



Effekt av Amming på Kortikal og Trabekulær Bein Mikroarkitektur

Med-3950 5.årsoppgaven

Profesjonsstudiet i medisin ved UiT - Norges Arktiske Universitet

Torun Mikkelsen, med. stud.

MK-09

Veileder Åshild Bjørnerem, Forsker, dr. med.

og spesialist i obstetikk og gynekologi

Institutt for Helse og Omsorgsfag

UiT – Norges arktiske universitet

Tromsø

Juni 2014

Arbeidsprosessen

I mitt arbeid med oppgaven har jeg brukt framgangsprosessen som er beskrevet i prosjektbeskrivelsen som utgangspunkt. Framdriften i arbeidet har vært god, og det var kun behov for små endringer underveis.

De to første ukene av arbeidet gikk hovedsakelig til; lære å lese vitenskapelige artikler, innsamling av artikler og annet bakgrunnsmateriale. I påfølgende uker ble disse sortert og det ble deretter utarbeidet en referanseliste og disposisjon for oppgaven. Første veiledning var etter 2 uker arbeid, dette var hensiktsmessig da det var mange spørsmål tidlig i arbeidsforløpet. Introduksjon ble utarbeidet før andre veiledning. I uke 5 og 6 fortsatte videre arbeid med introduksjon, jeg startet også å skrive material og metode. Disse var ferdig utarbeidet før tredje veiledning. Introduksjonsdelen var det jeg brukte mest tid på, denne ble arbeidet med over flere uker, figurer ble lagt til og gjennomgått. Uke 9 og 10 ble hovedtyngden av arbeidet lagt ned i resultater; forståelse og tolkning av analyser veileder hadde framstilt. De to siste ukene gikk til å skrive diskusjon, konklusjon og sammendrag. Siste arbeid med referanseliste og korrekturlesing. I denne perioden var det tett samarbeid med veileder.

Foruten om tre møter med veileder, har veiledning foregått over mail. Etter hver veiledning var nye arbeidsmål og framdrift klarlagt. Arbeidet med oppgaven er foregått under god veiledning og foregått etter prosjektbeskrivelse og veilederkontrakt.

Innhold

1. Forside.....	1
2. Arbeidsprosessen.....	2
3. Innhold.....	3
4. Resymè.....	4
5. Innledning	5
6. Material og metode.....	10
7. Resultat.....	12
8. Diskusjon.....	13
9. Konklusjon.....	14
10. Referanser.....	15
11. Tabeller	18

Resymè

Bakgrunn:

Beinskjørhet er et stort folkehelseproblem. Lavt østrogennivå etter menopause er den viktigste enkeltårsak til utvikling av beinskjørhet hos kvinner. Under amming bidrar både lavt nivå av østrogen og økt nivå av parathyroid hormon relatert protein (PTHrP) til mobilisering av kalsium fra mors skjelett som resulterer i beintap, dette for å dekke behovet for kalsium som trengs for å bygge skjelettet til den nyfødte. Hensikten med dette prosjektet er å undersøke effekten av amming på bein mikroarkitektur og studere om disse forandringene er reversible.

Metode:

Det ble målt tredimensjonal bein mikroarkitektur distalt i tibia med mikro-CT, blant 46 kvinner som ammet, og 29 kontroller med 24 måneders oppfølging.

Resultater:

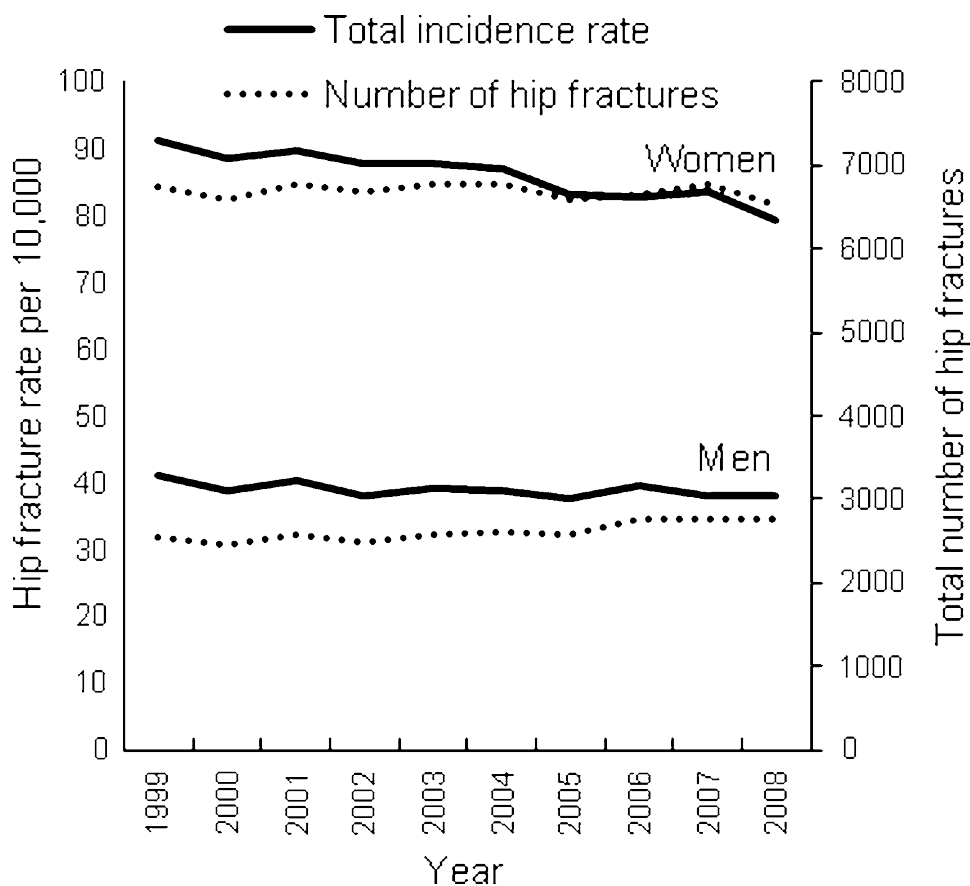
Under fullamming i 5 måneder var det et kortikalt og trabekulært beintap på henholdsvis 1,8 % (95 % konfidens intervall 1,1 - 2,4), og 4,0 % (2,3 - 5,7), kortikal porøsitet økte 2,6 % (1,7 - 3,5) og antall trabekler var redusert med 5,5 % (2,6 - 8,5), alle $p < 0,001$. Etter fullamming var det i løpet av 19 måneder, et kortikalt og trabekulært beintap på henholdsvis 0,8 % (0,1 - 1,6), og 1,6 % (0,3 - 2,9), begge $p < 0,05$. Etter avsluttet amming var det et vedvarende kortikalt og trabekulært beintap på henholdsvis 2,6 % (1,8 - 3,4), og 5,6 % (3,9 - 7,4), begge $p < 0,001$. De som ammet hadde omtrent dobbel så stor deficit i beinmassen som kontrollgruppen (3,5 % kontra 1,7 %, $p < 0,05$).

Konklusjon:

Det var både kortikalt og trabekulært beintap under amming som ikke var reversert etter avsluttet ammeperiode. Det er behov for flere større studier med lengre oppfølging for å avklare om beintap under amming reverseres, eller om det oppstår et persisterende beintap etter amming som kan medføre økt risiko for beinskjørhet senere i livet hos enkelte kvinner.

Innledning

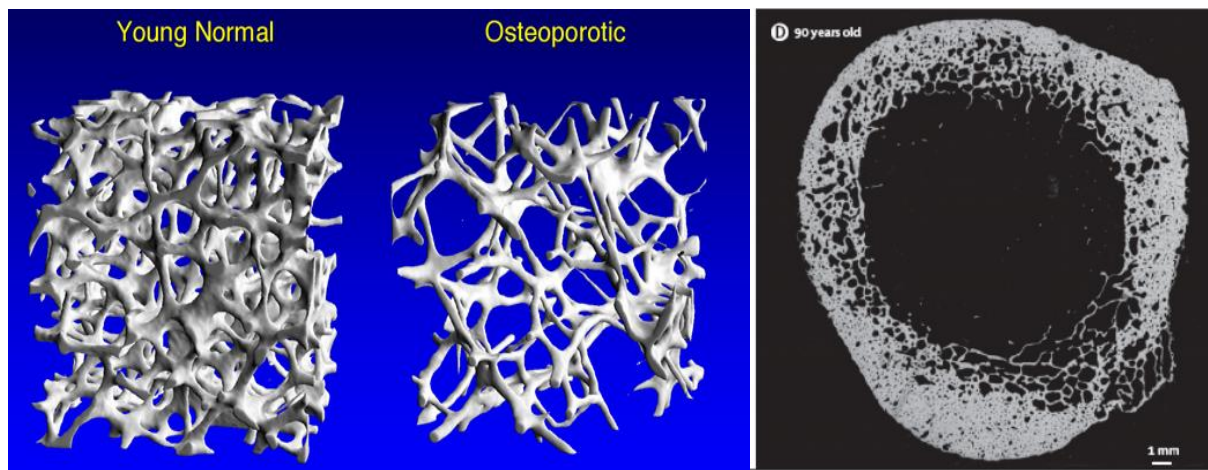
Beinskjørhet er et stort folkehelseproblem og trolig har 96 000-255 000 norske kvinner beinskjørhet (1). Insidensen av lårhalsbrudd i Norge er ca. 9000 årlig, som vist i **Figur 1** (2). Norge og Skandinaviske land ligger på verdenstoppen i forekomst av lårhalsbrudd (3). Brudd i lårhals, håndledd og rygg er typiske beinskjørhetsbrudd, men tilstanden er assosiert med risiko for alle typer brudd (4). Et lårhalsbrudd er kostbart for samfunnet og medfører stor belastning for de som rammes i form av smerter, funksjonshemming, og økt dødelighet (1, 4).



Figur 1 – Insidens av lårhalsbrudd per 10 000 personår og totalt antall lårhalsbrudd blant norske kvinner og menn i perioden 1999-2008.

Beinskjørhet er en tilstand som øker med alder (1, 3) og rammer særlig eldre, men tilstanden medfører ingen symptomer før et brudd oppstår (1). Beinskjørhet kan forebygges, derfor er det viktig å identifisere årsaksforhold og faktorer som disponerer for denne tilstanden slik at de med høy risiko kan undersøkes og eventuelt gis forebyggende behandling.

Beinskjørhet defineres som en tilstand med redusert beinmasse og svekket mikroarkitektur, noe som bidrar til økt risiko for brudd (1, 5). Forskning på beinskjørhet og klinisk forståelse av beinskjørhet har fokusert på trabekulært beintap, med fortynning og tap av trabekler. Dette har bidratt til delvis å overse betydningen av det kortikale beintapet, til tross for at kortikalt bein utgjør 80 % av skjelettet, mens trabekulært bein utgjør 20 % (6) (**Figur 2**). Beinskjørhet er en multifaktoriell tilstand som i stor grad er genetisk betinget (1). Andre årsaker er sykdommer, ernæringssvikt med for lavt inntak av kalsium og vitamin D mangel, og dessuten inaktivitet og medikamenter (5). Etter første brudd, øker risiko for nytt brudd med 2-3 ganger for kvinner og 4-5 ganger for menn (2).



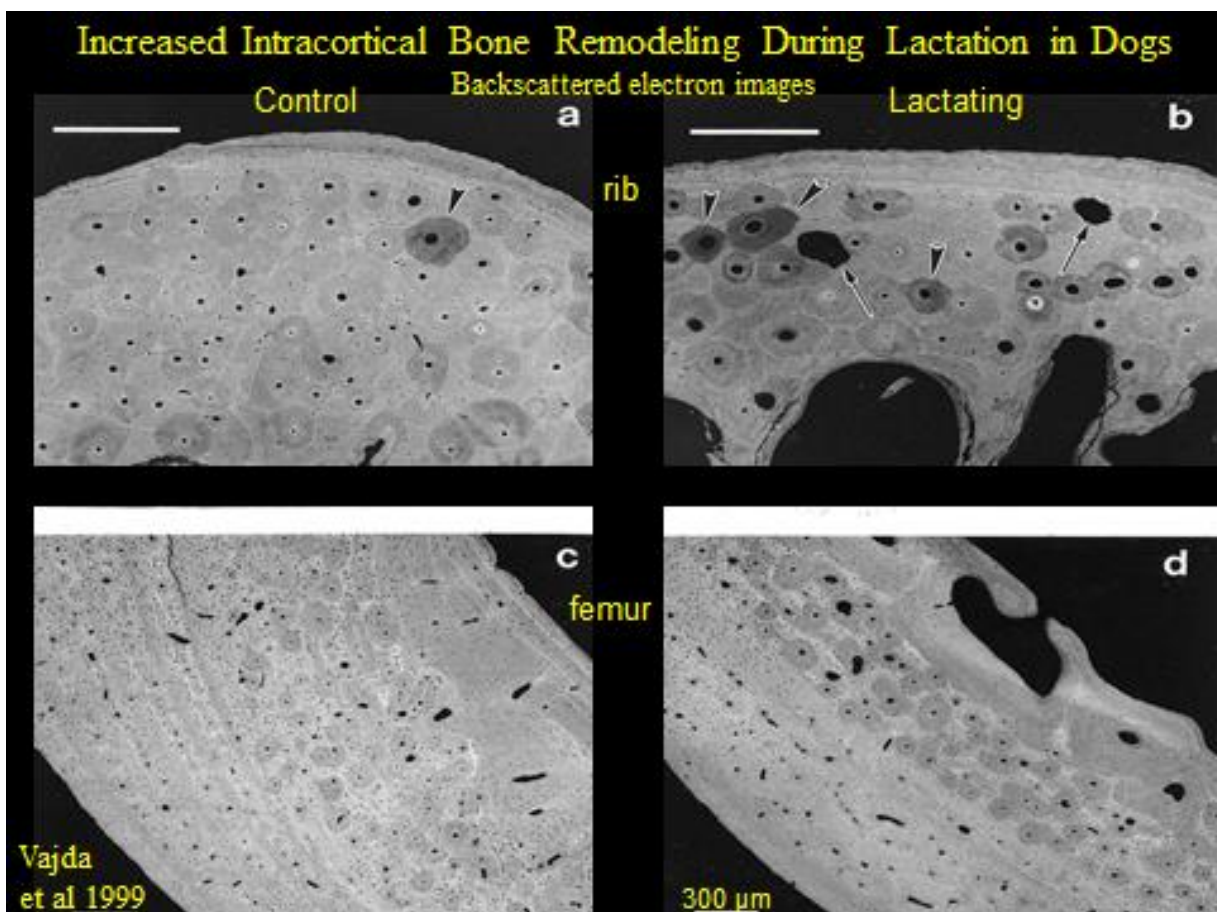
Figur 2. Trabekulært (tap og fortynning av trabekler) er her vist til venstre (Ralph Müller, Uni Zurich, Switzerland) og kortikalt beintap (økt porøsitet) er vist til høyre (Zebaze et al.) (6).

Skjelettet har mange funksjoner, det er blant annet kroppens lager for kalsium. Kalsium dannes ikke i kroppen og må derfor tilføres enten via mat eller mobiliseres fra skjelettet. Sammen med tarm og nyrer deltar skjelettet i kalsiumhomeostasen (7). I ung alder bygges en økende beinmasse (1). Etter at maksimal beinmasse er oppnådd hos både kvinner og menn starter aldersbetinget tap av beinmasse (8). Ved menopause faller østrogennivået hos kvinner (7). En viktig faktor som bidrar til utvikling av beinskjørhet er lavt østrogennivå (9, 10), og menopause er den viktigste enkeltårsak til beinskjørhet hos kvinner (8, 9).

Skjelettet er et dynamisk organ som fornyes livet gjennom, via en beinomsetningsprosess, såkalt beinremodellering (8). Alle faktorer som medfører beintap utøver sin effekt via denne beinomsetningen. I ung voksen alder opprettholdes beinmassen fordi beinmengden som blir produsert av de beindannende cellene (osteoblastene), er lik beinmengden som brytes ned av

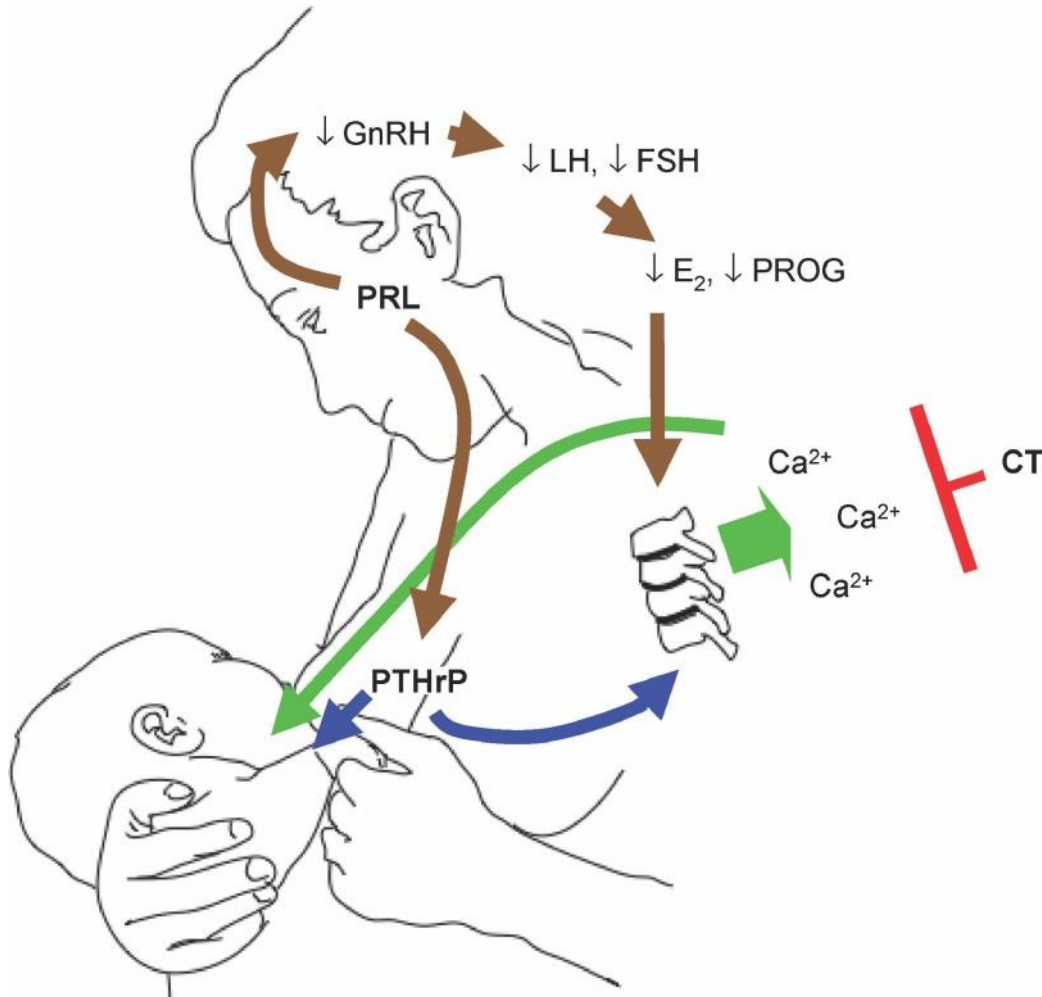
de beinnedbrytende cellene (osteoklastene), slik at det ikke oppstår noe beintap, og beinvevet sin integritet i form av mikroarkitektur, og dermed også beinstyrken bevares (8). Østrogen hemmer denne beinomsetningen og reduserer aktiviteten til osteoklaster (5). Tilstander som reduserer østrogennivået vil derfor bidra til økt aktivering av osteoklaster og dermed økt beintap, særlig etter menopause (10). Amming er også en tilstand med lavt østrogennivå.

Dyreforsøk har vist at rotter og mus som ammer mange avkom i 3 uker taper 20-30 % av sin beinmasse, og at beintapet er fullstendig gjenoppbygget etter avsluttet amming (11-14). I dyreforsøk er det også vist at amming svekker mikroarkitektur i både trabekulært og kortikalt bein, med fortynning og tap av trabekler (15), og økt kortikal porøsitet og fortynning av korteks, fordi beinomsetningen på de intrakortikale beinoverflatene gir økt porøsitet (**Figur 3**), mens endokortikal beinomsetning fortynner korteks fra innsiden. (15, 16).



Figur 3. Intrakortikal beinomsetning (remodellering) med økt porøsitet hos ammende hund (17).

Amming stimulerer frisetting av melkehormonet prolaktin, og via en negativ feedback på hypothalamus og hypofysen hemmes frisetting av folikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiserende hormon (LH) som begge hemmer østrogenproduksjonen i ovariene (18). Samtidig vil amming stimulere til økt produksjon av parathyroid hormon releasing protein (PTHrP) fra brystvev som også bidrar til økt beinresorpsjon som vist i **Figur 4 (18)**.



Figur 4: Under amming frisettes prolaktin (PRL), som hemmer frigjøring av Gonadotropin releasing hormone (GnRH) i hypothalamus, som igjen hemmer frisetting av gonadotropiner (LH, FSH) fra hypofysen. Denne prosessen hemmer ovarienens produksjon av østrogen (E2) og progesteron (PROG). Lavt østrogen og økt PTHrP bidrar til mobilisering av kalsium (Ca) fra mors skjelett.

Både lavt østrogen og økt PTHrP bidrar til mobilisering av kalsium fra skjelettet og resulterer i beintap for å dekke behovet for kalsium som trengs for å bygge skjelettet til den nyfødte (18). Via morsmelk skilles det ut 300-400 mg kalsium daglig (18). Studier har vist at dette i stor grad mobiliseres fra mors skjelett (18, 19) og resulterer i et beintap på 1-7 % i løpet av 6 måneder med fullamming (20-22).

Det er vist at de største forandringene skjer i trabekulært beinvev, men at det også er tap av kortikal beinmasse (11). De som ammer i en kortere periode, har kortere amenore og derfor mindre beintap (20-24). Noen studier har vist at 12-18 måneder etter avsluttet amming er tapt beinmasse gjenoppbygget til samme verdier som før amming (19, 25, 26). En studie viste at beinmassen etter at ammingen var avsluttet, var høyere enn før amming (22), mens andre studier har vist at beinmassen ikke er komplett gjenoppbygget hos kvinner etter avsluttet amming (20, 27, 28). Det derfor uklart om beintap etter amming er fullstendig gjenoppbygget, eller om det etter amming er en deficit i beinmasse som vedvarer og som kan bidra til et varig beintap som vil kunne gjøre enkelte disponert for beinskjørhet senere i livet. Videre kjenner vi ikke til noen studier på mennesker som har vist hvordan amming påvirker mikroarkitektur.

Hensikten med dette prosjektet er derfor å undersøke hvordan amming påvirker beinvevets mikroarkitektur og studere om disse forandringene er reversible eller om det vedvarer etter avsluttet amming.

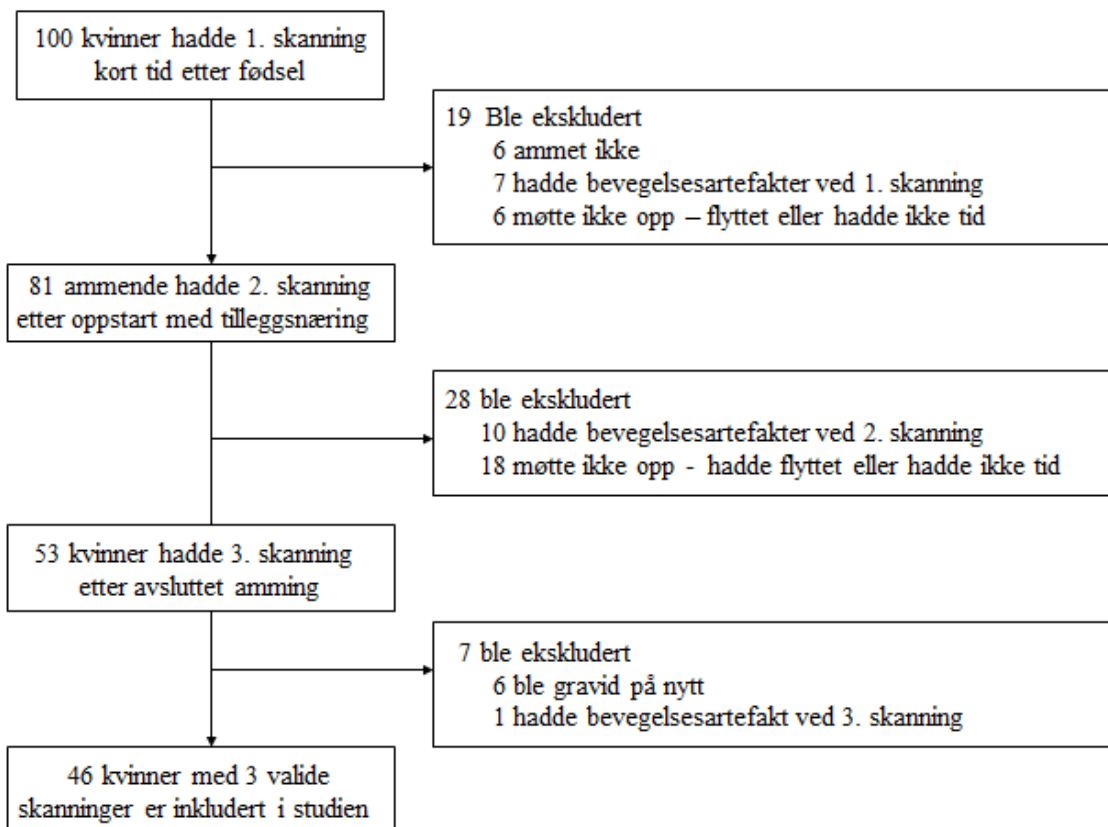
Våre hypoteser er at amming:

- Gir kortikal beintap med redusert kortikal beinmasse (BMC) og økt porøsitet
- Gir trabekulært beintap med en reduksjon i antall trabekler og tykkelse
- At kortikalt og trabekulært beintap gjenoppbygges etter avvenning

Material og metode

Deltagere

Dette er en prospektiv studie som inkluderte 100 friske, gravide kvinner i alderen 20 - 42 år. Alle ble rekruttert fra Mercy Hospital for Women, Melbourne, Australia i 2008 - 2009. Inklusjonskriterier var en normal, enkel fødsel til termin. Totalt 30 kvinner ble ekskludert (6 fordi de ikke ammet, 6 ble gravid på nytt og 18 hadde bevegelsesartefakter i bildet), mens 24 kvinner ikke møtte til oppfølging. Totalt 46 kvinner fullførte denne studien og deltok ved alle 3 målingene, med gjennomsnittlig total oppfølging på 24 måneder (spredning 12 - 37) etter fødselen, og det var 17 måneder (spredning 4 - 33) oppfølging etter at de fikk tilbake menstruasjonen, se Flowchart (**Figur 5**). Det ble også rekruttert en kontrollgruppe med 29 friske kvinner som ikke var gravide, og ikke ammet. De ble målt to ganger, med en gjennomsnittlig oppfølging på 24 måneder (spredning 6 - 63). Skriftlig informert samtykke ble underskrevet av alle deltakere og studien er godkjent av de etiske komitéer ved Austin Health, og Mercy Health & Aged Care Human Research, Melbourne, Australia.



Figur 5. Flowchart som viser deltagerne som ble ekskludert fra studien, og de som ikke fullførte målingene.

Første beinmåling av mikroarkitektur ble utført så raskt som mulig etter fødsel; gjennomsnittlig 14 dager (spredning 3 - 25) etter fødsel. Andre måling var etter gjennomsnittlig 5 måneder (spredning 3 - 6) med fullamming, hvor mødrene ammet 6-10 ganger daglig uten å gi noe annet tilskudd. Tredje måling ble gjennomført gjennomsnittlig 11 måneder (spredning 5 - 28) etter avsluttet all form for amming. Denne siste målingen ble foretatt total 24 måneder (spredning 12-37) etter fødsel. Den totale oppfølgingstiden etter fødsel inkluderte 5 måneder (spredning 3-6) med fullamming 6-10 ganger daglig, deretter 8 måneder (spredning 0-25) med delvis amming 2-4 ganger daglig, som ble kombinert med at de ga annen næring til barnet, og deretter 11 måneder (spredning 5-28) uten noen form for amming.

Målinger

Ved hvert oppmøte svarte deltagerne på et spørreskjema, angående opplysninger om sykdommer og helse, medisiner, fysisk aktivitet og opplysning om varighet av amming. Det ble også målt, høyde, vekt og bein mikrostruktur distalt i tibia (leggbeinet) ved å bruke en mikro CT (High-resolution 3-dimentional peripheral quantitative computed tomography, HR-3D-pQCT, XtremeCT, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Sveits) (29). Denne kvantifiserer antall trabekler, tykkelse og avstand mellom trabeklene. StrAx1.0 software ble brukt for å kvantifisere kortikal porøsitet, total, kortikal og trabecular volumetrisk beintetthet (vBMD), total, kortikal og trabecular tverrsnittsareal (CSA). Totalt, kortikalt og trabekulært beinmasse i form av beinmineral innhold (BMC) ble beregnet ($BMC = vBMD * CSA$). StrAx1.0 software er en ny algoritme som deler måleområde i kortikalt og trabekulært bein (Straxcorp, Melbourne, Australia) (30, 31). Variasjonskoeffisientene (CV) for alle disse målingene var mellom 0,5 og 3 % (30, 31). Kontroll av måleutstyr ble utført daglig. For dette formål ble det skannet et fantom som inneholdt staver av hydroxyapatitt (QRM Moehrendorf, Tyskland). Strålebelastningen var minimal og på omtrent 1 μ Sv per pQCT måling.

Statistiske analyser

Ett utvalgs t-test ble brukt for å beregne absolutt og prosentvis beintap (endring i BMC) og for å teste om beintapet var signifikant forskjellig fra null; (i) under fullamming, (ii) etter avsluttet fullamming, og (iii) gjennom den totale oppfølgingsperioden for de som ammet og for kontroller. Varians analyser (ANCOVA) ble brukt for å sammenlikne gruppen som ammet

med kontrollgruppen, og vi justerte for baseline alder, paritet, høyde og vekt. Analyser ble utført ved bruk av STATA versjon 11.2, og $p < 0,05$ var valgt som signifikansnivå.

Resultater

De 46 kvinnene som ammet hadde en baseline gjennomsnittsalder på 32,9 år (standardavvik, SD = 4,7), høyde 164,6 cm (SD 7,6) og vekt 72,9 kg (SD 13,9). Mens kontrollene hadde en gjennomsnittsalder på 33,6 år (SD = 7,8), høyde 163,4 cm (SD 6,6) og vekt 63,2 kg (SD 7,7). Karakteristika for mikroarkitektur distalt i tibia ved hvert måletidspunkt er vist i Tabell 1.

Under fullamming

Endring i beinmasse under og etter amming, (og i kontrollgruppen) er angitt i mg HA og prosent, i hver oppfølgingsperiode (Tabell 2). Under fullamming i 5 måneder var det et beintap i total, kortikal og trabekulær beinmasse (BMC) distalt i tibia på henholdsvis 2,3 % (95 % konfidens intervall (KI) 1,6 – 3,1), 1,8 % (95 % KI 1,1 – 2,4), og 4,0 % (95 % 2,3 – 5,7), alle $p < 0,001$. Kortikal porøsitet økte 2,6 % (95 % KI 1,7 - 3,5), $p < 0,001$. Antall trabekler var redusert med 5,5 % (95 % KI 2,6 -8,5), trabeklene var 7,3 % (95 % KI 3,3 – 11,2) tykkere og det var 6,9 % (95 % KI 10,3 – 3,5) større avstand mellom dem (alle $p < 0,001$).

Etter fullamming

Etter fullamming var det et beintap distalt i tibia i total, kortikal og trabekulær beinmasse (BMC) på henholdsvis 1,1 % (95 % KI 0,4 – 1,9), 0,8 % (95 % KI 0,1 – 1,6), og 1,6 % (95 % 0,3 – 2,9), alle $p < 0,05$. Kortikal porøsitet økte 3,7 % (95 % KI 2,8 – 4,6), $p < 0,001$. Antall trabekler var redusert med 9,5 % (95 % KI 7,0 – 12,0), trabeklene var 13,5 % (95 % KI 10,3 – 16,7) tykkere og 10,0 % (95 % KI 7,3 – 12,7) større avstand mellom dem (alle $p < 0,001$).

Vedvarende bein deficit etter avsluttet amming

Etter avsluttet amming var det et vedvarende beintap i total, kortikal og trabekulær beinmasse (BMC) på henholdsvis 3,5 % (95 % KI 2,5 – 4,4), 2,6 % (95 % KI 1,8 – 3,4), og 5,6 % (95 % 3,9 – 7,4), alle $p < 0,001$. De som ammet hadde omtrent en dobbel så stor deficit i beinmassen som kontrollgruppen, på 3,5 % kontra 1,7 % for total BMC, 2,6 % kontra 1,1 % for kortikal BMC og 5,6 % kontra 3,5 % for trabekulær BMC (alle $p < 0,05$).

Diskusjon

Vi rapporterer i denne studien at det var både kortikalt og trabekulært beintap under amming, som et resultat av økt kortikal porøsitet, og tap av trabekler. Beintapet var størst under fullamming, men det var et vedvarende langsommere beintap etter avsluttet fullamming. Etter avsluttet amming var det en signifikant deficit i beinmasse. Det totale beintapet var omtrent dobbelt så stort som beintapet observert i kontrollgruppen, og dette var et resultat av at de som ammet hadde signifikant større økning i kortikal porøsitet og tap av trabekler enn kontrollene.

I tidligere studier er det vist at amming har medført beintap ved måling av beintetthet (BMD) (18, 20, 21, 24, 25, 28, 32). BMD er et surrogat-mål på beinstyrke, og lavere BMD er riktignok assosiert med økt risiko for brudd (1). BMD gir imidlertid ingen informasjon om den tredimensjonale mikroarkitektur, som er den strukturelle basis for beinstyrke, og derfor også for risiko for brudd (5, 8, 26). I dette prosjektet bekreftet vi beintap under amming, fra målinger i 3D bilder, og vi viste videre hvordan 3D mikro-arkitekturen ble affisert av dette beintapet. Økt kortikal porøsitet, færre trabekler og økt trabekulær avstand, som vist her, er derfor ny kunnskap om hvordan den 3D arkitektur svekkes ved beintap under amming. Vi kjenner ikke til andre studier som har vist dette hos ammende kvinner. Derimot bekrefter dette funn slik det er vist tidligere i dyreforsøk (15, 16)

Det er interessant å se at det faktiske er beintap fra både kortikalt og trabekulært bein. Det er tidligere rapportert hovedsakelig trabekulært og mindre kortikalt beintap ved amming (11), noe som er blitt forklart med at østrogenmangel rammer det trabekulære bein (33). Derimot ser vi i disse målingene at det er beintap også fra kortikalt bein under amming. Siden 80 % av skjeletter er kortikalt bein (6), og beinomsetningen ikke skjer bare på de trabekulære beinoverflatene, men også endokortikalt og intrakortikalt, så er det forståelig at også kortikalt beintap oppstår ved østrogenmangel og økt remodelering. Den økte trabekulær tykkelsen som ble observert i våre funn, var ikke fordi tykkelsen av trabeklene i seg selv økte, men fordi, de tynneste trabeklene var gått tapt på grunn av perforering, slik at den gjennomsnittlige tykkelse av de gjenværende tykkeste trabeklene var økt.

I denne studien var beintapet størst under fullamming, slik det også er vist i tidligere studier (20-25). Men det var overraskende at det deretter var et vedvarende langsommere beintap, til tross for av annen næring gitt til barnet som fortsatt ble delvis ammet 2-4 ganger daglig kombinert med annen ernæring til barnet. Disse resultatene står i kontrast til tidligere studier som har vist enten partiell eller total reversering av beintap 12-18 måneder etter fødselen etter

at mødrene ammet mindre, og deretter avsluttet amming og menstruasjonen kom tilbake som tegn på at østrogen nivået var normalisert (20, 23-26). I dyrestudier er det vist en komplett reversering av alt beintap, hvor også de endringene i mikro-arkitektur er komplett reversert, dette til tross for et mye større beintap under amming blant rotter og mus som ammer (11-14). For øvrig må sammenligning med dyrestudier gjøres med forsiktighet, fordi hormonforandringer og mekanismene som er involvert i beintap og reversering av beintap er noe annerledes hos dyr enn hos mennesker under amming (11).

Det observerte beintapet var ikke reversert etter avsluttet amming i denne studien. Dette til tross for at vi hadde en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 24 måneder etter fødsel. Det var gjennomsnittlig 17 måneder etter at de ammende fikk tilbake menstruasjonen. Dette er lengre oppfølging enn i noen andre studier som vi kjenner til. Det var derfor overraskende, og vi vet ikke helt hva det kan skyldes, men muligens kan det tilkomme reversering av beintap etter lenger oppfølging utover disse 2 årene. Siden vi ikke ønsker å risikere å trekke feil konklusjon basert på våre midlertidige funn i dette prosjektet, har vi valgt å forlenge oppfølgingen av disse kvinnene. Endelige resultater vil derfor foreligge etter ytterligere ett års oppfølging.

Studien har begrensninger. Siden den er basert på beinmålinger av mikrostruktur i tibia, og ikke målinger sentralt i lårhalsen som er anbefalt måle-område for BMD, fordi dette er det klinisk mest relevante området hvor det alvorlige osteoporotiske bruddet oppstår (1, 4). Dessuten hadde vi en relativt liten kohort i denne studien og kontroll gruppen var også liten.

Konklusjon

Det var både kortikalt og trabekulært beintap under amming, og dette beintapet var ikke reversert etter avsluttet amming i disse midlertidige resultatene. Selv om dette er den mest omfattende studien som har undersøkt effekten av amming på bein mikroarkitektur per i dag, så trenger vi lengre oppfølging for å avklare om det beintapet under amming reverseres, eller om det persisterende etter avsluttet amming og medfører økt risiko for beinskjørhet senere i livet.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. 2005.
(www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-forebygging-og-behandling-av-osteoporose-og-osteoporotiske-brudd/Publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-forebygging-og-behandling-av-osteoporose-og-osteoporotiske-brudd-sammendrag.pdf)
2. Omsland TK, Holvik K, Meyer HE, et al. Hip fractures in Norway 1999-2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates. A NOREPOS study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(10):807-814.
3. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. International Variations in Hip Fracture Probabilities: Implications for Risk Assessment. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1237-1244.
4. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359:1761-1767.
5. Gordeladze JO. Postmenopausal osteoporose: Universitetsforlaget; 1998.
6. Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet.* 2010;375:1729-1736.
7. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall - Textbook of Medical Physiology 12th edition. Saunders Elsevier, 2011.
8. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med.* 2006;354:2250-2261.
9. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A Unitary Model for Involutional Osteoporosis: Estrogen Deficiency Causes Both Type I and Type II Osteoporosis in Postmenopausal Women and Contributes to Bone Loss in Aging Men. *J Bone Miner Res.* 1998;13:763-773.
10. Bjørnerem Å, Ghasem-Zadeh A, Bui M, et al. Remodeling markers are associated with larger intracortical surface area but smaller trabecular surface area: A twin study. *Bone.* 2011;49:1125-1130.
11. Wysolmerski JJ. Conversations Between Breast and Bone: Physiological Bone Loss During Lactation as Evolutionary Template for Osteolysis in Breast Cancer and Pathological Bone Loss After Menopause. *Bonekey.* 2007;4:209-225.
12. VanHouten JN, Wysolmerski JJ. Low Estrogen and High Parathyroid Hormone-Related Peptide Levels Contribute to Accelerated Bone Resorption and Bone Loss in Lactating Mice. *Endocrinology.* 2003;144:5521-5529.
13. Zeni SN, Di Gregorio S, Mautalen C. Bone Mass Changes During Pregnancy and Lactation in the Rat. *Bone.* 1999;25:681-685.

14. Honda A, Kurabayashi T, Yahata T, et al. Effects of Pregnancy and Lactation on Trabecular Bone and Marrow Adipocytes in Rats. *Calcif Tissue Int* 2000;67:367-372.
15. Ardeshirpour L, Dann P, Adams DJ, et al. Weaning triggers a decrease in receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand expression, widespread osteoclast apoptosis, and rapid recovery of bone mass after lactation in mice. *Endocrinology*. 2007;148:3875-3886.
16. Liu XS, Ardeshirpour L, VanHouten JN, et al. Site-Specific Changes in Bone Microarchitecture, Mineralization, and Stiffness During Lactation and After Weaning in Mice. *J Bone Miner Res*. 2012;27:865-875.
17. Vajda EG, Kneissel M, Muggenburg B, et al. Increased intracortical bone remodeling during lactation in beagle dogs. *Biology of Reproduction*. 1999;61:1439-1444.
18. Kovacs CS. Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy and Lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:105-118.
19. Kalkwarf HJ. Hormonal and dietary regulation of changes in bone density during lactation and after weaning in women. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1999;4:319-329.
20. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, et al. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporosis Int*. 2001;12:732-737.
21. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone - Mineral Loss During Lactation and Recovery After Weaning. *Obstet Gynecol*. 1995;86:26-32.
22. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F et al. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol*. 1999;94:52-56.
23. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med*. 1997;337:523-528.
24. Moller UK, Vieth SS, Mosekilde L, Rejnmark L. Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study. *Osteoporosis Int*. 2012;23:1213-1223.
25. Laskey MA, Prentice A. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol*. 1999;94:608-615.
26. Laskey MA, Price RI, Khoo BCC, et al. Proximal femur structural geometry changes during and following lactation. *Bone*. 2011;48:755-759.
27. Kaur M, Pearson D, Godber I, et al. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Elsevier Science*. 2002;32:449-454.
28. Pearson D, Kaur M, San P, et al. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation. *Bone*. 2004;34:570-578.

29. Laib A, Hauselmann HJ, Ruegsegger P. In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care* 1998;6:329-337.
30. Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Seeman E. Method and system for Image Analyses of Selected Tissue Structures International Patent Application No. PCT/AU2010/001181. 2011.
31. Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, Mbala A, et al. A new method of segmentation of compact-appearing, transitional and trabecular compartments and quantification of cortical porosity from high resolution peripheral quantitative computed tomographic images. *Bone*. 2013;1:8-20.
32. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, et al. Bone mineral density changes during lactation: Maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1738-1746.
33. Khosla S, Melton LJ , Riggs BL. The Unitary Model for Estrogen Deficiency and the Pathogenesis of Osteoporosis: Is a Revision Needed? *J Bone Miner Res*. 2011;26:441-451.

Tabell 1. Gjennomsnittsverdier (95 % konfidensintervall (KI)) for mikroarkitektur distalt i tibia ved 3 måletidspunkt for gruppa som ammet: før amming, etter fullamming, og etter avsluttet amming og ved 2 måletidspunkt for kontroll gruppa.

	Ammende kvinner (n = 46)			Kontroll (n = 29)	
	Baseline	Etter	Etter avsluttet	Baseline	Oppfølging
	Før amming	fullamming	ammeperiode	Baseline	Oppfølging
	1.måling	2.måling	3.måling	1.måling	2.måling
	Gjennomsnitt (95 % KI)	Gjennomsnitt (95 % KI)	Gjennomsnitt (95 % KI)	Gjennomsnitt (95 % KI)	Gjennomsnitt (95 % KI)
Total BMC (mg HA)	2174 (2086, 2261)	2123 (2036, 2209)	2098 (2012, 2184)	1769 (1628, 1909)	1741 (1596, 1886)
Kortikal BMC (mg HA)	1601 (1548, 1654)	1572 (1520, 1623)	1558 (1508, 1607)	1257 (1165, 1350)	1244 (1149, 1339)
Kortikal porøsitet (%)	54.5 (53.1, 55.8)	55.8 (54.6, 57.0)	57.8 (56.7, 58.9)	51.3 (47.8, 54.8)	52.9 (49.8, 56.0)
Trabekulær BMC (mg HA)	572 (512, 632)	550 (491, 609)	540 (482, 598)	511 (442, 580)	496 (425, 567)
Trabekulær antall (1/mm)	1.9 (1.8, 2.0)	1.8 (1.7, 1.9)	1.6 (1.5, 1.7)	1.7 (1.6, 1.8)	1.5 (1.5, 1.6)
Trabekulær tykkelse (mm)	0.074 (0.069, 0.078)	0.078 (0.074, 0.082)	0.089 (0.086, 0.093)	0.079 (0.073, 0.085)	0.089 (0.083, 0.094)
Trabekulær avstand (mm)	0.47 (0.44, 0.49)	0.50 (0.47, 0.53)	0.56 (0.52, 0.59)	0.53 (0.49, 0.56)	0.58 (0.53, 0.62)

BMC; beinmineral innhold.

Tabell 2. Gjennomsnittlig endring (95 % konfidens intervall (KI)) i mikroarkitektur distalt i tibia under og etter fullamming, og i løpet av hele oppfølgingsperioden, og i kontrollgruppa, og sammenlikning mellom gruppa som ammet og kontrollgruppa.

	Ammende kvinner (n = 46)			Kontroll (n = 29)
	Endring under fullamming Gjennomsnittlig (95 % KI)	Endring etter fullamming Gjennomsnittlig (95 % KI)	Endring over ammeperioden Gjennomsnittlig (95 % KI)	Endring Gjennomsnittlig (95 % KI)
Total BMC (mg HA)	-51.2 (-68.4, -33.9) ^c	-24.5 (-39.8, -9.2) ^b	-75.7 (-96.0, -55.4) ^c	-27.5 (-51.9, -3.1) ^{a,e}
Total BMC (%)	-2.3 (-3.1, -1.6) ^c	-1.1 (-1.9, -0.4) ^b	-3.5 (-4.4, -2.5) ^c	-1.7 (-3.1, -0.3) ^{a,e}
Kortikal BMC (mg HA)	-29.1 (-39.5, -18.6) ^c	-14.2 (-26.0, -2.3) ^a	-43.2 (-56.2, -30.3) ^c	-12.8 (-30.1, 4.6) ^e
Kortikal BMC (%)	-1.8 (-2.4, -1.1) ^c	-0.8 (-1.6, -0.1) ^a	-2.6 (-3.4, -1.8) ^c	-1.1 (-2.5, 0.3) ^e
Kortikal porøsitet (%)	2.6 (1.7, 3.5) ^c	3.7 (2.8, 4.6) ^c	6.4 (5.3, 7.5) ^c	3.6 (0.8, 6.5) ^{a,f}
Trabekulær BMC (mg HA)	-22.1 (-32.2, -12.0) ^c	-10.2 (-17.5, -2.9) ^b	-32.3 (-44.4, -20.1) ^c	-14.8 (-23.5, -6.0) ^{b,d}
Trabekulær BMC (%)	-4.0 (-5.7, -2.3) ^c	-1.6 (-2.9, -0.3) ^b	-5.6 (-7.4, -3.9) ^c	-3.5 (-5.4, -1.5) ^{b,d}
Trabekulær antall (%)	-5.5 (-8.5, -2.6) ^c	-9.5 (-12.0, -7.0) ^c	-14.8 (-17.7, -11.8) ^c	-9.7 (-13.2, -6.2) ^{b,d}
Trabekulær tykkelse (%)	7.3 (3.3, 11.2) ^c	13.5 (10.3, 16.7) ^c	23.9 (18.0, 29.9) ^c	13.7 (8.0, 19.5) ^{c,d}
Trabekulær avstand (%)	6.9 (3.5, 10.3) ^c	10.0 (7.3, 12.7) ^c	18.1 (14.1, 22.2) ^c	10.1 (5.4, 14.9) ^{c,d}

BMC = bein mineral innhold.

Endring under amming (2. minus 1. måling), etter fullamming (3. minus 2. måling) og over hele oppfølgingsperioden (3. minus 1. måling).

^a P < 0,05, ^b P < 0,01, ^c P < 0,001 er p-verdier for forandringer innen gruppene ved bruk av t-test.

^d P < 0,05, ^e P < 0,01, ^f P < 0,001 ANCOVA justert for alder, paritet, høyde og vekt for sammenlikning av kontroller og ammende kvinner.