

Nilkkamurtumien vaaratekijät - OSTPRE-murtumakohortin väestöpohjainen riskitekijäanalyysi 13,9 vuoden seurannassa

Salovaara Kari^{1,2}, Hietala Jukka¹, Rikkonen Toni¹, Sirola Joonas^{1,2}, Tuppurainen Marjo^{1,3}, Kröger Heikki^{1,2}

¹ Luu- ja rustotutkimusyksikkö, Kliininen tutkimuskeskus, Kuopion Yliopisto, PL 1627, 70211 KUOPIO

² Ortopedian, traumatologian ja käsikirurgian klinikka, KYS

³ Naistentautien ja synnytysopin klinikka, KYS

Ankle fractures are a common bone trauma requiring medical attention in postmenopausal women. In the present study 12333 women were followed an average of 13.9 years. Main outcome was ankle fracture (ICD10 S82.5, S82.6 and S82.8). Fractures were self reported every five years in a questionnaire and validated from medical records or x-rays. A random stratified sample of 3222 women underwent BMD-measurement (bone mineral density). During the follow-up 583 subjects sustained 608 ankle fractures, 475 unimalleolar and 133 bi- or trimalleolar. In a multivariate analysis with Cox proportional hazards regression model several risk-factors were recognized; body mass index (BMI): Hazard Ratio (HR) 1.05 (95 % Confidence Interval (CI) 1.03-1.07), current smoking: HR 1.55 (1.24-1.95), previous fracture: HR 1.38 (1.13-1.67), sister's hip fracture: HR 2.07 (1.23-3.46), type 1 diabetes: HR 2.96 (1.23-7.15), alcoholism: HR 4.54 (2.39-8.62), Paget's disease: HR 10.29 (1.27-83.4), chronic pulmonary disease: HR 82.05 (11.3-594), use of prescribed antiepileptic: HR 2.76 (1.50-5.07), inhaled glucocorticoid: HR 1.70 (1.05-2.75) and anxiolytics or hypnotics: HR 1.65 (1.13-2.40). In conclusion, ankle fractures seem to be associated with life-style factors and polymorbidity. However, the role of BMD seems to be of less importance.

Nilkkanivelen vääntyessä syntyvät kehrästason murtumat ovat yleisiä murtumia myös ikääntyvässä väestössä. Suuri osa niistä sattuu myös ikääntyvässä väestössä. Suuri osa niistä sattuu myös mekanismilla, joka voidaan luokitella matalaenergiseksi (1). Potilaat kuitenkin yleensä poikkeavat yleisten matalaenergisten osteoporoosiin liittyvien murtumien tyypillisistä potilaista. Aiemmissa aineistoissa nilkkamurtumiin on löydetty useampia riskitekijöitä; ylipainoisuus, tupakointi, polyfarmasia, aiemmat murtumat, kaatumiset ja ikä (2–6).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa nilkkamurtumien riskitekijöitä 47 - 56-vuotiailla perimenopausaalisilla naisilla väestöpohjaisessa seurannassa 15 vuoden aikana.

Tutkittavat ja menetelmät

Väestö

Vuonna 1989 käynnistettiin Kuopiossa OSTPRE-tutkimus (Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study). Tutkimusväestöksi poimittiin huhtikuussa 1989 Kuopion läänin alueella asuvat vuosina 1932 – 41 syntyneet naiset. Väestöpoiminnan 14 220 naisesta 13 100 (92,1 %) vastasi alkukyselyyn. Seurantatiedot on kerätty viiden vuoden välein lähetetyllä kyselyllä, jossa kerättiin tiedot seurannan aikaisista murtumista. Seurantakyselyt on lähetetty viiden (1994), kymmenen (1999) ja viidentoista (2004) vuoden kohdalla (7).

Kysely

Alkukyselyssä kerättiin tietoa tutkittavan antropometriasta, gynekologisesta historiasta, murtumataustasta, käytössä olevista lääkkeistä, diagnosoiduista sairauksista ja elintavoista. Seurantakyselyissä kerättiin tiedot seurannan aikana tapahtuneista murtumista. Lisäksi elintapojen ja terveystietojen muutoksia kartoitettiin alkukyselyä vastaavilla kysymyksillä. Tiedot lähisukuisten murtumista kerättiin viiden ja kymmenen vuoden seurantakyselyissä.

Luuntiheysmittaus

Alkukyselyyn vastanneista 13100 naisesta poimittiin osin satunnaisesti ja osin stratifoidusti osteoporoosin riskiryhmistä 3222 tutkittavan otos, joka kutsuttiin lannerangan ja reisiluun luuntiheysmittaukseen DXA menetelmällä (Dual X-ray Absorptiometry, DXA) Lunar DPX-laitteella (Lunar Co, Madison, WI, USA).

Murtumat

Tässä analyysissä ensisijainen päätemuuttuja oli nilkkamurtuma. Tiedot kaikista seurannan aikana tapahtuneista murtumista validoitiin sairauskertomusta, röntgenlausunnoista tai röntgenkuvista.

Tilastolliset menetelmät

Alkutilanteessa nilkkamurtuman saaneita naisia verrattiin muihin naisiin jatkuvien normaalijakaumaa noudattavien muuttujien osalta t-testillä, muiden jatkuvien muuttujien osalta non-parametrisellä Mann-Whitneyn testillä, luokkamuuttujien osalta khiin neliotestillä poislukien dikotomiset muuttujat, joissa matalan frekvenssin takia käytettiin tarkkaa Fisherin nelikenttätestiä. Kaikki muuttujat, joiden osalta ryhmien välillä näkyi ero tilastollisen merkitsevyyden p-arvolla alle 0,1, otettiin Coxin suhteellisten vaarojen regressioanalyysin yhden muuttujan malliin. Kaikki ne muuttujat, jotka yhden muuttujan mallissa ennustivat murtumaa riski- tai suojatekijänä tilastollisen merkitsevyyden p-arvolla alle 0,1, eivät korreloineet keskenään (korrelaatiokerroin alle 0,3) otettiin lopulliseen monimuuttujamalliin, joka suoritettiin asteittain takaperin etenevänä (Likelihood Ratio) mallina.

Tulokset

Potilaat

Alkukyselyyn vastanneista 13100 naisesta seuranta-tiedot viiteen vuoteen saakka saatiin 12333 naisesta, kymmeneen vuoteen saakka 11489 naisesta ja viiteen-

toista vuoteen asti 10474 naisesta.

Murtumat

Seurannan aikana 583 potilasta sai yhteensä 608 nilkkamurtumaa, joista 475 oli yhden kehräksen murtumia ja 133 kahden tai kolmen kehräksen murtumia. Keskimääräinen ikä ensimmäisen nilkkamurtuman sattuessa oli 59,6 vuotta.

Riskitekijäanalyysi

Lopullisessa monimuuttujamallissa tilastollisesti merkittäviksi ennustetekijöiksi jäi painoindeksi (BMI) siten, että yhden yksikön nousu lisäsi nilkkamurtumariskiä 5 % (vaarasuhde 1. Hazard Ratio (HR) 1,05). Tupakointi lisäsi murtumariskiä 55 % aiemmin tupakoimattomiin verrattuna. Tupakointinsa lopettaneiden riski ei poikennut tupakoimattomista. Alkoholin käyttö nosti nilkkamurtuman riskiä annosvasteisesti 5 %:lla yhtä viikoittaista alkoholiannosta kohti. Murtumatausta oli nilkkamurtuman kohdalla myös selkeä ennustetekijä: oma aiempi murtuma nosti riskiä 38 %, sisaren lonkkamurtuma jopa 107 %, kun taas veljen aiempi murtuma näytti laskevan riskiä 53 %. Sairauksista riskiä nostivat nuoruustyyppin diabetes 196 %, alkoholismi 354 % kun taas luuston Pagetin tauti nosti riskin yli 10- ja krooninen keuhkosairaus jopa yli 80-kertaiseksi. Lääkityksistä D-vitamiinin kulutusta lisäävien antiepileptien ryhmän lääkkeen käyttö (karbamatsipiini, fenytoiini ja fenobarbitaali) lisäsi riskiä 176 %, inhalaatiokortisonin käyttö 70 % ja anksiolyytti-hypnootti -ryhmän lääke 65 %. Kaikki loput muuttujat jäivät tästä mallista pois. Taulukko 1. sisältää yhteenvedon monimuuttujamallin vaarasuh-teista ja niiden 95 % luottamusväleistä.

Pohdinta

Aiempien tutkimusten tapaan ylipainoisuus, tupakointi ja aiempi murtuma tulivat esille nilkkamurtumaa ennustavina tekijöinä. Lisäksi alkoholin käyttö lisäsi riskiä annosvasteisesti. Nämä tekijät kuvastavat yleisesti tunnettujen haitallisten elintapojen yhteyttä nilkkamurtumiin. Potilaan ja hänen lähiomaistensa murtumatausta kuvastaa osittain potilalle ominaista tapaturma-alttiutta. Toisaalta murtumatausta voi liittyä perinnöllisesti määräytyviin luun laatuominaisuuksiin. Erityisen vahva korrelaatio sisaren murtuman ja kohonneen murtumariskin välillä on havaittu myös aiemmissa tutkimuksissa (8). Veljen murtuman tuoma

suojavaikutus on yllättävä ja selittämätön. Kyseessä voi olla tyyppin II virhe, jota osittain selittää tämän tekijän harvinaisuus. Tässä analyysissä keskityttiin yksittäisten lääkitysten ja diagnoosien vaikutukseen.

Totesimme, että diabetes, alkoholismi, Pagetin tauti ja krooninen keuhkosairaus lisäävät kaikki nilkkamurtumariskiä. Diabeteksen tiedetään vaikuttavan luuntiheyteen ja sen myötä nostavan myös muiden murtumatyyppien riskiä (9). Alkoholien runsas käyttö alentaa luuntiheyttä mutta todennäköisesti myös altistaa tapaturmille (10). Pagetin taudin merkitys nilkkamurtumiin on harvinaisuutensa takia vähäinen, mutta analyysin mukaan Paget-potilaiden riski nilkkamurtumiin on huomattavan korkea. Krooniseen keuhkosairauteen liittyvä immobilisaatio paitsi heikentää luun laatua, myös nostaa tapaturma-alttiutta. Tämän lisäksi keuhkosairaita potilaita hoidetaan usein systeemikor-

tisonilla, jonka tiedetään alentavan luuntiheyttä ja lisäävän murtumariskiä (11). Oraalinen kortisonilääkitys ei kylläkään tullut yksittäisenä riskitekijänä esille. Tähän voi liittyä kyselytutkimukselle ominainen raportointiharha.

Nilkkamurtuman riskiä nostivat myös epilepsialääkitys, inhaloitava kortisoni ja unilääkkeiden ja rauhoittavien lääkkeiden ryhmä. Antiepileptien tiedetään laskevan luuntiheyttä (12). Tässä analyysissä antiepileptien ryhmä, jonka tiedetään lisäävän elimistön D-vitamiinin tarvetta (karbamatsipiini, fenytoiini ja fenobarbitaali) aiheutti merkittävän nilkkamurtumariskin nousun. Tämä voi selittyä osin suhteellisen D-vitamiinin puutteen vaikutuksella luukudokseen pitkällä aikavälillä. Toisaalta lääkityksen omaavilla potilailla osa murtumista voi liittyä epileptisiin kohtauksiin. Inhalaatiokortisonin käyttö yksin ei lisää murtu-

Taulukko 1. Suhteellinen riski vaarasuhteina (HR) monimuuttujamallissa

	HR	95,0% CI			p-arvo	
Painoindeksi (BMI)	1.05	1.03	-	1.07	<0.001	***
Tupakointi						
ei koskaan	1.00					
tupakoi	1.55	1.24	-	1.95	<0.001	***
lopettanut	1.02	0.77	-	1.35	0.89	
Alkoholin käyttö / annoksia viikossa	1.05	1.03	-	1.09	0.003	**
Murtumatausta						
oma aiempi murtuma	1.38	1.13	-	1.67	0.001	**
sisaren aiempi lonkkamurtuma	2.07	1.23	-	3.46	0.006	*
veljen aiempi murtuma	0.47	0.22	-	1.00	0.049	*
Ilmoitetut diagnoosit:						
Diabetes tyyppi 1. ^a	2.96	1.23	-	7.15	0.02	*
Alkoholismi	4.54	2.39	-	8.62	<0.001	***
Neurologinen muu sairaus ^b	0.16	0.02	-	1.13	0.07	
Pagetin tauti	10.29	1.27	-	83.4	0.03	*
Krooninen keuhkosairaus ^a	82.05	11.3	-	594	<0.001	***
Ilmoitetut reseptilääkitykset:						
Antiepilepti a (karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali)	2.76	1.50	-	5.07	0.001	**
Inhalaatiokortisoni	1.70	1.05	-	2.75	0.03	*
Calsium-valmiste a	2.10	1.00	-	4.42	0.052	
Anksiolyytit ja unilääkkeet	1.65	1.13	-	2.40	0.010	*
* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001						

mariskiä (13) seuranta-aineistossa. Nykyisin astman ja kroonisen tukkivan keuhkosairauden (COPD) hoito perustuu inhaloitaviin steroideihin. Näihin liittyy mahdollisesti vähemmän raportointiharhaa kuin oraalisiin kortisonikuureihin. Mahdollisesti inhaloitavan steroidin vaikutus on näennäinen ja johtuu sen yhteystä keuhkosairauksiin ja ja niihin liittyviin kortisonikuureihin. Korrelaatio inhaloitavien steroidien ja keuhkosairauksien välillä on kuitenkin vähäinen ($R = 0,001$). Anksiolyytti-hypnootti – ryhmässä 1989 oli edustettuina bentsodiatsepiini- ja barbituraattijohdokset. Näiden lääkkeiden tiedetään heikentävän lihastonusta ja heikentävän lihasten hallintaa. Sen vuoksi riski kaatumiselle ja edelleen murtumalle kasvaa. Bentsodiatsepiinien on aiemmin todettu lisäävän jalkaterän murtumia(14).

Nilkkamurtumariski on enemmän riippuvainen elintapoihin ja sairauksiin liittyvistä tekijöistä ja vain rajallisesti luun laatuun vaikuttavista tekijöistä. Nilkkamurtumien ehkäisyssä voitaisiin tämän tutkimuksen perusteella suositella tupakoinnin ja alkoholinkäytön vähentämistä ja ylipainon hallintaa. Luuntiheyteen liittyvät interventiot ovat todennäköisesti vähäisemmässä roolissa.

Kirjallisuus

1. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos.Int.* 2006;17(7):1065-1077.
2. Valtola A, Honkanen R, Kroger H, Tuppurainen M, Saarikoski S, Alhava E. Lifestyle and other factors predict ankle fractures in perimenopausal women: a population-based prospective cohort study. *Bone* 2002 Jan;30(1):238-242.
3. Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J.Bone Miner.Res.* 1996 Sep;11(9):1347-1355.
4. Hasselman CT, Vogt MT, Stone KL, Cauley JA, Conti SF. Foot and ankle fractures in elderly white women. Incidence and risk factors. *J.Bone Joint Surg.Am.* 2003 May;85-A(5):820-824.
5. Bostman OM. Body mass index of patients with elbow and ankle fractures requiring surgical treatment. *J.Trauma* 1994 Jul;37(1):62-65.
6. Daly PJ, Fitzgerald RH,Jr, Melton LJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ankle fractures in Rochester, Minnesota. *Acta Orthop.Scand.* 1987 Oct;58(5):539-544.
7. Honkanen R, Tuppurainen M, Alhava E, Saarikoski S (1991) Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. Baseline postal inquiry in 1989. Publications of the University of Kuopio, Community Health, Statistics and Reviews 3/1991.
8. Sirola J, Salovaara K, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Alhava E, Kroger H. Sister's fracture history may be associated with perimenopausal bone fragility and modifies the predictability of

fracture risk. *Osteoporos.Int.* 2009 Apr;20(4):557-565.

9. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005 Jul;48(7):1292-1299.
10. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos.Int.* 2005 Jul;16(7):737-742.
11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J.Bone Miner.Res.* 2004 Jun;19(6):893-899.
12. Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, Bowman PJ, Bauer DC, Schwartz A, et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch.Intern.Med.* 2003 Apr 28;163(8):949-957.
13. Laatikainen AK, Kroger HP, Tukiainen HO, Honkanen RJ, Saarikoski SV. Bone mineral density in perimenopausal women with asthma: a population-based cross-sectional study. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1179-1185.
14. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008 Jul;43(1):149-155.