

Breastfeeding and postmenopausal osteoporosis

Alăptarea la sân și osteoporoza postmenopauză

**Horia Lăzărescu¹, Daniela Miricescu², Ana Maria Alexandra Stănescu³,
Andrei Kozma^{1,5,6,7}, Constantin Ștefani^{3,4}, Florin Brezan⁵, Maria Greabu²,
Alexandra Totan²**

¹Institutul Național pentru Recuperare, Medicină fizică și Balneoclimatologie, București, România

²Disciplina de Biochimie, Facultatea de Medicină Dentară,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

³Disciplina de Medicină de Familie, Facultatea de Medicină Generală,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

⁴Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București, România

⁵Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și a Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,
București, România

⁶Academia de Științe Medicale

⁷Academia Oamenilor de Știință din România

REZUMAT

Osul reprezintă un țesut conjunctiv specializat, alcătuit din fibre de colagen de tip 1 și săruri minerale reprezentate sub formă de cristale de hidroxiapatită. Osteoporoza reprezintă o afecțiune des întâlnită în rândul femeilor aflate la menopauză. Alăptarea la sân prezintă efecte benefice sănătății copilului dar și a mamei. Scopul acestui review este de a analiza rezultatele studiilor clinice de specialitate cu privire la efectele alăptării la sân și incidența osteoporozei postmenopauză.

Cuvinte cheie: os, osteoporoza, alăptare la sân

ABSTRACT

The bone is a specialized connective tissue, consisting of type 1 collagen fibers and minerals represented as hydroxyapatite crystals. Osteoporosis is a common condition among menopausal women. Breastfeeding has beneficial effects on the health of both the baby and the mother. The purpose of this review is to analyze the results of specialized clinical studies on the effects of breastfeeding and the incidence of postmenopausal osteoporosis.

Keywords: bone, osteoporosis, breastfeeding

INTRODUCERE

Osul reprezintă structura anatomică primară care formează scheletul uman. Funcțional, prezintă un rol mecanic semnificativ pentru schelet și reprezintă un rezervor de săruri minerale care sunt mobilizate pentru menținerea homeostaziei calciului și fosforului. Protejează mai multe organe vitale, iar prin spațiile medulare osul oferă suportul structural și funcțional pentru hematopoieză. Fiind un țesut

conjunctiv specializat, osul este format în principal din fibre de colagen de tip 1 și săruri anorganice. Colagenul de tip 1 este o matrice necalcificată, sintetizată de către osteoblaste, principala componentă celulară a osului (1,2).

Proteine necolagenice sunt adsorbite din ser și contribuie la alcătuirea matricei osoase, consolidând structura colagenului și reglând mineralizarea. Mineralele se regăsesc sub formă de cristale de hidroxiapatită, care conferă scheletului rigiditate

Corresponding author:

Șef Lucr. Dr. Daniela Miricescu

E-mail: miricescudaniela@yahoo.com

Article History:

Received: 12 August 2019

Accepted: 1 September 2019

mecanică și rezistență la compresiune. La nivelul osului sunt prezente patru tipuri de celule: condrocite (formatoare de cartilaj), osteoblaste (formatoare de os), osteoclaste (care realizează resorbția osoasă) și osteocitele (celulele mature ale osului) (1,2).

Celulele stem mezenchimale din țesutul conjunctiv formează un grup și se diferențiază în osteoblaste. În continuare, osteoblastele mature secretă o matrice bogată în collagen de tip I numită osteoid, apoi se diferențiază definitiv în osteocite și se înglobează în matricea osoasă nou formată (1,2).

Osteoblastele sunt implicate în producerea, transportul și aranjarea matricei osteoide. Mai mult, acestea inițiază și reglează mineralizarea matriceală și controlează activitățile celulelor osoase vecine (3,4). Odată ce osteoidul este mineralizat, celulele precursorare se înconjoară de substanțe organice intracelulare numite lacune pentru a deveni complet dezvoltate și maturate în osteocite. Conținutul de minerale este în principal reprezentat de cristalele de hidroxiapatită compuse din ioni de calciu și fosfat, dar, ocazional, pot conține sodiu și carbonat (5).

Matricea osoasă stochează, în afară de calciu și fosfor, și alte elemente minerale precum fierul sub formă de feritină, dar și condroitin-sulfați. Factorii de creștere specifici, precum factorul de creștere asemănător insulinei (IGF-1), se regăsesc în os, fiind eliberați periodic. Mai mult, osteocitele pot îngloba molecule toxice precum metalele grele din ser ca modalitate de detoxifiere (6).

INCIDENȚA OSTEOPOROZEI ȘI FACTORI DE RISC PREDISPOZANȚI

Osteoporoza este una dintre cele mai frecvente afecțiuni metabolice cronice ale scheletului, care se caracterizează prin masă osoasă scăzută și risc crescut de fragilitate și fractură osoasă. Osteoporoza afectează peste 25 de milioane de persoane din Statele Unite, în mare parte femei, cu vârsta peste 45 de ani, astfel predispușe la fracturi care implică în mod obișnuit șoldul, coloana vertebrală și încheietura mâinii. Fracturile de șold sunt asociate cu mortalitate și morbiditate crescută. Mortalitatea în urma unei fracturi de șold este de aproximativ 15% în trei luni și de 30% la 12 luni (7,8).

În absența factorilor de risc predispozanți, pierderea osoasă este în mod normal neglijabilă la o femeie până la vârsta de 40 de ani. Odată ajunsă în al patrulea deceniu de viață, există o pierdere treptată de masă osoasă, datorată unei combinații între aportul scăzut de calciu, deficiența de vitamina D₃ și nivel scăzut de estrogeni. Este de remarcat faptul

că există o creștere considerabilă a pierderii osoase în primii cinci ani după instalarea menopauzei. Această pierdere osoasă accelerată poate fi redusă la minimum doar prin suplimente de calciu (9). În schimb, terapia de înlocuire hormonală poate preveni complet această pierdere, mai ales dacă este combinată cu suplimente de calciu și vitamină D₃ (10). Osteoporoza postmenopauză a fost și este o preocupare de sănătate publică, fiindcă este o afecțiune multifactorială, asociată cu o serie de factori precum:

- Vârsta
- Indicele de masă corporală (IMC)
- Fumatul
- Alcoolul
- Activitatea fizică
- Aportul extern de calciu și vitamină D₃
- Intervalul între sarcini
- Vârsta gravidei
- Nașterile multiple (8,11,12)

Odată cu înaintarea în vârstă, numărul osteoblastelor scade, în timp ce osteoclastele cresc în număr și în activitate. De asemenea, un nivel scăzut de estrogeni combinat cu un aport alimentar deficitar în calciu specific femeilor la menopauză sau în cazul celor care alăptează pot activa formarea osteoclastului. Activarea osteoclastelor va determina pierderi osoase ireversibile și scăderea rezistenței osoase (2). Osteoclastul este o celulă multinucleată formată prin fuziunea precursorilor derivați din linia monocitelor/macrofagelor. Endozomii facilitează adeziunea la suprafața osoasă și formarea unui micromediu acid în care osteoclastul poate dizolva hidroxiapatita și degradează matricea osoasă. Hidroxiapatita este dizolvată prin secreția acidului clorhidric, iar matricea osoasă este descompusă prin secreția enzimelor proteolitice precum cathepsina K (2).

Laptele matern: compoziție și beneficii

Laptele matern reprezintă o sursă excelentă de factori nutritivi pentru copil, fiind bogat în:

- proteine – Ig A, IgAs, IgG, IgM, lactoferină, cazeină, lizozim,
- lipide – acid palmitic, acid oleic, acizi grași polinesaturați omega 3 și 6
- glucide și glicozaminoglicani – lactoză, ganglioze și mucine
- minerale – Na⁺, Cl⁻, Mg²⁺, Ca²⁺
- vitamine – A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, D₃
- factori imunologici – macrofage, celule T, leucocite, limfocite
- hormoni – calcitonină, somatostatina, adiponectină, leptină, grelină
- citokine – IL-6, IL-7, IL-8, IL-10

- factori de creștere – EGF (factorul de creștere epidermal), VEGF (factorul de creștere endotelial vascular) NGF (factorul de creștere a nervilor) (13)

Alăptarea îmbunătățește sănătatea mamei prin reducerea sângerărilor postpartum, reducerea riscului de obezitate și a anumitor neoplazii cu implicare hormonală. În general, efectul lactației asupra sănătății este unul pozitiv, prin reducerea efectelor obezității, diabetului și ale osteoporozei asupra organismului (14-16).

DURATA ALĂPTĂRII LA SÂN ȘI INCIDENȚA OSTEOPOROZEI

În China, într-un studiu realizat la nivel național, a fost raportată o prevalență de aproximativ 40,1% a osteoporozei postmenopauză. Astfel, s-a estimat că riscul de a suferi o fractură osoasă la o femeie de 50 de ani este de 37,6% (17). Se consideră că sarcina și perioada de alăptare pot afecta metabolismul osos și homeostazia calciului. În această perioadă, absorbția crescută de calciu intestinal și secreția de lapte matern determină pierderea de calciu din scheletul mamei, dar această pierdere osoasă s-ar putea reface în 6-12 luni de la terminarea alăptării. Cu toate acestea, nu este clar dacă pierderea osoasă este compensată complet. S-a raportat că timpul de alăptare prelungit poate fi asociat cu scăderea densității minerale osoase (DMO) (18,19).

Un studiu retrospectiv transversal realizat de către Yan G și colaboratorii, în perioada decembrie 2017 – iunie 2018, a inclus 202 femei aflate în postmenopauză cu vârsta de peste 50 de ani. Voluntarele studiului au efectuat densitometria osoasă, au fost chestionate cu privire la vârsta la care au născut, IMC, aportul de vitamină D și calciu, istoricul fumatului, consumul de alcool, existența fracturilor, vârsta menopauzei, numărul de sarcini, modul de hrănire (alăptare, hrănire artificială și hrănire mixtă) și durata totală a alăptării. Rezultatele studiului sugerează că alăptarea pe o perioadă mai mare de 24 de luni crește riscul apariției osteoporozei. În plus, vârsta și numărul de nașteri au fost semnificativ asociate cu osteoporoza postmenopauză (20). În schimb, de Bakker CM și colaboratorii au observat că istoricul alăptării poate crește DMO, ceea ce conduce la o scădere semnificativă a incidenței osteoporozei postmenopauză într-un studiu realizat pe șobolani (21).

Pierderea de masă osoasă asociată cu sarcina și alăptarea este de obicei refăcută în perioada postpartum. Cu toate acestea, nu se știe dacă pierderea

osoasă este complet recuperată la femeile cu un interval scurt între 2 sarcini. Sahin EG și colaboratorii au realizat un studiu în care au inclus 537 de femei aflate la postmenopauză care au fost împărțite în două loturi, în conformitate cu stadiul osteoporozei. Comparând rezultatele celor două loturi în funcție de durata totală a alăptării, nu s-a evidențiat o variație considerabilă ($p = 0,288$). În grupul femeilor cu osteoporoză, vârsta și durata menopauzei s-au dovedit a fi semnificativ mai mari ($p < 0,001$), în timp ce vârsta primei sarcini și intervalul dintre sarcini au fost mai mici în comparație cu grupul control ($p < 0,001$). Analizele statistice au relatat faptul că femeile care au avut un interval de 0-12 luni între două sarcini au cel mai mare risc de osteoporoză. Apariția primei sarcini la o vârstă mai mică de 27 de ani crește riscul de osteoporoză (11).

Yeo UH și colaboratorii au realizat un studiu transversal format din 1.342 de femei coreene cu vârsta mai mare de 19 ani, analizând pe o perioadă de 6 ani relația dintre alăptarea la sân și DMO. La femeile aflate în postmenopauză, durata alăptării per copil a fost asociată cu scăderea DMO în zona lombară a coloanei vertebrale după ajustarea vârstei, IMC, fumat, aportul de alcool, activitate fizică, nivelul seric de hidroxi-vitamină D și aport zilnic de calciu și calorii ($p < 0,05$). Alăptarea la sân prelungită mai mult de 1 an per copil a fost asociată cu un efect negativ asupra DMO la nivelul coloanei în zona lombară comparativ cu femeile care nu au alăptat la sân sau cu cele cu o durată mai scăzută de alăptare ($p < 0,05$). Aceste efecte nu au fost evidențiate la femeile aflate în perioada premenopauză (22).

Tsevetov G. și colaboratorii au realizat în anul 2014 un studiu unde au dorit să stabilească dacă sarcina ori alăptarea sau ambele au un efect cumulativ asupra DMO la femeile aflate în perioada premenopauză și la postmenopauză precoce. Au inclus în studiu 500 de femei cu vârste cuprinse între 35 și 55 de ani care au fost supuse unui screening de DMO. Toate pacientele au fost chestionate cu privire la numărul total de sarcini, durata alăptării, fumat, consum de produse lactate și exerciții fizice săptămânale, măsurându-se greutatea și înălțimea. 60% dintre femei au fost la premenopauză, durata medie a alăptării a fost de 9,12 luni. Analiza DMO s-a corelat negativ cu vârsta pacientului ($p = 0,006$) și numărul de nașteri ($p = 0,013$) și s-a corelat pozitiv cu IMC ($p < 0,001$). Durata alăptării prelungite a fost corelată semnificativ cu o scădere DMO ($p = 0,008$). La femeile aflate în postmenopauză, s-a observat o scădere a DMO la nivelul coloanei vertebrale (23).

Lee EN a analizat datele a 1.770 de femei pe baza rezultatelor Institutului Național Coreean pentru Sănătate și Nutriție în anii 2010-2011, privind numărul nașterilor, durata alăptării. Numărul sarcinilor nu a fost asociat cu osteoporoza postmenopauză, riscul de osteopenie a fost semnificativ mai mare la femeile cu 12-24 luni de alăptare decât la femeile care au alăptat mai puțin de 12 luni. La femeile care au alăptat timp de 24 de luni sau mai mult, riscul de osteoporoza vertebrală lombară a fost semnificativ mai mare decât la cele care au alăptat mai puțin de 12 luni (24).

We JS și colaboratorii au inclus în studiu 1.328 de femei aflate în postmenopauză, astfel, prevalența osteoporozei postmenopauză a fost de 35,24% (n = 468). După împărțirea subiecților în grupe de obeze și non-obeze, pe baza IMC și a circumferinței taliei, au existat diferențe semnificative între loturile non-osteoporoza și osteoporoza în ceea ce privește vârsta la prima naștere, vârsta la sfârșitul nașterii și numărul nașterilor. Prevalența osteoporozei a fost cea mai mare la femeile care au avut ultima sarcina peste 35 de ani și la femeile care au avut mai mult de 4 nașteri, comparativ cu mamele care au avut una sau 2 nașteri (25).

Schnatz PF și colaboratorii au analizat datele obținute de la 619 femei. Astfel 9,8% au fost fumătoare, 27,2% au folosit bisfosfonați, 64,1% au utilizat terapie cu hormoni și 5,5% au utilizat steroizi. Femeile cu antecedente de alăptare au avut o prevalență mai mică de osteoporoza postmenopauză (7,6%) față de femeile care nu au alăptat niciodată (18,7%; p < 0,001). Femeile care au avut prima sar-

cină la o vârstă ≥ 27 de ani și un istoric de alăptare au avut cea mai mică prevalență de osteoporoza (4,6%) față de femeile cu o primă sarcină ≤ 27 de ani și care nu aveau antecedente de alăptare (16,3%; p = 0,001) (26).

Studiul realizat de Okyay DO și colaboratorii în anul 2013 (542 femei) este în concordanță cu rezultatele obținute de Schnatz PF și colaboratorii, observând faptul că femeile care au avut o perioadă de alăptare la copil > 1 an și vârsta ≤ 27 ani au cel mai mare risc de osteoporoza (rata de risc: 12,92; 95%) comparativ cu femeile care alăptează mai puțin de 1 an și vârsta ≥ 27 de ani (27).

Analiza a șapte studii transversale (cu 3.813 subiecți) a observat că femeile coreene postmenopauză cu perioadă mai mare de alăptare (≥ 1 an) prezintă o incidență crescută de osteoporoza comparativ cu femeile care au avut o durată mai scurtă de alăptare (șase luni) (28).

CONCLUZII

Alăptarea scade semnificativ incidența osteoporozei postmenopauză, fapt evidențiat în cazul femeilor a căror primă sarcină are loc după 27 de ani și o perioadă de alăptare de 6 luni. Alăptarea prelungită poate avea un efect dăunător pe termen lung asupra DMO și poate contribui la creșterea riscului de osteoporoza postmenopauză.

Mențiuni

Toți autorii au contribuție egală.

BIBLIOGRAFIE

- Kelly PJ. Anatomy, physiology, and pathology of the blood supply of bones. *J Bone Joint Surg Am* 1968; 50(4):766-83.
- JS Kenkre, JHD Bassett. The bone remodelling cycle. *Annals of Biochem* 2018; 1-20.
- Unal M, Cingoz F, Bagcioglu C et al. Interrelationships between electrical, mechanical and hydration properties of cortical bone. *J Mech Behav Biomed Mater* 2018; 77:12-23.
- Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC et al. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. *J Biomech Eng* 2015;137(1).
- Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int* 2015; 421746.
- Chu ZM, Li HB, Sun SX et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in aged rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(19):4446-4456.
- Wimalawansa SJ. Osteoporosis: A Time to Act. Manual for Primary Care Physicians. Ohio: *Hot Topic Press* 2003.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30(1):3-44.
- Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ et al. The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6):1560-1569.
- Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(1):18-24.
- Sahin EG, Giray B, Subas S, Simsek E, Sakin O, Turhan OT, Bulut S. Interpregnancy interval as a risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2015; 82(2):236-40.
- Cavkaytar S, Seval MM, Atak Z et al. Effect of reproductive history, lactation, first pregnancy age and dietary habits on bone mineral density in natural postmenopausal women. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27(5):689-94.
- Ballard O. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am* 2013 ; 60(1): 49-74.
- Dermer A. Breastfeeding and women's health. *J Womens Health* 1998;7(4):427-433.
- Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Serban B et al. Importanța supradiagnosticării în medicina de familie. Cum minimalizăm riscurile? *Revista Medicală Română* 2019; LXVI(1):29-33.
- Stranescu AMA, Totan A, Miricescu D et al. Contraindications to Breastfeeding – Current Issues at the Border Between Myth and Reality. *Modern Medicine* 2019; 26 (3): 47-52.

17. Jiang Y, Ni W. Expected lifetime numbers, risks, and burden of osteoporotic fractures for 50-year old Chinese women: a discrete event simulation incorporating FRAX *J Bone Miner Metab* 2016; 34(6):714-22.
18. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol Rev* 2016; 96(2):449-547.
19. Hwang IR, Choi YK, Lee WK et al. Association between prolonged breastfeeding and bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women: Knhanes 2010-2011. *Osteoporos Int* 2016; 27(1):257-65.
20. Yan G, Huang Y, Cao H. Association of breastfeeding and postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a community-based retrospective study. *BMC Womens Health* 2019; 19: 110.
21. de Bakker CM, Li Y, Zhao H et al. Structural adaptations in the rat tibia bone induced by pregnancy and lactation confer protective effects against future estrogen deficiency. *J Bone Miner Res* 2018; 33(12):2165-76.
22. Yeo UH, Choi CJ, Choi WS et al. Relationship between breast-feeding and bone mineral density among Korean women in the 2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Metab* 2016; 34(1):109-17.
23. Tsvetov G, Levy S, Benbassat C et al. Influence of number of deliveries and total breast-feeding time on bone mineral density in premenopausal and young postmenopausal women. *Maturitas* 2014; 77(3):249-54.
24. Lee EN. Effects of Parity and Breastfeeding Duration on Bone Density in Postmenopausal Women. *Asian Nurs Res* 2019;13(2):161-167.
25. We JS, Han K, Kwon HS et al. Effect of Childbirth Age on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Korean Med Sci* 2018 9; 33(48):e311.
26. Schnatz PF, Barker KG, Marakovits KA, et al. Effects of age at first pregnancy and breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2010; 17(6):1161-6.
27. Okyay DO, Okyay E, Dogan E et al. Prolonged breast-feeding is an independent risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013; 74(3):270-275.
28. Lee EN, Choe SY, Choi EH et al. Effects of Parity and Breast Feeding Duration on the Risk of Osteoporosis in Postmenopausal Korean Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Menopausal Med* 2019; 25: 100-107.