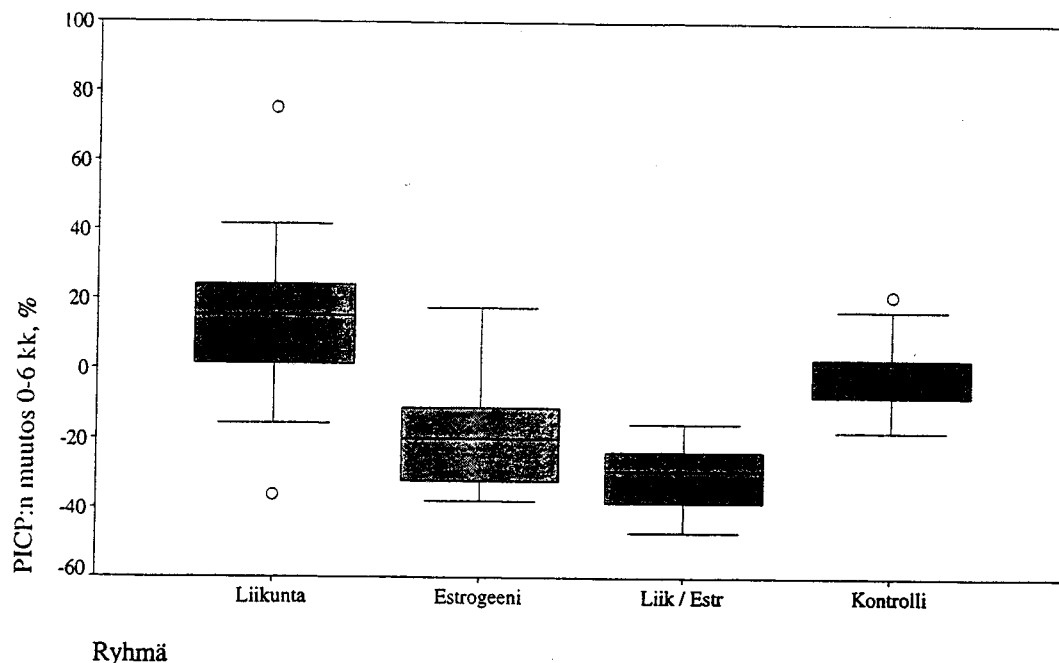
Taulukko 6. Koehenkilöiden antropometriset piirteet tutkimusjakson alussa (perustaso), puolivälissä (6 kk) ja lopussa (12 kk).

Ryhmä	Pituus (cm)	Paino (kg)	Rasva (%)	LBM (kg)
Liikunta (L), n=12				
perustaso	164.8 ± 4.3	67.2 ± 10.2	31.2 ± 6.3	45.9 ± 4.1
6 kk	164.5 ± 4.3	67.4 ± 10.5	30.7 ± 6.9	46.0 ± 3.6
12 kk	164.7 ± 4.3	68.2 ± 11.0	30.3 ± 6.6	47.0 ± 4.0
Estrogeeni (E), n=15				
perustaso	159.7 ± 6.4	69.9 ± 10.7	33.9 ± 6.5	45.8 ± 4.4
6 kk	159.2 ± 6.3	69.8 ± 9.7	33.3 ± 5.5	46.5 ± 4.3
12 kk	159.3 ± 6.5	69.5 ± 9.4	31.9 ± 5.4	46.9 ± 4.3
Liikunta / Estrogeeni (L/E), n=10				
perustaso	160.9 ± 6.4	64.0 ± 6.9	28.3 ± 6.5	45.7 ± 4.2
6 kk	160.8 ± 6.2	63.5 ± 6.0	27.2 ± 5.5	46.1 ± 3.9
12 kk	160.8 ± 6.4	64.1 ± 6.9	26.7 ± 6.2	46.6 ± 4.3
Kontrolli (K), n=15				
perustaso	163.4 ± 5.3	68.3 ± 11.7	29.7 ± 6.0	47.4 ± 5.1
6 kk	163.0 ± 5.1	67.9 ± 10.2	30.5 ± 5.1	46.7 ± 5.1
12 kk	163.2 ± 5.2	67.8 ± 9.3	29.6 ± 5.5	47.3 ± 4.3
ANOVA (P)				
Ryhmä	0.149	0.531	0.128	0.932
Aika	<0.001	0.761	0.005	<0.001
Yhdysvaikutus	0.590	0.818	0.322	0.041
Kontrastit				
L-E				0.378
L-L/E				0.660
L-K				0.043
E-L/E				0.869
E-K				0.007
L/E-K				0.006

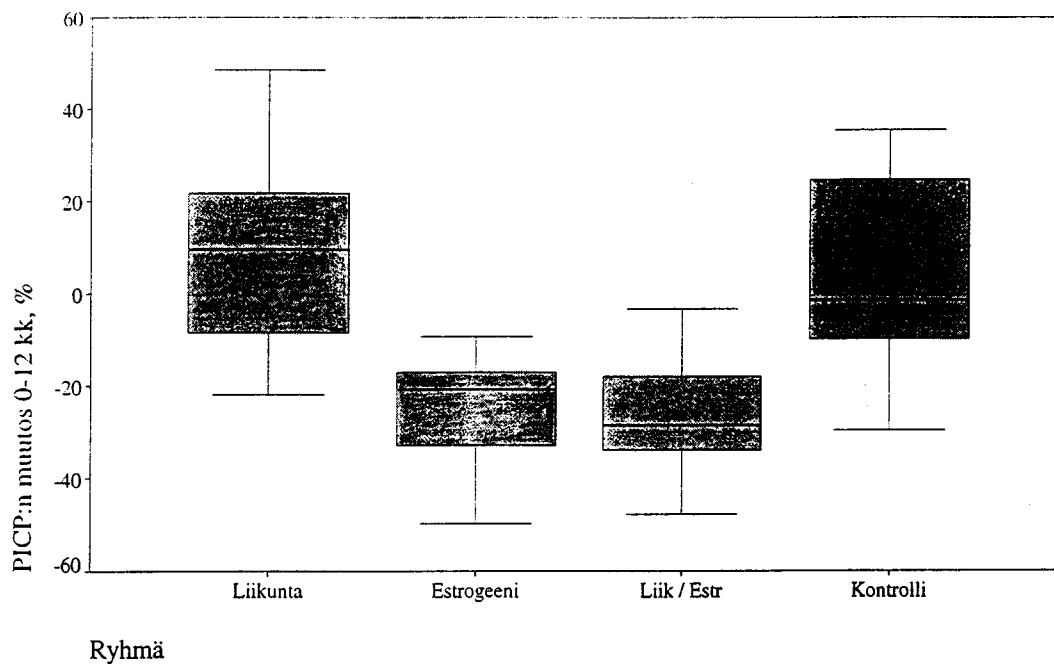
Taulukko 7. Tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuudet seerumissa (PICP, PINP) ja virtsassa (DPyr/Cr) tutkimusjakson alussa (perustaso), puolivälissä (6 kk) ja lopussa (12 kk).

Ryhmä	[PICP] $\mu\text{g} / \text{L}$	[PINP] $\mu\text{g} / \text{L}$	[DPyrCr] nM / mM
Liikunta (L)			
perustaso	108.0 \pm 26.8 (12)	43.1 \pm 21.6 (12)	5.47 \pm 1.25 (10)
6 kk	128.6 \pm 42.2 (12)	49.1 \pm 24.7 (12)	5.13 \pm 1.17 (10)
12 kk	118.0 \pm 37.2 (12)	44.8 \pm 22.6 (12)	5.17 \pm 1.29 (10)
Estrogeeni (E)			
perustaso	119.9 \pm 33.7 (15)	48.8 \pm 19.4 (15)	6.18 \pm 1.69 (10)
6 kk	93.7 \pm 20.9 (15)	24.9 \pm 11.1 (15)	4.17 \pm 1.02 (10)
12 kk	87.4 \pm 24.9 (15)	15.7 \pm 6.2 (15)	4.59 \pm 1.01 (10)
Liikunta / Estrogeeni (L/E)			
perustaso	142.3 \pm 47.0 (10)	52.6 \pm 23.1 (10)	5.70 \pm 0.96 (7)
6 kk	101.0 \pm 34.5 (10)	24.4 \pm 12.1 (10)	3.77 \pm 0.78 (7)
12 kk	111.7 \pm 58.5 (10)	23.6 \pm 19.1 (10)	3.77 \pm 0.93 (7)
Kontrolli (K)			
perustaso	128.7 \pm 35.9 (15)	48.8 \pm 15.3 (15)	5.87 \pm 1.36 (13)
6 kk	124.3 \pm 32.1 (15)	53.7 \pm 15.7 (15)	5.86 \pm 1.48 (13)
12 kk	129.8 \pm 30.3 (15)	55.2 \pm 22.0 (15)	6.23 \pm 1.64 (13)
ANOVA (P)			
Ryhmä	0.186	0.001	0.040
Aika	<0.001	<0.001	<0.001
Yhdysvaikutus	<0.001	<0.001	<0.001
Kontrastit			
L-E	<0.001	<0.001	<0.001
L-L/E	<0.001	<0.001	0.001
L-K	0.043	0.627	0.254
E-L/E	0.052	0.474	0.656
E-K	0.002	<0.001	<0.001
L/E-K	0.001	<0.001	<0.001

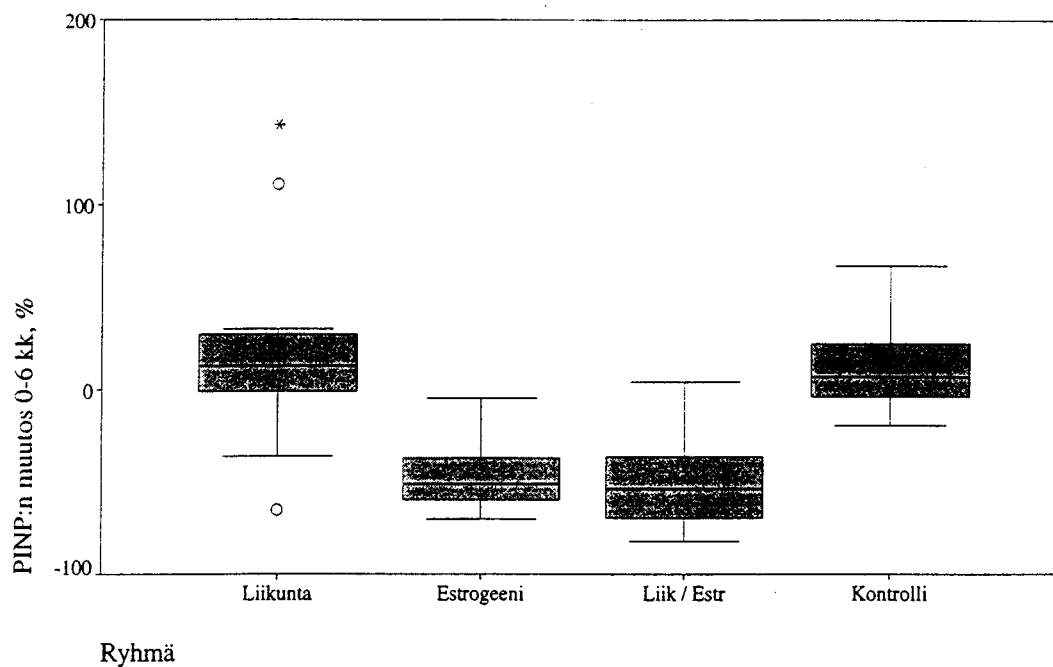
Kuvissa 6-11 on esitelty tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksien suhteelliset muutokset ryhmittäin tutkimusjakson ensimmäisen puolen vuoden aikana (kuvat 6, 8 ja 10) sekä koko tutkimusjakson aikana (kuvat 7, 9 ja 11). Suurimmat muutokset tapahtuivat estrogeeniryhmissä, liikunta- ja kontrolliryhmässä muutokset olivat pienempiä. Merkkiaineista PINP:n muutokset olivat kaikissa ryhmissä suurimpia.



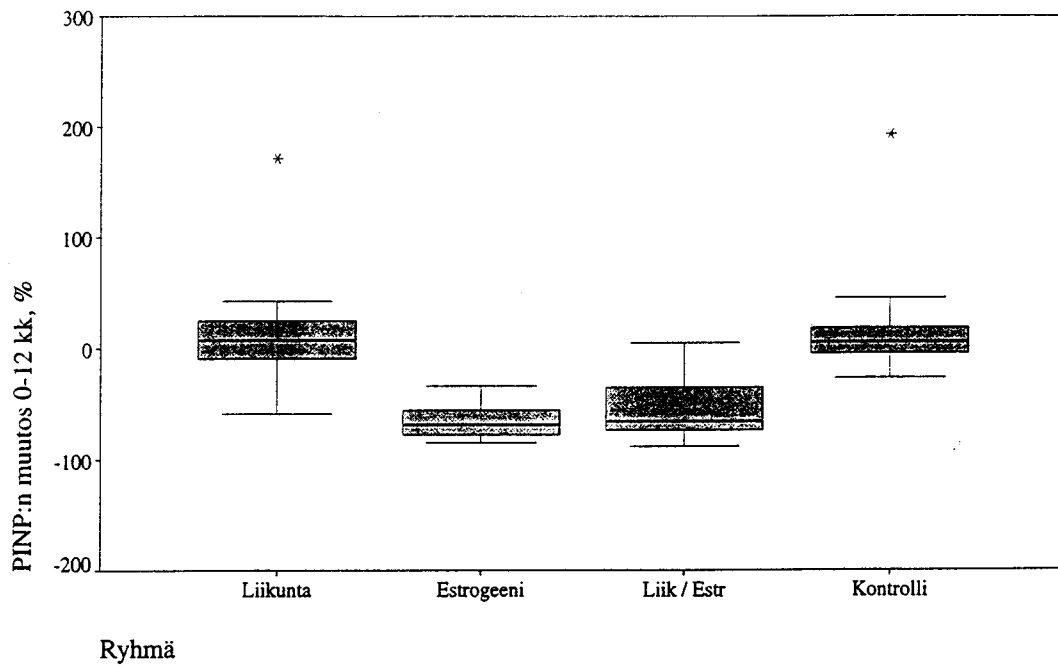
Kuva 6. Luun tyypin I kollageenin muodostumista kuvaavan tyypin I prokollageenin karboksiterminaalisen propeptidin (PICP) pitoisuuden suhteellinen (%) muutos tutkimusjakson ensimmäisen 6 kk:n aikana. Kuvissa tumma viiva on ryhmän keskiarvo, tummennettu laatikko ilmaisee keskiarvojen keskihajonnan, ja pystysuora jana keskiarvojen vaihteluvälin. Näiden lisäksi kuvaan on lisätty niiden tutkittavien arvot, joiden muutokset poikkesivat ryhmän keskiarvosta yli kahden keskihajonnan verran. o=koehenkilön arvo poikkeaa ryhmän keskiarvosta yli kahden keskihajonnan verran, *=koehenkilön arvo poikkeaa ryhmän keskiarvosta vähintään kolmen keskihajonnan verran.



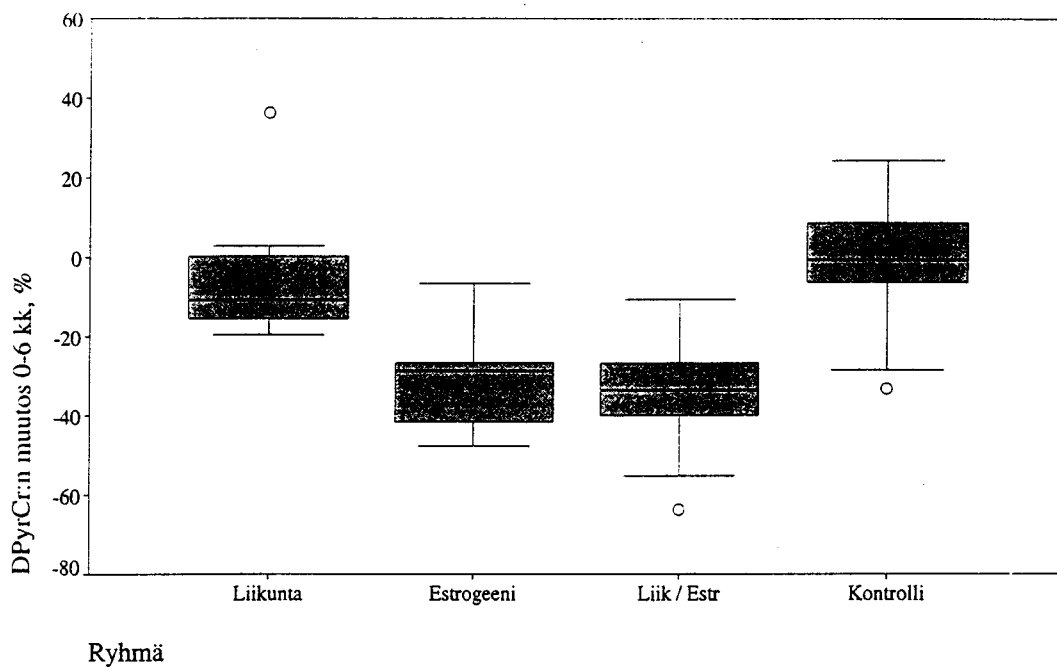
Kuva 7. Luun tyypin I kollageenin muodostumista kuvaavan tyypin I prokollageenin karboksiterminaalisen propeptidin (PICP) pitoisuuden suhteellinen (%) muutos koko tutkimusjakson aikana. Symbolit kuten kuvassa 6.



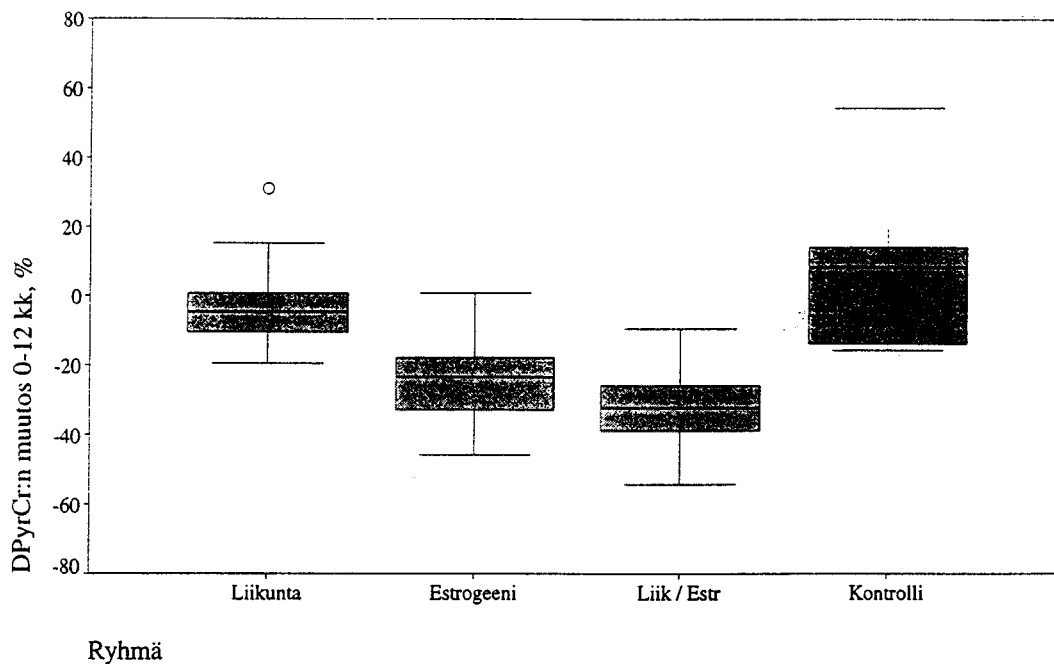
Kuva 8. Luun tyypin I kollageenin muodostumista kuvaavan tyypin I prokollageenin aminoterminalisen propeptidin (PINP) pitoisuuden suhteellinen (%) muutos tutkimusjakson ensimmäisen 6 kk:n aikana. Symbolit kuten kuvassa 6.



Kuva 9. Luun tyypin I kollageenin muodostumista kuvaavan tyypin I prokollageenin aminoterminaalisen propeptidin (PINP) pitoisuuden suhteellinen (%) muutos koko tutkimusjakson aikana. Symbolit kuten kuvassa 6.



Kuva 10. Luun tyypin I kollageenin hajoamista kuvaavan DPyr/Cr:n suhteellinen (%) muutos ryhmittäin tutkimusjakson ensimmäisen 6 kk:n aikana. Symbolit kuten kuvassa 6.



Kuva 11. Luun tyyppin I kollageenin hajoamista kuvaavan DPyr/Cr:n suhteellinen (%) muutos ryhmittäin koko tutkimusjakson aikana. Symbolit kuten kuvassa 6.

Merkkiaineiden muutosten korrelaatiot eri tutkimusryhmissä on esitelty taulukoissa 8 ja 9. Kaikissa muissa ryhmissä paitsi kontrolliryhmässä PICP:n ja PINP:n muutokset (0-6 kk) olivat merkitsevästi yhteydessä toisiinsa. PICP:n ja PINP:n muutokset koko tutkimusjaksolla olivat kaikissa ryhmissä merkitsevästi tai lähes merkitsevästi yhteydessä toisiinsa. Estrogeeniryhmässä ja liikuntaryhmässä em. muutosten yhteydet koko tutkimusjaksolla olivat kaikista heikoimmat ($P = 0.056$ ja $P = 0.053$).

Estrogeeniryhmien PICP-muutokset tutkimusjakson ensimmäisellä puolikkaalla (0-6 kk) olivat merkitsevästi yhteydessä DPyr/Cr-muutoksiin. Liikunta- ja kontrolliryhmissä vastaavia yhteyksiä ei havaittu. Muutokset koko tutkimusjakson aikana (0-12 kk) olivat samankaltaisia, eli estrogeeniryhmien PICP-muutokset olivat merkitsevästi yhteydessä DPyr/Cr-muutoksiin, kun taas liikunta- ja kontrolliryhmissä muutosten välillä ei ollut yhteyksiä.

Liikuntaryhmän PINP-muutokset (0-6 kk) korreloivat negatiivisesti DPyr/Cr-muutoksiin. Estrogeeniryhmissä ja kontrolliryhmässä vastaavaa yhteyttä ei löydetty. Kaikkien muiden paitsi estrogeeniryhmän PINP-muutokset koko tutkimusjaksolla (0-12 kk) olivat merkitsevästi yhteydessä DPyr/Cr-muutoksiin (0-12 kk).

Taulukko 8. Tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuusmuutosten (%) väliset korrelaatiot (r-arvot) eri tutkimusryhmissä tutkimusjakson ensimmäiseltä puolikkaalta (0-6 kk).

Ryhmä		PICP	DPyrCr
Liikunta	PICP		0.038
	PINP	0.722 **	- 0.669 *
Estrogeeni	PICP		0.855 **
	PINP	0.681 **	0.513
Liik / Estr	PICP		0.761 *
	PINP	0.730 *	0.531
Kontrolli	PICP		0.195
	PINP	0.144	0.421

* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001

Taulukko 9. Tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuusmuutosten (%) väliset korrelaatiot (r-arvot) eri tutkimusryhmissä koko tutkimusjaksolta (0-12 kk).

Ryhmä		PICP	DPyrCr
Liikunta	PICP		0.241
	PINP	0.570	0.660 *
Estrogeeni	PICP		0.678 *
	PINP	0.502	0.069
Liik / Estr	PICP		0.824 *
	PINP	0.873 **	0.788 *
Kontrolli	PICP		0.206
	PINP	0.527 *	0.558 *

* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001

8 POHDINTA

Edeltävien tutkimusten mukaisesti (Wasnich ym. 1983, Uebelhart ym. 1991, Hassager ym. 1992, Hassager ym. 1993, Prestwood ym. 1994) tämänkin tutkimuksen tulokset osoittivat estrogeenikorvaushoidon hidastavan luun aineenvaihduntaa tehokkaasti postmenopausaalisilla naisilla. Estrogeeniryhmissä sekä luun muodostumista että hajoamista kuvaavien merkkiaineiden pitoisuudet laskivat tutkimusjakson aikana erittäin merkittävästi liikunta- ja kontrolliryhmiin verrattuna. Estrogeenin vaikutus näkyi selkeästi koko luun uusiutumiskierron hidastumisena (siis sekä hajoaminen että muodostuminen hidastuivat), ja suurimmat muutokset tapahtuivat jo tutkimusjakson ensimmäisen kuuden kuukauden aikana.

Vertailtaessa merkkiaineiden pitoisuuksien muutoksia estrogeeniryhmissä (ks. taulukko 7) tutkimusjakson toisella puolikkaalla voitiin huomata, että liikunta / estrogeeniryhmässä PICP:n pitoisuus kasvoi hieman, PINP:n pitoisuus laski ja DPyr/Cr pysyi ennallaan. Estrogeeniryhmässä taas PICP:n ja PINP:n pitoisuudet laskivat DPyr/Cr:n jopa hieman kohotessa. Tässä voisi näkyä jo suuntausta estrogeenivaikutuksen heikkenemiselle pitemmällä aikavälillä. On mahdollista, ettei estrogeeni vähennä luun resorptiota yhtä tehokkaasti kuin estrogeeni yhdistettynä liikuntaan. Sekä pelkän estrogeenikorvaushoidon että liikunnan ja estrogeenikorvaushoidon yhteisvaikutuksia luun aineenvaihduntaan olisikin jatkossa syytä tutkia vieläkin tarkemmin ja pidemmällä aikavälillä.

On esitetty, että pelkän estrogeenikorvaushoidon teho heikkenisi pitkällä aikavälillä, sillä luun uudismuodostus on riippuvainen osteoklastien aktiivisuudesta, ja estrogeenihoito nimenomaan inhiboi osteoklastien toimintaa (Notelovitz ym. 1991). Estrogeenivaikutuksen heikkenemistä ei kuitenkaan tässä tutkimuksessa voitu selkeästi havaita, sillä estrogeeniryhmissä molempien luun synteisiä kuvaavien merkkiaineiden pitoisuudet jatkoivat laskuaan tutkimusjakson loppuun asti, eivätkä missään vaiheessa poikenneet toisistaan merkittävästi. Toisaalta edellä mainittu DPyr/Cr:n hienoinen nousu estrogeeniryhmässä tutkimusjakson toisella puolikkaalla hieman vaikeuttaa selkeiden johtopäätösten tekemistä. Voi olla, että tutkimusjakso oli liian lyhyt estrogeenivaikutuksen heikkenemisen esille tuomiseen ja että liikunnan positiivinen osteoblasteja stimuloiva vaikutus nähdään selkeästi vasta pitemmällä aikavälillä. Nyt liikunnan vaikutus jäi liikunta / estrogeeniryhmässä estrogeenin luun aineenvaihduntaa hidastavan vaikutuksen varjoon. Syynä liikunnan vaikutuksen "näkyttömyyteen" voi olla myös se, että harjoittelu ei ollut riittävän tehokasta tai se, että poisjääntejä sattui eniten juuri liikunta / estrogeeniryhmässä. Lisäksi on

mahdollista, että estrogeeni- ja kontrolliryhmien jäsenet ovat suosituksista huolimatta lisänneet fyysistä aktiivisuuttaan tutkimusjakson aikana, jolloin erot liikuntaryhmiin tietenkin pienenevät. Jatkotutkimuksissa tulee siis vielä tarkemmin kontrolloida ja painottaa koehenkilöille annettujen ohjeiden noudattamisen tärkeyttä. Harjoittelun tehokkuuden, jatkuvuuden ja säännöllisyyden tärkeyttä on korostettava. Koehenkilöiden motivointiin ja tutkimukseen ”sitouttamiseen” on panostettava esim. yhteisten palaverien, tapaamisten ja luentojen keinoin.

Liikuntaryhmässä liikunnan vaikutukset näkyivät luun muodostuksen lievänä kiihtymisenä luun hajoamisen puolestaan vähentyessä hieman. On siis mahdollista, että liikunta ainakin ylläpitää, jos ei jopa lisää, luun tiheyttä postmenopausaalisessa vaiheessa. Tuleekin olemaan mielenkiintoista verrata merkkiaineiden muutoksia tässä tutkimuksessa mitattuihin, myöhemmin analysoitaviin luuntiheysmuutoksiin.

Kontrolliryhmässä kaikkien merkkiaineiden pitoisuudet käyttäytyivät kuten aiemmin on havaittu postmenopausaalisessa tilassa ilman estrogeenikorvaushoitoa (ks. Väänänen 1996), eli sekä muodostumis- että hajoamismerkkiaineiden pitoisuudet kasvoivat hieman. Luun aineenvaihdunnan kiihtymisen saa aikaan munasarjojen toiminnan heikkenemisen aiheuttama estrogeenivaje. Estrogeenivaje kiihdyttää ensin luun hajoamista ja toissijaisesti luun muodostumista, sillä nämä prosessit ovat tiiviisti yhteydessä toisiinsa sekä paikallisesti että ajallisesti. (Väänänen 1996.)

Huomattavasti poikkeavia (yli 2 keskihajontaa ryhmän keskiarvosta) muutoksia havaittiin kahdeksalla koehenkilöllä. Näistä puolet kuului liikuntaryhmään, kolme kontrolliryhmään ja yksi liikunta / estrogeeniryhmään. Poikkeamat aiheutuivat murtumista ja kudolvaurioista (repeämät, venähdykset) ja lääkityksestä. Poikkeavat tulokset oltaisiin voitu hylätä, mutta tällöin esimerkiksi liikuntaryhmä olisi jäänyt erittäin pieneksi. Toisaalta juuri liikunnan vaikutus olisi ehkä hylkäämisten seurauksena tullut selkeämmin esiin. Yleisin poikkeama oli toisen synteesimerkkiaineen kohonnut pitoisuus seerumissa. Tämä on merkki luun uudismuodostuksen kiihtymisestä, mikä toisaalta voi olla normaali ikääntymiseen ja vaihdevuosiin liittyvä, eikä välttämättä murtuman tai lääkityksen aiheuttama ilmiö. Luun haurastumisen vauhti on yksilöllinen ja riippuu hyvin monesta eri tekijästä. Kahdella koehenkilöllä DPyr/Cr-arvot olivat huomattavan matalat, heijastaen luun resorption hidastumista. Toinen koehenkilöistä kuului liikunta / estrogeeniryhmään ja toinen kontrolliryhmään, joten mitään yhteistä syytä ei matalille arvoille voitu löytää. Liikunta / estrogeeniryhmään kuuluneella koehenkilöllä matalat arvot aiheutuivat todennäköisesti estrogeenin luun aineenvaihduntaa hidastavasta vaikutuksesta, mutta

kontrolliryhmään kuuluneella koehenkilöllä on luun resorptio ollut ilmeisesti luonnostaan vähäistä.

PICP:n ja PINP:n ryhmien sisäiset muutokset olivat sekä tutkimusjakson ensimmäisellä että toisella puolikkaalla kaikissa ryhmissä (paitsi kontrolliryhmässä tutkimusjakson ensimmäisellä puolikkaalla) merkitsevästi yhteydessä toisiinsa. Tämä johtuu luonnollisesti siitä, että merkkiaineet kuvaavat samaa biologista prosessia (tyyppi I kollageenin muodostumista), joka muuntuu samaan suuntaan kaikilla ryhmän koehenkilöillä ryhmän saaman kohtelun mukaisesti. Lisäksi PICP ja PINP ovat molemmat lähtöisin tyyppin I prokollageenista, josta ne poistetaan solunulkoisessa tilassa entsyymaattisesti (Risteli 1993). Näin ollen kaikki mikä vaikuttaa kollageenisynteesiin tai entsyymaattisiin reaktioihin prokollageenin muokkausprosessissa, vaikuttaa myös PICP:n ja PINP:n seerumikonsentraatioihin.

Tarkasteltaessa PICP:n ja PINP:n muutosten yhteyksiä tyyppin I kollageenin hajoamista kuvaavan DPyr/Cr:n muutoksiin, havaitaan selkeä kahtiajako. PICP:n muutokset ovat merkitsevästi yhteydessä DPyr/Cr-muutoksiin estrogeeniryhmissä, mutta eivät liikunta- ja kontrolliryhmässä. Toisaalta PINP:n ja DPyr/Cr:n muutoksien yhteyksistä ei voida sanoa mitään yleispätevää; ensimmäisen puolen vuoden aikana yhteys PINP:n ja DPyr/Cr:n muutosten välille löytyi vain liikuntaryhmässä, mutta toisen puolen vuoden aikana taas kaikissa muissa paitsi estrogeeniryhmässä. Onko yhteyksien löytyminen tai löytymättömyys sattumaa, hormonaalisista tai lääkinällisistä syistä johtuvaa, vai pienen ryhmäkoon vaikutusta, sitä olisi syytä tutkia tulevaisuudessa.

Aiempien tutkimustulosten tapaan (Risteli ym. 1995, Sharp ym. 1996) tässäkin tutkimuksessa PINP reagoi PICP:iä voimakkaammin hormonihoidon. Se, että hormonikorvaushoito vaikuttaa eriasteisesti PICP:n ja PINP:n konsentraatioihin, voidaan selittää joko 1) estrogeenin vaikutuksilla propeptidien prosessointiin (esim. PINP:n irrotukseen tyyppin I prokollageenista) tai 2) estrogeenin erilaisilla vaikutuksilla PINP:n ja PICP:n reseptorivälitteisiin puhdistusmekanismeihin. (Sharp ym. 1996.) Puberteetin aikana ja vaihdevuosien jälkeen PINP:n pitoisuus kasvaa enemmän kuin PICP:n pitoisuus. Vastaavasti hormonikorvaushoito laskee PINP:n pitoisuutta enemmän kuin PICP:n pitoisuutta. (Risteli ym. 1995.)

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet tyyppi I prokollageenin karboksi- ja aminoterminaalisen propeptidin (PICP, PINP) soveltuvan luun muodostumisen kemiallisiksi mittareiksi (Hassager ym. 1991, Sharp ym. 1996, Cheng ym. 1996, Välimäki 1996). Lisäksi tiedetään kypsän tyyppi I kollageenin poikkisiltojen

rengasrakenteiden pyridinoliinin ja deoksiipyridinoliinin pitoisuusmittausten soveltuvan luun hajoamisen arviointiin (Bonde ym. 1995, Hassager ym. 1992, Uebelhart ym. 1991). Parhaimmillaan voidaan samanaikaisesti mitata sekä luun hajoamista että muodostumista, sillä tällöin pystytään erottamaan vilkas, mutta tasapainoinen luun aineenvaihdunta tapauksista, joissa luuta menetetään. Tutkimuksen luotettavuuden kannalta oli siis järkevää mitata sekä PICP:n, PINP:n että DPyr:n pitoisuuksien muutoksia tutkittaessa liikunnan, estrogeenikorvaushoidon sekä näiden yhdistelmän vaikutuksia luun tyyppi I kollageenin aineenvaihduntaan.

Tutkimuksen tulokset osoittavat, että vaihdevuosiin liittyvää luun aineenvaihdunnan kiihtymistä voidaan ehkäistä tai ainakin hidastaa sekä pelkällä estrogeenikorvaushoidolla että yhdistämällä estrogeenikorvaushoito liikuntaan. Estrogeenikorvaushoidon vaikutukset näkyvät jo 6 kk:n hoidon jälkeen. Liikunnan vaikutukset luuston aineenvaihduntaan ovat tulosten perusteella vähäisempiä.

LÄHTEET

- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (cross-laps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80: 864-868, 1995.
- Charles P, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J, Eriksen EF. Assessment of bone remodeling using biochemical indicators of type I collagen synthesis and degradation: relation to calcium kinetics. *Bone and Mineral* 24: 81-94, 1994.
- Cheng S, Kovanen V, Heikkinen E, Suominen H. Serum and urine markers of type I collagen metabolism in elderly women with high and low bone mineral density. *European Journal of Clinical Investigation* 26: 186-191, 1996.
- Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people. *Journal of Bone and Mineral Research* 12: 1075-1082, 1997.
- Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *The Lancet*, february 28: 459-461, 1981.
- Colwell A, Eastell R. The renal clearance of free and conjugated pyridinium cross-links of collagen. *Journal of Bone and Mineral Research* 11: 1976-1980, 1996.
- Dalsky GP. Effect of exercise on bone: permissive influence of estrogen and calcium. *Medicine and Science in Sport and Exercise* 22: 281-285, 1990.
- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *Acta Orthopædica Scandinavica* (Suppl. 266) 66: 176-182, 1995.
- Eastell R, Calvo MS, Burritt MF, Offord KP, Russell RGG, Riggs BL. Anomalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in

type I osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 74: 487- 494, 1992.

Hassager C, Jensen LT, Johansen JS, Riis BJ, Melkko J, Podenphant J, Risteli L, Christiansen C, Risteli J. The carboxy-terminal propeptide of type I procollagen in serum as a marker of bone formation: the effect of nandrolone decanoate and female sex hormones. *Metabolism* 40: 205-208, 1991.

Hassager C, Colwell A, Assiri AMA, Eastell R, Russell RGG, Christiansen C. Effect of menopause and hormone replacement therapy on urinary excretion of pyridinium cross-links: a longitudinal and cross-sectional study. *Clinical Endocrinology* 37: 45-50, 1992.

Hassager C, Fabbri-Mabelli G, Christiansen C. The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen. *Osteoporosis International* 3: 50-52, 1993.

Kiebzak GM. Age-related bone changes. *Experimental Gerontology* 26: 171-187, 1991.

Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *Journal of Bone and Mineral Research* 10: 1303-1311, 1995.

Korach KS. Insights from the study of animal lacking functional estrogen receptor. *Science* 266: 1524-1527, 1994.

Lamberg-Allardt C, Suominen H. Ravinto, elämäntavat ja luusto. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 112: 2095-2105, 1996.

Lanyon LE. Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. *Bone* 18: 37S-43S, 1996.

Martin RB, Ishida J. The relative effects of collagen fiber orientation, porosity,

density and mineralisation on bone strength. *Journal of Biomechanics* 22: 419-426, 1989.

McCarthy PE, McDermott WM, Amorosino CS. Uncertainty about postmenopausal estrogen. *The New England Journal of Medicine* 325: 800-802, 1991.

McLaren AM, Hordon LD, Bird HA, Robins SP. Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture. *Annals of the Rheumatic Diseases* 51: 648-651, 1992.

Melkko J, Kauppila S, Niemi S, Risteli L, Haukipuro K, Jukkola A, Risteli J. Immunoassay for intact aminoterminal propeptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry* 42: 947-954, 1996.

Notelovitz M, Martin D, Tesar R, Khan FY, Probart C, Fields C, McKenzie L. Estrogen therapy and variable-resistance weight training increase bone mineral in surgically postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research* 6: 583-589, 1991.

Oja P. Liikunnan merkitys osteoporoosin ja tapaturmien ehkäisyssä, s. 85-105. Teoksessa *Osteoporoosin ehkäisy ja hoito. Konsensuskokous 30.3 - 1.4.1992 Hanasaarella. Suomen Akatemia, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim sekä Sosiaali- ja terveysministeriö, Helsinki 1992.*

Prestwood KM, Pilbeam CC, Bureson JA, Woodiel FN, Delmas PD, Deftos LJ, Raisz LG. The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79: 366-371, 1994.

Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 314: 1676-1686, 1986.

Risteli L. Assay of collagen metabolism. Orion Diagnostica, Finland. Kirjapaino Libris Oy, june 1993.

Risteli L, Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism. *Annals of Medicine* 25: 385-393, 1993.

- Risteli J, Niemi S, Kauppila S, Melkko J, Risteli L. Collagen propeptides as indicators of collagen assembly. *Acta Orthopaedica Scandinavica (Suppl 266)* 66: 183-188, 1995.
- Robey PG, Fisher LW, Young MF, Termine JD. The biochemistry of bone, s. 95-109. Teoksessa Riggs BL, Melton LJ (toim.) *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York 1988.
- Robins SP, Black D, Paterson CR, Reid DM, Duncan A, Seibel MJ. Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *European Journal of Clinical Investigation* 21: 310-315, 1991.
- Robins SP, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seibel MJ. Direct enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Research* 9: 1643-1649, 1994.
- Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 74: 476-480, 1992.
- Sharp CA, Evans SF, Risteli L, Risteli J, Worsfold M, Davie MWJ. Effects of low- and conventional-dose transcutaneous HRT over 2 years on bone metabolism in younger and older postmenopausal women. *European Journal of Clinical Investigation* 26: 763-771, 1996.
- Simkin A, Ayalon J, Leichter I. Increased trabecular bone density due to bone-loading exercises in postmenopausal osteoporotic women. *Calcified Tissue International* 40: 59-63, 1987.
- Smith EL, Gilligan C, McAdam M, Ensign CP, Smith PE. Deterring bone loss by exercise intervention in premenopausal and postmenopausal women. *Calcified Tissue International* 44: 312-321, 1989.
- Suominen H. Osteoporosis, s. 325-331. Teoksessa Oja P, Telama R (toim.) *Sport for All*. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1991.

- Suominen H. Bone mineral density and long term exercise. An overview of cross-sectional athlete studies. *Sports Medicine* 16: 316-330, 1993.
- Suominen H, Cheng S, Kovanen V, Sipilä S. Effects of strength and endurance training on bone mineral density and collagen metabolism in elderly women. *Bone* 18: 111S-112S, 1996.
- Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 72: 367-373, 1991.
- Vuori I. Osteoporoosi, s. 167-175. Teoksessa Vuori I, Taimela S. (toim.) *Liikuntalääketiede*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 1995.
- Välimäki MJ, Tähtelä R, Jones JD, Peterson JM, Riggs BL. Bone resorption in healthy and osteoporotic postmenopausal women: comparison markers for serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen and urinary pyridinium cross-links. *European Journal of Endocrinology* 131: 258-262, 1994.
- Välimäki M. Onko luun aineenvaihdunnan mittareilla kliinistä merkitystä? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 112: 2114-2120, 1996.
- Väänänen K. Osteoporoosin biologinen perusta ja kehittyminen, s. 19-35. Teoksessa *Osteoporoosin ehkäisy ja hoito*. Konsensuskokous 30.3 - 1.4.1992 Hanasaassa. Suomen Akatemia, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim sekä Sosiaali- ja terveysministeriö, Helsinki 1992.
- Väänänen K. Luun elämänsykli. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 112: 2087-2094, 1996.
- Väänänen HK, Härkönen PL. Estrogen and bone metabolism. *Maturitas* 23: S65-S69, 1996.
- Wasnich R, Katsuhiko Y, Vogh J. Postmenopausal bone loss at multiple skeletal sites: relationship to estrogen use. *Journal of Chronical Diseases* 36: 781-790, 1983.